

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 15, № 5 (89) Сентябрь-Октябрь 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.Июшин (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
<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: 30.10.2020
Формат 60×84 1/8
Условных печатных листов – 14,3
Заказ № 74
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 5 (89), September-October, 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.Kotel'nikov, 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.Tutel'yan, 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

Р.М. Файзуллина, Л.Ф. Ганиева, З.А. Шангареева СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИ- ВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ	5	R.M. Fayzullina, L.F. Ganieva, Z.A. Shangareeva COMPARATIVE ANALYSIS OF FACTORS FOR ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN LIVING IN COUNTRYSIDE
В.Н. Павлов, Р.А. Казихинов, А.А. Казихинов, Р.И. Сафиуллин, А.М. Пушкарёв, А.Р. Загитов, А.Р. Фарганов, И.И. Биганяков РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕН- ТОВ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ И ВОСПАЛИТЕЛЬ- НЫМИ СТРИКТУРАМИ И ОБЛИТЕРАЦИЯМИ УРЕТРЫ	9	V.N. Pavlov, R.A. Kazikhinurov, A.A. Kazikhinurov, R.I. Safiullin, A.M. Pushkarev, A.R. Zagitov, A.R. Farganov, I.I. Biganuakov THE RESULT OF SURGICAL TREATMENT IMPROVEMENT FOR PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC, INFLAMMATORY AND OBSTRUCTIVE STRICTURES OF URETHRA
В.Н. Павлов, А.Р. Загитов, Р.Р. Нуриахметов, А.А. Казихинов, А.М. Пушкарёв, В.С. Пантелеев, Ф.Н. Мухамедьянов, И.З. Салимгареев, И.И. Биганяков, И.М. Насибуллин СЛУЧАЙ РЕКОНСТРУКЦИИ НЕОУРЕТЕРОЦИСТОАНА- СТОМОЗА ПО ПОВОДУ ПРОТЯЖЕННОЙ СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА У ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРО- ВАННОЙ ПОЧКОЙ	12	V.N. Pavlov, A.R. Zagitov, R.R. Nuriakhmetov, A.A. Kazikhinurov, A.M. Pushkarev, V.S. Panteleev, F.N. Mukhammed'yanov, I.Z. Salimgareev, I.I. Biganyakov, I.M. Nasibullin URETEROCYSTONEOSTOMY RECONSTRUCTION IN CASE OF EXTENDED STRICTURE OF THE URETER IN A PATIENT WITH KIDNEY TRANSPLANT
Т.Р. Бикташев, Р.Х. Зулкарнеев, А.С. Рахимкулов АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА НЕОТЛОЖНУЮ КОМОРБИДНУЮ ОБРАЩАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРО- МА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМА- ЦИОННОЙ СИСТЕМЫ «PROMED»	17	T.R. Biktashev, R.Kh. Zulkarneev, A.S. Rakhimkulov ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF COMMUNITY- ACQUIRED PNEUMONIA ON EMERGENCY COMORBID TREATMENT OF PATIENTS WITH METABOLIC SYN- DROME USING THE MEDICAL INFORMATION SYSTEM «PROMED»
Л.В. Волевач, Р.Д. Гурьев, Н.А. Демидова, Р.А. Гарипова, Л.В. Габбасова, А.А. Камалова, А.Ш. Нафикова КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ У ЛИЦ С БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ПОВЫШЕННОМ ВЕСЕ	22	L.V. Volevach, R.D. Guriev, N.A. Demidova, R.A. Garipova, L.V. Gabbasova, A.A. Kamalova, A.Sh. Nafikova CLINICAL PICTURE AND ASSESSMENT OF NUTRI- TIONAL BEHAVIOR IN OVERWEIGHT INDIVIDUALS WITH BILIARY PATHOLOGY
Л.В. Волевач, Н.А. Демидова, Р.Д. Гурьев, А.Ш. Нафикова, Л.В. Габбасова, А.А. Камалова, Т.С. Загидуллин, Л.Ф. Киреева ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИЧНОСТНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ И С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА	25	L.V. Volevach, N.A. Demidova, R.D. Guriev, A.Sh. Nafikova, L.V. Gabbasova, A.A. Kamalova, T.S. Zagidullin, L.F. Kireeva EFFICIENCY OF DYNAMIC MONITORING OF OVER- WEIGHT PATIENTS WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS USING A PERSONALLY-ORIENTED EDUCATIONAL PROGRAM
В.В. Рыбачков, С.В. Куликов, С.А. Сорогин, А.Б. Сорогин, С.В. Цыбулько ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА	29	V.V. Rybachkov, S.V. Kulikov, S.A. Sorogin, A.B. Sorogin, S.V. Tsybulko ON THE FEATURES OF THE COURSE OF THE ULCERATIVE COLITIS
Р.А. Старостин, З.А. Афанасьева, М.А. Старостина ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН	32	R.A. Starostin, Z.A. Afanas'eva, M.A. Starostina EPIDEMIOLOGY OF COLORECTAL CANCER IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN
Р.А. Майер, Л.А. Мхитарян, А.А. Набиева, Б.А. Бакиров ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕ- НИЙ У ПАЦИЕНТОВ С МНЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ	38	R.A. Maier, L.A. Mkhitaryan, A.A. Nabieva, B.A. Bakirov FREQUENCY OF THROMBOTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS
Р.Г. Яппаров, Р.О. Симонов, М.Н. Ахтямов, Р.Т. Мурзабаева СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СМЕРТНОСТИ СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО КОНТИНГЕНТА НАСЕ- ЛЕНИЯ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА 2017-2019 ГГ.	41	R.G. Yapparov, R.O. Simonov, M.N. Akhtyamov, R.T. Murzabaeva COMPARATIVE ANALYSIS OF MORTALITY STRUCTURE AMONG HIV-INFECTED POPULATION IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN FOR 2017-2019
Д.Н. Хасанов, З.И. Ахмеджанова, Д.М. Урунова, Д.А. Каримов, А.Н. Хасанова, Г.Т. Гатиятуллина, Г.М. Хасанова ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ	47	D.N. Khasanov, Z.I. Akhmedzhanova, D.M. Urunova, D.A. Karimov, A.N. Khasanova, G.T. Gatiyatullina, G.M. Khasanova ADVERSE EFFECTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY DEPENDING ON THE TREATMENT SCHEME OF PATIENTS WITH HIV INFECTION
В.В. Эрдман, Т.Р. Насибуллин, И.А. Туктарова, С.Р. Казанцева, А.З. Матуа, О.Е. Мустафина, А.В. Полоников, Т.В. Викторова СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕ- РА RS1131341 ГЕНА NQO1 В ПОПУЛЯЦИЯХ ИЗ РАЗНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ РЕГИОНОВ	51	V.V. Erdman, T.R. Nasibullin, I.A. Tuktarova, S.R. Kazantseva, A.Z. Matua, O.E. Mustafina, A.V. Polonikov, T.V. Viktorova COMPARATIVE ANALYSIS OF THE POLYMORPHIC MARKER RS1131341 OF THE NQO1 GENE IN POPULA- TIONS FROM DIFFERENT ECOLOGICAL REGIONS
Т.А. Глебова, П.Ю. Галин ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СРЕДНЕЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА	55	T.A. Glebova, P.Yu. Galin INFLUENCE OF ENALAPRIL ON CLINICAL AND INSTRUMENTAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WITH MID RANGE EJECTION FRACTION

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- | | |
|--|--|
| <p>Е.М. Малиновская, Е.А. Кожина, Е.С. Ершова,
М.С. Коныкова, В.П. Вейко, П.А. Бобровский, В.Н. Лазарев,
Л.В. Каменева, В.М. Писарев, Н.Н. Вейко, С.В. Костюк
ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНАМ TLR9 И AIM2 В ОПУ-
ХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ MCF7 НА ИЗМЕНЕНИЕ ТРАН-
СКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ МАРКЕРНЫХ ГЕНОВ
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ГИПОКСИИ ПОД ВОЗ-
ДЕЙСТВИЕМ ГЦ-ОБОГАЩЕННЫХ ФРАГМЕНТОВ ДНК</p> | <p>E.M. Malinovskaya, E.A. Kozhina, E.S. Ershova,
M.S. Kon'kova, V.P. Veiko, P.A. Bobrovsky, V.N. Lazarev,
L.V. Kameneva, V.M. Pisarev, N.N. Veiko, S.V. Kostyuk
EFFECT OF TLR9/AIM2 GENE KNOCKOUT IN MCF7
TUMOR CELLS ON ALTERATIONS OF OXIDATIVE
STRESS AND HYPOXIA MARKER GENE EXPRESSION
IN RESPONSE TO GC-ENRICHED DNA FRAGMENTS</p> |
| 60 | 60 |
| <p>С.Г. Абдуллина, Е.А. Калинин, И.К. Тухбатуллина
ВАЛИДАЦИЯ КУЛОНОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ В СУБСТАНЦИИ РОЗУВАСТАТИНА</p> | <p>S.G. Abdullina, E.A. Kalinkina, I.K. Tukhbatullina
VALIDATION OF THE COULOMETRIC METHOD
FOR WATER DETERMINATION IN THE SUBSTANCE
OF ROSUVASTATIN</p> |
| 65 | 65 |
| <p>Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Н.С. Бессонова, Т.Г. Евстафьева
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЕТОКОНА-
ЗОЛА В МАЗИ НА ТИТАНСОДЕРЖАЩЕЙ ОСНОВЕ</p> | <p>T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, N.S. Bessonova, T.G. Evstafieva
SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF KETOCONAZOLE
IN OINTMENT ON THE TITANIUM-CONTAINING BASIS</p> |
| 68 | 68 |
| <p>В.В. Чемпосов, А.Г. Васильева, Н.К. Чирикова
ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ИЗ JUNIPERUS COMMUNIS
L. VAR. SAXATILIS</p> | <p>V.V. Chemposov, A.G. Vasilieva, N.K. Chirikova
PHENOL COMPOUNDS FROM JUNIPERUS COMMUNIS
L. VAR. SAXATILIS</p> |
| 72 | 72 |

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- | | |
|--|--|
| <p>М.А. Курьлёва, И.А. Кирщина
ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ЛЕКАР-
СТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ БЕЗРЕЦЕПТУР-
НОГО ОТПУСКА (НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВОКОНГЕСТИВ-
НЫХ СРЕДСТВ)</p> | <p>M.A. Kurylyova, I.A. Kirshchina
PROFESSIONAL APPROACH TO THE CHOICE
OF OVER-THE-COUNTER MEDICINES FOR CHILDREN
(ON THE EXAMPLE OF ANTICONGESTIVES)</p> |
| 77 | 77 |

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|--|--|
| <p>М.Ш. Кашаев, В.Ш. Ишметов, А.В. Павлов,
Ф.А. Ашуров, Р.Ф. Сафин, И.Р. Каримов,
А.Ф. Нагаев, А.Р. Якупов, М.Р. Нигматуллин
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ОПЕРАТИВНО-
ГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ИЗОЛИРОВАННЫМИ АНЕ-
ВРИЗМАМИ БРЮШНОЙ АОРТЫ, ОБЩИХ ПОДВЗДОШ-
НЫХ И ОБЩИХ БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ С СОПУТСТВУ-
ЮЩИМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ</p> | <p>M.Sh. Kashaev, V.Sh. Ishmetov, A.V. Pavlov,
F.A. Ashurov, R.F. Safin, I.R. Karimov,
A.F. Nagaev, A.R. Yakupov, M.R. Nigmatullin
A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL SURGICAL
TREATMENT OF A PATIENT WITH ISOLATED
ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS, COMMON ILIAC
AND COMMON FEMORAL ARTERIES WITH CON-
COMITANT BLADDER CANCER</p> |
| 81 | 81 |
| <p>И.Е. Николаева, Р.Р. Райанова, Л.В. Яковлева
СЛУЧАЙ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА
ПРИ СИНДРОМЕ ПРОТЕЯ</p> | <p>I.E. Nikolaeva, R.R. Rayanova, L.V. Yakovleva
A CASE OF MYOCARDIAL HYPERTROPHY
IN PROTEUS SYNDROME</p> |
| 85 | 85 |
| <p>М.М. Кутлуев, Р.И. Сафиуллин, И.М. Насибуллин
СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА
С ДВУХСТОРОННИМ УРОЛИТИАЗОМ</p> | <p>M.M. Kutluev, R.I. Safiullin, I.M. Nasibullin
TREATMENT OF A PATIENT WITH BILATERAL
UROLITHIASIS: CASE REPORT</p> |
| 88 | 88 |
| <p>Ж.И. Терюшкова, А.В. Вазенин,
В.С. Васильев, С.А. Васильев, Г.П. Димов
СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНАЯ ФРАКЦИЯ
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ В РАДИАЦИОН-
НОЙ МЕДИЦИНЕ И КОЛОПРОКТОЛОГИИ</p> | <p>Zh. I. Teryushkova, A.V. Vazhenin,
V.S. Vasilyev, S.A. Vasilyev, G.P. Dimov
STROMAL-VASCULAR FRACTION AND POSSIBILITY
OF ITS APPLICATION IN RADIATION MEDICINE
AND COLOPROCTOLOGY</p> |
| 91 | 91 |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|--|---|
| <p>Е.В. Арсентьева, А.В. Чугунова, В.О. Джуганова
МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД В ДИАГНО-
СТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)</p> | <p>E.V. Arsenteva, A.V. Chugunova, V.O. Dzhuganova
BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSIS
OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH NEW
CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)</p> |
| 98 | 98 |
| <p>К.Р. Сафина, Г.Х. Газизова
СИНДРОМ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ</p> | <p>K.R. Safina, G.Kh. Gazizova
REPRODUCTIVE AUTOIMMUNE FAILURE SYNDROME</p> |
| 102 | 102 |
| <p>Н.А. Таджибоева, А.Г. Яшук, И.Б. Фаткуллина, С.А. Галеева
РОЛЬ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ В РАЗВИТИИ
ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ</p> | <p>N.A. Tadzhiboeva, A.G. Yashchuk, I.B. Fatkullina, S.A. Galeeva
THE ROLE OF ENVIRONMENTAL FACTORS
IN THE DEVELOPMENT OF HYPERTENSIVE
DISORDERS IN PREGNANT WOMEN</p> |
| 106 | 106 |
| <p>А.А. Колоколова, И.Н. Яшина,
Е.С. Черноморцева, С.Н.М. Мохаммед
АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ
АНАТОМИИ ФАСЦИЙ ПРОМЕЖНОСТИ</p> | <p>A.A. Kolokolova, I.N. Yashina,
E.S. Chernomortseva, S.N.M. Mohammed
RELEVANT PROBLEM OF TEACHING ANATOMY
OF PERINEAL FASCIAE</p> |
| 112 | 112 |

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА» 121

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 31.08.26

© Р.М. Файзуллина, Л.Ф. Ганиева, З.А. Шангареева, 2020

Р.М. Файзуллина, Л.Ф. Ганиева, З.А. Шангареева СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

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

Цель исследования: изучить факторы риска формирования и течения atopического дерматита у детей, проживающих в сельской местности.

Материал и методы: пациенты с atopическим дерматитом в возрасте от 6 месяцев до 12 лет находились под амбулаторным наблюдением в ГБУЗ РБ Караидельская ЦРБ. Диагноз выставлялся в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с atopическим дерматитом (Москва, 2016). Степень тяжести atopического дерматита была определена по индексу SCORAD (scoring of atopic dermatitis). Всем детям были проведены: общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза заболевания в ходе личной беседы с ребенком и его родителями, выкопировка данных из амбулаторных карт и лабораторно-инструментальное исследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопия (ФГДС), кал на яйца глист, копрология.

Результаты и выводы: для пациентов с тяжелым течением atopического дерматита, проживающих в сельской местности, в сравнении с пациентами с легкой/среднетяжелой степенью течения болезни характерно следующее: каждый 3-ий ребенок был рожден методом кесарева сечения, у матерей в 3 раза чаще наблюдался вагинальный кандидоз, в 4 раза чаще ребенок получал искусственное вскармливание, в 6 и 2 раза чаще atopический дерматит сочетался с бронхиальной астмой и atopическим ринитом, а также достоверно чаще дети имели хроническую носоглоточную патологию, гастриты и дискинезию желчевыводящих путей. Риск реализации тяжелого течения atopического дерматита возрастал при раннем искусственном вскармливании в 4 раза; в 31 раз при вагинальном кандидозе у матерей во время беременности, в 7 раз при заболевании ребенка хроническим гастритом, в 5 раз при развитии вегетососудистой дисфункции и в 4,5 раза при наличии хронического тонзиллита.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, фактор риска, степени тяжести.

R.M. Fayzullina, L.F. Ganieva, Z.A. Shangareeva COMPARATIVE ANALYSIS OF FACTORS FOR ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN LIVING IN COUNTRYSIDE

This article examines the risk factors for the formation and course of atopic dermatitis in children living in countryside.

Material and methods: patients with atopic dermatitis aged 6 months to 12 years were under outpatient supervision in the state medical INSTITUTION of the Republic of Bashkortostan Karaidelskaya CRH.. The diagnosis was made in accordance with the Federal clinical guidelines for providing medical care to children with atopic dermatitis (Moscow, 2016). The severity of atopic dermatitis was determined by the SCORAD index (scoring of atopic dermatitis). All children had a General clinical examination, including collecting complaints and anamnesis of the disease during a personal conversation with the child and his parents, copying data from outpatient records, and laboratory and instrumental research: General blood analysis, General urine analysis, biochemical blood analysis, ultrasound examination of the abdominal organs, fibrogastrroduodenoscopy (FGDs), feces on eggs worm, coprology.

Results and conclusions: a patient with severe atopic dermatitis living in rural areas was characterized by the following: every 3rd child was born by cesarean section, mothers were 3 times more likely to have vaginal candidiasis, 4 times more likely to receive artificial feeding, 6 and 2 times more likely to have atopic dermatitis combined with bronchial asthma and allergic rhinitis, and also significantly more likely to have chronic nasopharyngeal pathology, gastritis and dyskinesia biliary tract. The risk of severe atopic dermatitis increased with early artificial feeding by 4 times; 31 times with vaginal candidiasis in mothers during pregnancy, 7 times with chronic gastritis, 5 times with the development of vegetative vascular dysfunction and 4.5 times in the presence of chronic tonsillitis.

Key words: children, atopic dermatitis, a risk factor, severity.

В настоящее время atopический дерматит (atopическая экзема, синдром atopической экземы (дерматита) (АД) понимается как хроническое аллергическое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом, возрастной морфологией высыпаний и стабильностью [1,2].

Актуальность проблемы АД обусловлена ранним началом болезни и быстрым развитием ее хронических форм, увеличением распространенности данной патологии в детской популяции. В результате изучения распространенности АД, проведенного методом ISAAC, выявлено, что у детей в США

это заболевание достигало 17%, в Европе – 15,6%, в РФ – от 6,2 до 15,5%. Кроме того, отмечается неуклонный рост числа больных детей, страдающих этим заболеванием во всем мире [3]. Повреждение кожи, непрерывный зуд, полиморфность проявлений ухудшают качество жизни больного ребенка. Ограничение в виде диет, прием лекарственных средств ведут к изменению стереотипов жизни всей семьи [4,5].

В большинстве случаев АД протекает в лёгкой и среднетяжелой формах, однако с годами увеличивается число тяжёлых, инвалидирующих случаев, сопровождающихся

недостаточной эффективностью лечения. Частота осложнённых форм АД у детей в настоящее время составляет 25-34% [9].

АД у детей является первым проявлением «атопического марша» и значимым фактором риска развития бронхиальной астмы или аллергического ринита [6]. Рост заболеваемости аллергическими заболеваниями связан и с изменением окружающей среды. Некоторые авторы отмечают, что заболеваемость АД у жителей больших городов выше, чем у жителей сельской местности [7,8]. Несмотря на более благоприятную экологическую обстановку в сельской местности, сложное современное состояние социальной сферы (низкие доходы, однообразное питание, малодоступность медицинских услуг) оказывает неблагоприятное воздействие на здоровье детей.

Цель исследования: изучить факторы риска формирования и течения АД у детей, проживающих в сельской местности.

Материал и методы

Пациенты с АД в возрасте от 6 месяцев до 12 лет (n=107) находились под амбулаторным наблюдением в ГБУЗ РБ Караидельская ЦРБ. Диагноз выставлялся в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи детям с АД (Москва, 2016).

Критерием включения детей в группы исследования являлся диагноз, установленный на основании анамнеза и клинической картины болезни. Степень тяжести АД была определена по индексу SCORAD (scoring of atopic dermatitis – шкала АД). Всем детям были проведены: общеклиническое обследование, включающее сбор жалоб и анамнеза заболевания в ходе личной беседы с ребенком и его родителями, выкипировка данных из амбулаторных карт (форма №112/у), и лабораторно-инструментальное исследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), кал на яйца глист, копрология. Наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от степени тяжести болезни. Первую группу (I) составили 46 (43%) детей с тяжелым течением АД, вторую (II) – 61 (57%) ребенок с легким и среднетяжелым течением.

Статистический анализ осуществлялся с помощью статистического пакета Statistica 10,0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Сравнение параметров исследуемых групп осуществлялось с помощью критерия χ^2 Пир-

сона с коррекцией Ийтса с составлением таблиц сопряженности и вычислением отношения шансов (ОШ).

Результаты и обсуждение

Анализ полученных результатов показал, что в обеих группах число мальчиков и девочек примерно одинаково. Среди детей I группы мальчики составили 58,7% (n=27), девочки – 41,3% (n=19), во II группе на долю мальчиков приходилось 55,7% (n=34), на долю девочек – 44,3% (n=27). Средний возраст пациентов составил $7,25 \pm 4,68$ года.

В исследуемых группах большинство детей имели средние показатели массы и длины тела при рождении (в I группе – 80% (n=37), во II группе – 94% (n=57)). Показатели массы и длины тела оценивались по таблице Дементьевой Г.М. Так, для доношенного новорожденного, рожденного на сроке 38-40 недель, средние показатели массы тела составили 3145-4003 г, длины тела – 49,6-53,8 см. Задержка внутриутробного развития – это когда показатели массы и длины тела у новорожденного ниже 10-го центиля для данного гестационного возраста у 13% и 3% детей, а рождение крупного плода – это когда показатели более 90-го центиля у 7% и 3% детей I и II групп соответственно.

В обеих группах более половины детей перенесли перинатальное повреждение центральной нервной системы.

Ранний дебют АД на первом году жизни был выявлен с одинаковой частотой в обеих группах и составил 61% (n=28) и 59% (n=36) соответственно (рис. 1).

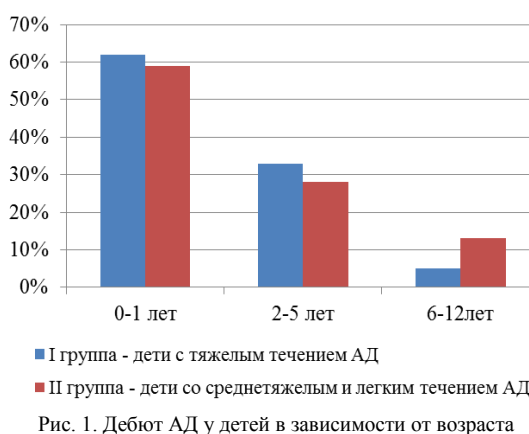


Рис. 1. Дебют АД у детей в зависимости от возраста

Более половины случаев раннего дебюта АД на первом году жизни в обеих группах приходится на возраст 5-7 месяцев, у остальных в течение первого года жизни. Наиболее часто появление первых признаков заболевания совпадало с введением прикорма, переходом на искусственное вскармливание и применением антибиотикотерапии.

Характер вскармливания детей на первом году жизни у обследуемых нами представлен на рис. 2. Дети I группы достоверно в три раза чаще получали искусственное вскармливание ($\chi^2=8,2820$; $p=0,0049$), что в 4,2 раза чаще (ОШ=4,2594 (1,3076-12,3387)) влияло на реализацию тяжелого течения АД. При этом естественное вскармливание носило протективный характер (ОШ=0,2417 (0,0985-0,5866)), поскольку достоверно чаще было у детей II группы ($\chi^2=10,9291$; $p=0,0018$).

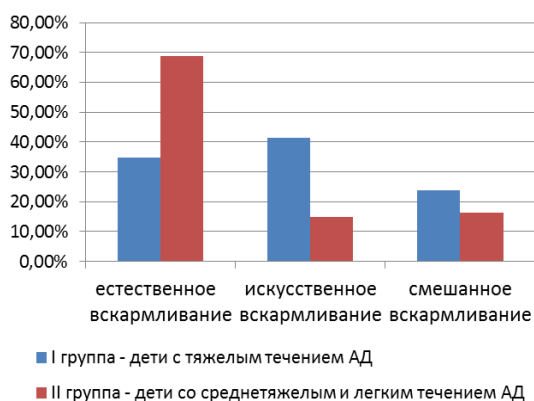


Рис. 2. Характер вскармливания детей с АД на первом году жизни

Анализ перинатальных факторов показал, что беременность у матерей протекала на фоне гестозов (в I группе – 89%, во II группе – 80%), угрозы прерывания беременности (в I группе – 43,5%, во II группе – 39,3%), ОРВИ (в I группе – 24,4%, во II группе – 18%), нефропатии (в I группе – 19,6%, во II группе – 13,1%), инфекция мочевыводящих путей (ИМВП) (в I группе – 13%, во II группе – 8,2%).

В I группе в два раза больше было матерей, получавших антибиотикотерапию во время беременности (6,5% и 3,2% соответственно). В I группе было в три раза больше матерей с проявлениями вагинального кандидоза во время беременности (93,4% и 31,1%, соответственно) ($\chi^2=39,2909$; $p=0,0005$), что в 31 раз чаще приводило к тяжелому течению АД у детей (ОШ=31,6847 (7,9737-147,082)).

Более половины матерей были первородящими, детей от 4-х и более родов в наблюдаемых группах не было.

Родоразрешение путем кесарева сечения было у 34,7% матерей из I группы и 19,6% – II группы, преждевременные роды на сроке ранее 38 недель отмечались у 14,8% и 4,9% матерей соответственно.

Результаты анализа семейной отягощенности по аллергическим заболеваниям у всех обследованных детей ($n=107$) представлена на рис. 3. При этом наличие отягощенного анамнеза со стороны обоих родителей достоверно чаще было у детей II группы ($\chi^2=9,3310$; $p=0,0032$).



Рис. 3. Наследственная отягощенность по аллергии

Анализ коморбидной аллергической патологии показал, что в I группе АД чаще сочетается с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой (в 6 и 2 раза соответственно), чем у детей II группы (рис. 4).

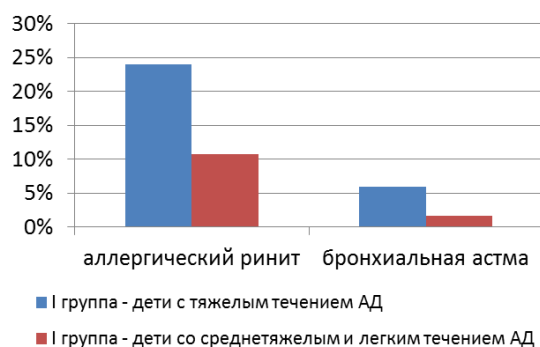


Рис. 4. Сопутствующая аллергическая патология у детей с АД

Среди сопутствующих неаллергических заболеваний вегетососудистая дистония у 41,3% детей I группы в сравнении с 11,4% детей II группы ($\chi^2=11,1156$; $p=0,0017$) проявлялась повышенной утомляемостью, склонностью к застенчивости, тревожностью, психической ранимостью, повышенной потливостью, головными болями и обморочным состояниями. Хронический тонзиллит (частые ангины в анамнезе, застойная гиперемия краев небных дужек, пробки в лакунах, увеличение отдельных регионарных лимфатических узлов) у детей I группы встречался в 6 раз чаще ($\chi^2=5,1932$; $p=0,0231$), что 4,5 раза чаще приводило к тяжелому АтД (ОШ=4,4790 (1,1873-18,2651)).

Дети I группы в 4 раза чаще болели ОРВИ и имели гнойные заболевания в анамнезе, у 6,5% детей этой группы отмечались аденоидные вегетации II–III степеней. Практически у всех детей отмечалась дефицитная анемия, при этом в I группе в 8,7% случаев – тяжелой степени. Практически у всех детей с АД в грудном возрасте наблюдались диспептические явления, срыгивания, запоры. В старшем возрасте диагностирован хронический первичный эритематозный га-

стродуоденит, подтвержденный ФГДС, у 19,6% детей I группы и у 3,2% детей II группы ($\chi^2=5,8797$; $p=0,0159$), что в 7 раз чаще приводило к тяжелому течению АД (ОШ=7,1761 (1,3300-51,2169)). Дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП) отмечалась у 15,2% и 5% детей обеих групп соответственно. У всех обследуемых детей отмечался отрицательный анализ кала на яйца глист, при этом у 2 детей I группы ранее было проведено лечение лямблиоза.

Анализ результатов лабораторных методов исследования показал, что в крови больных АД наиболее часто выявляется эозинофилия. Показатели биохимического анализа крови, общего анализа мочи в пределах нормы.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало существенные различия в развитии АД у детей с тяжелым и легким/средне-тяжелым течением болезни, проживающих в сельской местности. Анализ результатов работы показал, что каждый 3-ий ребенок с тяжелым течением АД был рожден методом кесарева сечения и у их матерей в 3 раза чаще наблюдался

вагинальный кандидоз, в 4 раза чаще ребенок получал искусственное вскармливание, в 6 и 2 раза чаще АД сочетался с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом, а также достоверно чаще имели хроническую носоглоточную патологию, гастриты и ДЖВП.

Риск реализации тяжелого течения АД возрастал при раннем искусственном вскармливании в 4 раза (ОШ=4,2594 (1,3076-12,3387)); в 31 раз (ОШ=31,6847 (7,9737-147,082) при вагинальном кандидозе у матерей во время беременности, в 7 раз при заболевании детей хроническим гастритом (ОШ=7,1761 (1,3300-51,2169)), в 5 раз (ОШ=5,4290 (1,894-16,3846) при развитии вегетососудистой дисфункции и в 4,5 раза при наличии хронического тонзиллита (ОШ=4,4790 (1,1873-18,2651)). При этом естественное вскармливание носило протективный характер (ОШ=0,2417 (0,0985-0,5866)), поскольку достоверно чаще было у детей II группы ($\chi^2=10,9291$; $p=0,0018$).

Полученные данные необходимо учитывать при организации амбулаторного наблюдения за детьми с АД и профилактике тяжелого течения болезни.

Сведения об авторах статьи:

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Fayzullina@yandex.ru.

Ганиева Лариса Фардатовна – заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; врач педиатр-неонатолог ГБУЗ РБ Караидельская ЦРБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lara.ganieva@gmail.com.

Шангареева Зилия Асгатовна – к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shangareeva2001@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин, И.И. Современные представления о патогенезе и терапии атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова, Т.И. Елисеева // Фарматека. – 2017. – №1. – С.53-60.
2. Атопический дерматит у детей: современные клинические рекомендации по диагностике и терапии / Л.С. Намазова-Баранова [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – №15 (3). – С.279-294.
3. Балаболкин И.И. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита у детей / И.И. Балаболкин // Журнал Педиатрии им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – С.177-183.
4. Альбанова В.И. Атопический дерматит. Учебное пособие / В.И. Альбанова, В.Н. Пампура. – М.: ГЭОТАР -Медиа, 2014. – 160с.
5. Schneider L., Tilles S., Lio Ret al/ Atopic dermatitis: A practice parameter update/ 2012. J/Allergy clin Immunol 2013; 131, 295 -9.
6. Scheimann P., Pham Thi N., Karila C. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy. ARCH. PEDIATR.2012; 19(3):330-4.
7. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных атопическим дерматитом. – М., 2016.- 60с.
8. Юсупова, Н.З. Комплексное изучение факторов риска формирования аллергических заболеваний у сельских детей дошкольного возраста / Н.З. Юсупова, К.Ф. Хакимова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – №.1. – С.79.
9. Караулов А.А. Иммунология, микробиология и иммунопатология кожи/ А.А. Караулов.- Москва: БИНОМ, 2012. – С.328.

REFERENCES

1. Balabolkin I.I. Sovremennye predstavlenija o patogeneze i terapii atopicheskogo dermatita u detej / Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Eliseeva T.I. // Farmateka.-2017.- №1.- S.53-60 (In Russ).
2. Atopicheskij dermatit u detej: sovremennye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii / Namazova -Baranova L. S. [i dr.] // Voprosy sovremennoj pediatrii. - 2016.- №15 (3).- S.279-294 (In Russ).
3. Balabolkin I.I. Sovremennye aspekty patogeneza i terapii atopicheskogo dermatita u detej / Balabolkin I.I. // Shkola mladogo pediatra. – 2014.- S.177-183(In Russ).
4. Al'banova V.I. Atopicheskij dermatit. Uchebnoe posobie / V.I.Al'banova, V.N.Pampura. – М.: GJeOTAR –Media, 2014.-S.160. (In Russ).
5. Schneider L., Tilles S., Lio Ret al/ Atopic dermatitis: A practice parameter update/ 2012. J/Allergy clin Immunol 2013; 131, 295 -9.
6. Scheimann P., Pham Thi N., Karila C. Allergic march in children, from rhinitis to asthma: management, indication of immunotherapy. ARCH. PEDIATR.2012; 19(3):330-4.
7. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh atopicheskim dermatitom RODVK. - М., 2015(In Russ).
8. Jusupova N.Z. Kompleksnoe izuchenie faktorov riska formirovanija allergicheskikh zabolevanij u sel'skih detej doshkol'nogo vozrasta / Jusupova N.Z. Hakimova K.F. // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2012. - №.1. – S.79.
9. Karaulov A.A. Immunologija, mikrobiologija i immunopatologija kozhi./ «BINOM». -2012.-S.328.

В.Н. Павлов¹, Р.А. Казихинуров¹, А.А. Казихинуров¹, Р.И. Сафиуллин¹,
А.М. Пушкарев¹, А.Р. Загитов¹, А.Р. Фарганов², И.И. Биганяков¹
**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СТРИКТУРАМИ
И ОБЛИТЕРАЦИЯМИ УРЕТРЫ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №1», г. Стерлитамак

Актуальность: лечение стриктур уретры относится к наиболее сложным и актуальным разделам оперативной урологии. Отсутствие единого стандартизированного подхода и многообразие методик, предлагаемых для лечения стриктур и облитераций мочеиспускательного канала, остаются многогранной проблемой для современной урологии. Варианты лечения стриктур уретры можно разделить на малоинвазивные (эндоскопические), которые в большинстве случаев являются паллиативными, и на различные варианты уретропластик.

Цель исследования: провести анализ эффективности лечения стриктур уретры.

Материал и методы: в статье рассматриваются способы хирургического лечения стриктур и облитераций уретры с учетом этиологии, локализации, протяженности, выраженности спонгиоза. Предложен способ оценки оптимальной зоны резекции при анастомотической уретропластике и зоны фиксации буккального графта и флэпа с применением лазерного анализатора капиллярного кровотока, что позволит улучшить результаты хирургического лечения этой категории больных.

Заключение и выводы: современные методы хирургического лечения стриктур и облитераций уретры как анастомотическая, так и увеличительная пластика уретры являются эффективными и надежными методами. Достигнуты стабильные положительные результаты в 80-90% случаев.

Ключевые слова: стриктура и облитерация уретры у мужчин, пластика уретры, травма уретры, лазерный анализатор капиллярного кровотока.

V.N. Pavlov, R.A. Kazikhinurov, A.A. Kazikhinurov, R.I. Safiullin,
A.M. Pushkarev, A.R. Zagitov, A.R. Farganov, I.I. Biganuakov
**THE RESULT OF SURGICAL TREATMENT IMPROVEMENT
FOR PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC, INFLAMMATORY
AND OBSTRUCTIVE STRICTURES OF URETHRA**

Relevance: The Issue of treatment of urethral strictures is one of the most complex and relevant sections of operative urology. The lack of a single standardized approach and the variety of methods offered for the treatment of strictures and obliterations of the urethra remains a multifaceted problem for modern urology. Treatment options for urethral strictures can be divided into minimally invasive (endoscopic), which in most cases are palliative, and various options for urethroplasty.

Objective: to analyze the effectiveness of treatment of urethral strictures.

Material and methods: The article discusses methods of surgical treatment of urethral strictures and obliterations, taking into account the etiology, localization, extent, and severity of spongiobrosis. A method is proposed for evaluating the optimal resection zone for anastomotic urethroplasty, buccal graft and flap fixation zones using a laser capillary blood flow analyzer, which will improve the results of surgical treatment of this category of patients.

Conclusion and conclusions: Modern methods of surgical treatment of urethral strictures and obliterations, both anastomotic and magnifying urethral plasty are effective and reliable methods. Stable positive results were achieved in 80-90% of cases.

Key words: urethra stricture and obliteration of men, urethroplasty, urethra trauma, transcapillary flow laser analyzer.

Стриктуры уретры являются одной из наиболее социально значимых проблем урологии с учетом неуклонного роста травматических (бытовые травмы, ДТП и др.) и ятрогенных (длительная или неадекватная катетеризация уретры, эндоурология) поражений. По информации американской (AUA Washington, 2011; Atlanta, 2012) и европейской (EAU Vienna, 2011; Paris, 2012) ассоциаций урологов в последние годы отмечается существенный рост числа мужчин с данной патологией (Коган М.И., 2013). Чаще специалистам приходится сталкиваться с приобретенными стриктурами уретры, которые могут вызываться травмами (70%), воспалительными процессами (15%), ятрогенными причинами (13%) [1,2,7,8].

Однако не существует универсальной хирургической тактики, применимой для раз-

личных видов стриктур, что обязывает урологов, занимающихся данной проблемой, владеть различными методами уретропластики и выбирать из их большого разнообразия наиболее подходящий вариант в соответствии с конкретным клиническим случаем. Сегодня оперативная техника лечения стриктур продолжает прогрессивно развиваться. Доказанная несостоятельность малоинвазивных методик, таких как внутренняя оптическая уретротомия (ВОУ), стентирование и бужирование уретры, подтолкнуло урологов даже при неплохих результатах открытых хирургических методов искать способы их усовершенствования [3-5,7,8].

Цель исследования

Провести анализ эффективности лечения стриктур уретры (по материалам уроло-

гического отделения РКБ им. Г.Г. Куватова в период с 01.2014 по 01.2020 гг.)

Материал и методы

На базе урологического отделения РКБ им. Г.Г. Куватова в период с 01.2014 по 01.2020 гг. было выполнено 253 открытых реконструктивно-пластических операций по поводу посттравматических, воспалительных, ятрогенных, идиопатических и других видов стриктур и облитераций уретры. Пациенты были разделены на 5 групп в зависимости от пораженного отдела: 1-я группа – пенильный отдел – 70 пациентов, 2-я группа – пенильно-бульбозный отдел – 28, 3-я группа – бульбозный отдел – 48, 4-я группа – бульбо-мембранозный/мембранозный отдел – 89, 5-я группа – пануретральное поражение – 18 пациентов. Распределение пациентов по отделу поражения уретры показано на рис. 1. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического продукта «Microsoft Excel 2019». Достоверными считались данные, для которых вероятность ошибки (p) была меньше 0,05 ($p < 0,05$).



Рис. 1. Распределение пациентов по отделу поражения уретры

Надлобковый мочеотводящий дренаж имели 54,2% пациентов против 45,8% (137 и 116 пациентов соответственно) с самостоятельным мочеиспусканием. Предстоящий способ уретропластики определяли учитывая возраст, этиологию, анамнез, результаты рентгенологических (восходящая уретрография, микционная цистоуретрография) и уродинамических (урофлоуметрия) методов исследования. При этом медиана максимальной скорости мочеиспускания у пациентов с сохранным актом составила $7,3 \pm 0,03$ мл/с ($p < 0,05$).

Пациентам 1-й группы выполнялись преимущественно аугментационные пластики буккальным графтом (dorsal onlay, dorso-lateral onlay, dorsal inlay) и формирование уретральной площадки, являющиеся первым этапом многоэтапной пластики – 65,2% (46 пациентов), комбинированная уретропластика (операция McAninch, Orandi + буккальный графт – «сендвич» – методика) – 26,1% (18 пациентов) и кожный флэп – 8,7% (6 пациентов) (рис. 2).

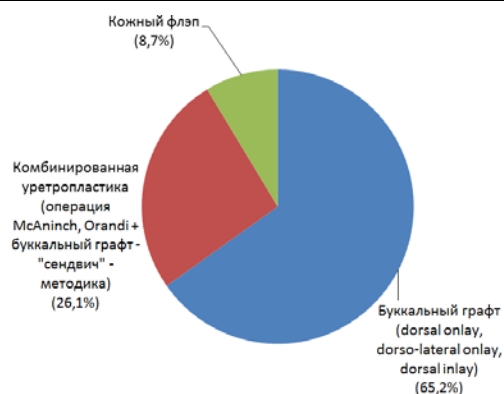


Рис. 2. Вид уретропластики при поражении пенильного отдела

Пациентам 2-й группы выполнялись преимущественно уретропластики буккальным графтом (dorsal onlay, dorso-lateral onlay, dorsal inlay + ventral onlay, ventral onlay) – 44,5% (12 пациентов) и комбинированные уретропластики (кожный флэп + буккальный графт) – 44,5% (12 пациентов), и в одном случае использовался только кожный лоскут (11% соответственно) (рис. 3).



Рис. 3. Вид уретропластики при поражении пенильно-бульбозного отдела

В 3-й группе в зависимости от протяженности стриктуры выполнялись преимущественно комбинированные уретропластики буккальным графтом (dorsal onlay, dorsal inlay + ventral onlay, ventral onlay) – 50% (24 пациента), уретро-уретро анастомоз – 31% (15 пациентов), аугментационный анастомоз с пластикой буккальным графтом (dorsal onlay) – 19% (9 пациентов) (рис. 4).

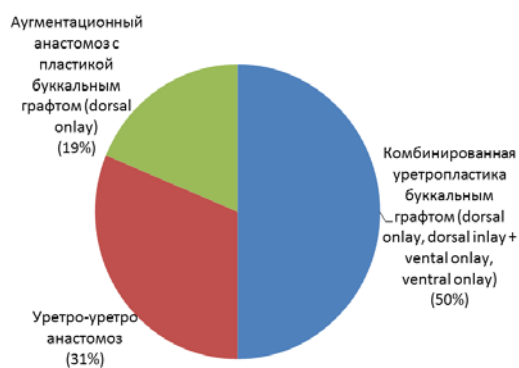


Рис. 4. Вид уретропластики при поражении бульбозного отдела

В 4-й группе в превалирующих случаях выполнялись уретро-уретро анастомоз и бульбо-простатический анастомоз (при distractionном дефекте) – 86,2% (77 пациентов), а также аугментационный анастомоз с буккальным графтом (dorsal onlay) – 13,8% (12 пациентов) (рис. 5).



Рис. 5. Вид уретропластики при поражении бульбо-мембранозного/ мембранозного отдела

5-я группа характеризовалась наличием протяженных стриктур (пануретральная стриктура), требующих многоэтапной пластики – буккальный графт (1-й этап – формирование уретральной площадки) – у всех пациентов, с тубулизацией уретры – 9 пациентов (50%), использование комбинированной уретропластики (кожный лоскут + дополнительно буккальный графт) – 9 пациентов (50%) при 2- и 3-м этапах.

Все прооперированные пациенты были условно разделены на 2 группы: первая – анастомотическая пластика уретры – 91 (36,1%) пациент, вторая – увеличительная пластика уретры (в том числе многоэтапные операции) – 162 (63,9%) пациента. Возраст пациентов варьировал от 18 до 83 лет (медиана 53 года). Протяженность стриктур и облитераций уретры составила от 1 до 16 см (медиана 3 см). В двух случаях пациентам была наложена перинеостомы. Продолжительность наблюдения варьировала от 1 до 24 месяцев (медиана 6 месяцев). Варианты проведенных операций представлены на рис. 6.

Результаты и обсуждение

Отсутствие унифицированных критериев оценки эффективности результатов хирургического лечения не позволяет объективизировать данные. Контрольный динамический осмотр пациентов осуществлялся через 1,3,6 и 12 месяцев, оценивались жалобы, показатели урофлоуметрии (удовлетворительным принято считать показатель Q_{max} более 15 мл/с). По показаниям выполнялись

уретрография, УЗИ с оценкой остаточного объема мочи. Далее при отсутствии жалоб и удовлетворительных показателей урофлоуметрии пациенты осматривались каждые 6 месяцев. Проведя предварительный анализ результатов хирургического лечения 253 пациентов в сроки наблюдения от 1 до 24 месяцев, эффективность уретропластики в первый год наблюдения составила $87,3 \pm 0,02\%$ в первой группе, $82,3 \pm 0,03\%$ во второй группе ($p < 0,05$). Ко второму году наблюдения успешными можно было считать $84,8 \pm 0,02\%$ и $78,6 \pm 0,03\%$ соответственно ($p < 0,05$). Подобная динамика, прежде всего касающаяся урофлоуметрических показателей, наблюдается и в работах А. Mundy, G. Gordan, О.Б. Лоран [6,9].

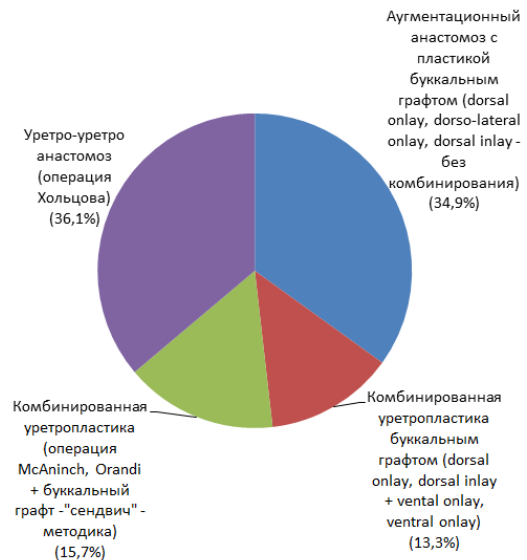


Рис. 6. Варианты проведенных операций

Заключение и выводы

Современные методы хирургического лечения стриктур и облитераций уретры как анастомотическая так и увеличительная пластика уретры являются эффективными и надежными методами. Достигнуты стабильные положительные результаты в 80-90% случаев, однако до конца не решенным остается вопрос при многоэтапных вмешательствах, многократных рецидивах с дефицитом пластического материала. Важным фактором адекватного выполнения пластики уретры является иссечение всех рубцовых тканей, а также оценка жизнеспособности зоны анастомоза и уретральной площадки, определение зоны резекции. Это может быть достигнуто с помощью аппарата лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-01). Исследование в этом направлении начато с 2016 года в нашей клинике, результаты которого будут опубликованы в последующих работах.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vpravlov3@yandex.ru.
Казихинуров Рустем Альфритович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Roynro@mail.ru.
Казихинуров Альберт Альфритович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alberturo@mail.ru.
Сафиуллин Руслан Ильясович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Пушкарев Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, Уфа, Ленина, 3.
Загитов Артур Раусович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Фарганов Амир Рафисович – заведующий отделением онкологии ГКБ №1 г. Стерлитамак. Адрес: 453120, г. Стерлитамак, ул. Коммунистическая, 97.
Биганяков Илфат Иршатович – клинический ординатор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартов, А.Г. Отдаленные результаты эндоскопического лечения стриктур уретры / А.Г. Мартов А.Г [и др.] // Урология. – 2007. – № 5. – С. 27-33.
2. Becker H. Transurethral laser urethrotomy with argon laser: experience with 900 urethrotomies in 450 patients from 1978 to 1993/ H. Becker [et al.] // Urologia Internationalis. – 1995. – V. 55. – №3. – P. 150-153.
3. Котов, С.В. Новые методы уретропластики при стриктурах уретры у мужчин/ С.В. Котов// Анналы хирургии. – 2015. – № 4. – С. 9-11.
4. Коган М.И. Стриктуры уретры у мужчин. Реконструктивно-восстановительная хирургия/ М.И. Коган// Иллюстрированное руководство. – М.: Практ. медицина, 2010. – 61 с.
5. Коган, М.И. Эффективность хирургического лечения протяженных и субтотальных стриктур уретры у мужчин/ М.И. Коган [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т.8, №2. – С. 95-97.
6. Лоран, О.Б. Результаты применения слизистой оболочки щеки при аугментационных пластиках уретры/ О.Б. Лоран [и др.] // Лечебное дело. – 2012. – №2. – С. 93-98.
7. Пушкарь, Д.Ю. Качество жизни мужчин после различных операции по поводу стриктуры уретры/ Д.Ю. Пушкарь [и др.] // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – №2. – С.26-30.
8. Mundy AR, Andrich DE. Urethral strictures/ Mundy AR, Andrich DE //BJU Int. – 2011. – V.107. – P:6-26.
9. Andrich D.E. Non-transecting anastomic bulbar urethriplasty: a preliminary report/ Andrich D.E., Mundy A.R. // BJU Int. – 2012. – V. 109 (7). – P: 1090-4.

REFERENCES

1. Martov, A.G. Otdalennyye rezul'taty endoskopicheskogo lecheniya striktur uretry. / A.G. Martov A.G [i dr.] //Urologiya. - 2007. - №5. – S. 27-33. (in Russ.).
2. Becker H., Miller J., Noske H et al. Transurethral laser urethrotomy with argon laser: experience with 900 urethrotomies in 450 patients from 1978 to 1993. Urologia Internationalis. – 1995. – V. 55 №3 – p. 150-153 (in Eng.).
3. Kotov, S.V. Novyye metody uretropolastiki pri strikturah uretry u muzhchin/ S.V. Kotov// Annaly hirurgii.- 2015.- № 4.- S. 9-11. (in Russ.).
4. Kogan M.I. Striktury uretry u muzhchin. Rekonstruktivno-vosstanovitel'naya hirurgiya/ M.I. Kogan// Ilyustrirovannoe rukovodstvo. – M.: Prakt.medicina, 2010.- 61s. (in Russ.).
5. Kogan, M.I. Effektivnost' hirurgicheskogo lecheniya protyazhennyh i subtotal'nyh striktur uretry u muzhchin/ M.I. Kogan [i dr.] // Medicinskij vestnik Bashkortostana.-2013.- T.8.- №2. – S. 95-97. (in Russ.).
6. Loran, O.B. Rezul'taty primeneniya slizistoy obolochki shcheki pri augmentacionnyh plastikah uretry/ O.B. Loran [i dr.] // Lechebnoe delo.- 2012.- №2. – С. 93-98. (in Russ.).
7. Pushkar', D.YU. Kachestvo zhizni muzhchin posle razlichnyh operacii po povodu striktury uretry/ D.YU. Pushkar' [i dr.] // Andrologiya i genital'naya hirurgiya. -2013.- №2. – С.26-30. (in Russ.).
8. Mundy AR, Andrich DE.. Urethral strictures. BJU Int 2011;107:6-26 (in Eng.).
9. Andrich D.E., Mundy A.R. Non-transecting anastomic bulbar urethriplasty: a preliminary report. BJU Int. 2012; 109 (7): 1090-4 (in Eng.).

УДК 616-089.844
 © Коллектив авторов, 2020

В.Н. Павлов¹, А.Р. Загитов¹, Р.Р. Нуриахметов¹, А.А. Казихинуров¹,
 А.М. Пушкарев¹, В.С. Пантелеев¹, Ф.Н. Мухамедьянов²,
 И.З. Салимгареев², И.И. Биганяков¹, И.М. Насибуллин¹
**СЛУЧАЙ РЕКОНСТРУКЦИИ НЕОУРЕТЕРОЦИСТОАНАСТОМОЗА
 ПО ПОВОДУ ПРОТЯЖЕННОЙ СТРИКТУРЫ МОЧЕТОЧНИКА
 У ПАЦИЕНТА С ТРАНСПЛАНТИРОВАННОЙ ПОЧКОЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Актуальность. Урологические осложнения после трансплантации почек остаются одной из основных причин ухудшения результатов операций и являются главными причинами потери трансплантатов и смерти реципиентов как в ранние, так и в отдаленные сроки. Совершенствование новых методов диагностики и лечения позволяет прогнозировать и избежать возникновения урологических осложнений при трансплантации донорской почки, т.е. качественно реабилитировать реци-

пиентов с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии, что и обуславливает актуальность научных исследований в данной области медицины.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения и диагностики урологических осложнений у пациентов с трансплантированной почкой.

Материал и методы. В статье рассматриваются различные способы хирургического лечения как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов после трансплантации почки. Определены показания к применению современных малоинвазивных эндоурологических процедур и открытой реконструкции неоуретероцистоанастомоза в лечении протяженных стриктур у пациента с пересаженной почкой.

Заключение и выводы. Показанием к реконструкции неоуретероцистоанастомоза являются сужение просвета мочеточника на протяженном участке, полная его облитерация или безуспешность малоинвазивных эндоурологических процедур в устранении препятствий оттоку мочи.

Ключевые слова: урологические осложнения, трансплантация почки, стриктуры мочеточника, реконструкция неоуретероцистоанастомоза.

V.N. Pavlov, A.R. Zagitov, R.R. Nuriakhmetov, A.A. Kazikhinurov,
A.M. Pushkarev, V.S. Panteleev, F.N. Mukhammed'yanov,
I.Z. Salimgareev, I.I. Biganyakov, I.M. Nasibullin

URETEROCYSTONEOSTOMY RECONSTRUCTION IN CASE OF EXTENDED STRICTURE OF THE URETER IN A PATIENT WITH KIDNEY TRANSPLANT

Relevance. Urological complications after kidney transplantation are the main causes of long-term hospitalization, loss of transplants and death of recipients, both in the early and long-term periods. The improvement of new methods of diagnosis and treatment makes it possible to predict and avoid the occurrence of urological complications during donor kidney transplantation, i.e. to qualitatively rehabilitate recipients with stage V CKD, which determines the relevance of scientific research in this field of medicine.

Objective: to study the features of the clinical course and diagnosis of urological complications in patients with a transplanted kidney.

Material and methods. The article discusses various methods of surgical treatment, both in the early and long-term postoperative periods, in patients after kidney transplantation. Indications for the use of modern minimally invasive endourological procedures and open reconstruction of ureterocystoneostomy in the treatment of extended strictures in a patient with a transplanted kidney were determined.

Conclusions. Indications for ureterocystoneostomy reconstruction are narrowing of the lumen in a significant area, complete obliteration of the ureter, or failure of minimally invasive endourological procedures to eliminate obstacles to the outflow of urine.

Key words: kidney transplantation, urological complications, strictures of the ureter, ureterocystoneostomy reconstruction.

На сегодняшний день в мире больных с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии насчитывается более 2,5 млн., и это число ежегодно увеличивается в среднем на 10-12%. В Российской Федерации также отмечается увеличение количества пациентов с ХБП V стадии – данная патология встречается у 400-500 человек на 1 млн. населения [1-4,7].

На 31.12.2018 г. в России заместительную почечную терапию (ЗПТ) получили 54953 больных с ХБП V стадии, из них программный гемодиализ (ПГ) – 42621 (78,2%) человек, перитонеальный диализ (ПД) – 2585 (4,7%) и 9747 (17,7%) пациентов после трансплантации почки. Трансплантация почки (ТП) считается золотым стандартом ЗПТ в продолжительности и качестве жизни пациентов. Однако урологические осложнения (УО) являются главной причиной потери трансплантатов и смерти реципиентов как в ранние, так и в отдаленные сроки. По данным различных авторов частота УО после ТП составляет от 3 до 5% [1,7]. Основными ранними УО являются обструкция мочеточника (0,9-7,5%), несостоятельность неоуретероцистоанастомоза (1,5-6%), некроз и рубцовые стриктуры мочеточника трансплантата (3-12,4%), развитие пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), рецидивирующая мочевиная инфекция (5-9%) [3,4,6,15].

Стриктуры с некрозом мочеточника и несостоятельность неоуретероцистоанастомоза,

развивающиеся в ранний послеоперационный период после ТП, чаще всего связаны с техническими нюансами при оперативном вмешательстве, а именно с перекрутом и перегибом мочеточника из-за несоответствия длины или сужения его просвета подслизистого тоннеля. Чаще всего сужение просвета мочеточника возникает в дистальном отделе и развивается в разные сроки после ТП – от 1,5 месяца до 1 года. Ранние стриктуры мочеточника (до 3-х месяцев после ТП) обычно вызваны перегибами, воспалительным отеком или внешним сдавлением с лимфоцеле или гематомой. Частыми причинами возникновения стриктуры мочеточника в поздние сроки (более 3 месяцев после ТП) являются ишемические повреждения его стенки и формирующийся фиброз забрюшинного пространства. Выявлены следующие факторы риска возникновения стриктуры мочеточника: возраст донора старше 65 лет, сахарный диабет у реципиента, время холодовой консервации, добавочная почечная артерия, отсроченная функция трансплантата почки, наложение пузырно-мочеточникового анастомоза без стента [4,9-13].

На сегодняшний день в лечении данных осложнений применяются чрескожная пункционная нефростомия под рентгенологическим и ультразвуковым контролем и различные малоинвазивные эндоурологические оперативные вмешательства, такие как эндоскопическое

бужирование, баллонная дилатация в области стеноза, рассечение стриктуры и антеградное стентирование мочеточника почечного трансплантата. При неэффективности эндоурологических вмешательств традиционно выполняются реконструктивно-пластические операции на мочеточнике [1-3,14,15].

В то же время выполнение открытых операций на мочеточнике после ТП часто связано с техническими трудностями при выделении мочеточника трансплантата почки в условиях выраженного фиброза забрюшинного пространства, что сопровождается высоким риском повреждения магистральных сосудов и потерей трансплантата почки [1-8,10].

Цель исследования: изучить особенности клинического течения и диагностики урологических осложнений у пациентов с трансплантированной почкой на базе хирургического отделения №3 – центр трансплантации органов Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова МЗ Республики Башкортостан.

Материал и методы

В период с января 2015 г. по декабрь 2019 г. в хирургическом отделении №3 (центр трансплантации органов) Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова МЗ РБ были произведены 173 аллотрансплантации трупной почки. Урологические осложнения, связанные со стриктурой мочеточника почечного трансплантата, были выявлены в 5 (2,8%) случаях.

Представляем клинический случай реконструкции неоуретероцистоанастомоза по поводу протяженной стриктуры мочеточника трансплантированной почки.

Больной Л., 1986 года рождения. Диагноз: хроническая болезнь почек V стадии. Диабетическая нефропатия с исходом в нефросклероз. Сахарный диабет I типа с 1997 г. (целевой уровень HbA_{1c} <7,0) Программный гемодиализ с 18.10.2017 г. Из анамнеза: страдает сахарным диабетом I типа с 1997 г. Инсулиновая помпа с 2016 г. и короткий инсулин хумалог по хлебным единицам (ХЕ). Пациент состоял в листе ожидания трансплантации почки. 12.05.2018 г. проведена аллотрансплантация трупной почки в правую подвздошную область. Функция трансплантата первичная, удовлетворительная. Креатинин при выписке 180 мкмоль/л. 19.06.2018 г. – цистоскопия, удаление стента нефротрансплантата. В связи с ухудшением состояния 14.07.2018 г. пациент экстренно госпитализирован с явлениями уремической интоксикации и ростом азотемии (креатинин

440 мкмоль/л). При поступлении пациент предъявлял жалобы на слабость, боли в паховой области справа, уменьшение суточного диуреза мочи до 300 мл.

Ультразвуковое исследование трансплантата почки: размеры почки 129×60×68 мм, контуры четкие ровные, капсула не изменена. Толщина паренхимы 15 мм (корковый слой 7 мм, мозговой слой 8 мм), эхогенность повышена, в паренхиме нижнего полюса киста 7,5 мм. Синус толщиной 31 мм. Наблюдалось расширение чашечно-лоханочной системы: лоханка – 44 мм, чашечки – до 25 мм, верхняя треть мочеточника – 10 мм, мочеточник прослеживается до средней трети, далее щелевидный.

Дисфункция трансплантата почки и нарастание расширения ЧЛС, потребовало в экстренном порядке 27.07.2018 г. выполнения чрескожной пункционной нефростомии трансплантата под ультразвуковым и рентгенологическим контролем. 31.07.2018 г. проведены фистулография, антеградное стентирование мочеточника нефротрансплантата. Функция трансплантата почки восстановлена. Диурез по нефростоме в первые сутки составил до 600 мл, в дальнейшем – от 1500 до 2500 мл, отмечено снижение сывороточного креатинина до 180 мкмоль/л. По результатам антеградной пиелографии выявлена стриктура мочеточника трансплантированной почки протяженностью до 3 см в дистальном отделе (рис. 1).



Рис. 1. Антеградная пиелоуретерография, антеградное стентирование нефротрансплантата у больного Л., 1986 года рождения

Компьютерная томография: в правой подвздошной области определяется трансплантат почки 61×77×121 мм, изменения плотности не выявлено. Лоханка расширена до 44 мм, чашечки – до 25 мм. Визуализируется стент. Определяется двойная петля стента в лоханке и мочевом пузыре. Признаки дисфункции стента показаны на рис. 2.



Рис. 2. Компьютерная томография органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза больного Л., 1986 года рождения

Учитывая неэффективность малоинвазивных эндоурологических процедур и высокий риск потери нефротрансплантата в связи с дисфункцией мочеточникового стента, было принято решение выполнить реконструкцию неоуретероцистоанастомоза открытым способом.

Операция проведена под тотальной внутривенной анестезией с ИВЛ 14.12.2018 г. Произведен разрез кожи с иссечением старого послеоперационного рубца в правой подвздошной области. В забрюшинном пространстве отмечается выраженный рубцовый процесс. В ходе мобилизации использовали ультразвуковой скальпель Harmonic. Выделен нижний полюс почечного трансплантата. Трансплантат розовый, удовлетворительного тургора. С техническими трудностями преимущественно острым путем из рубцов выделен мочеточник трансплантата. В терминальном отделе мочеточника отмечается стриктура на протяжении до 3 см. Мочеточник пересечен в терминальном отделе, зонд в сторону лоханки не проходим. Его стенка серого цвета, кровоточит, уплотнена, выделена до уровня прохождения зонда. Мочеточник резецирован около 4 см его длины до уровня нормального кровоснабжения, сформировано его устье (рис. 3).

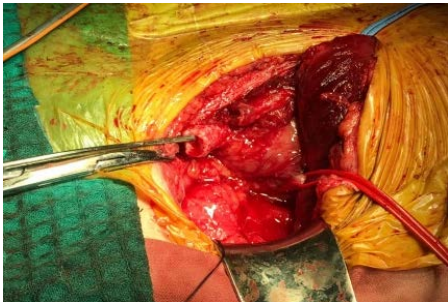


Рис. 3. Этап мобилизации и резекции мочеточника трансплантативной почки у больного Л.

Выделен и мобилизован мочевой пузырь. В области дна мочевого пузыря выше преды-

дущего анастомоза произведен разрез до 1 см. В мочеточник проведен стент, второй конец погружен в мочевой пузырь. Наложен неоуретероцистоанастомоз: конец мочеточника на стенке погружен в просвет пузыря и фиксирован к его стенке нитью PDS 5/0. Проведен тщательный гемостаз. Осуществлен контроль уростаза. Из контрапертуры проведен дренаж для низковакуумной аспирации. Проведен контроль на инородные тела, наложены послойные швы на рану и асептическая повязка (рис. 4).

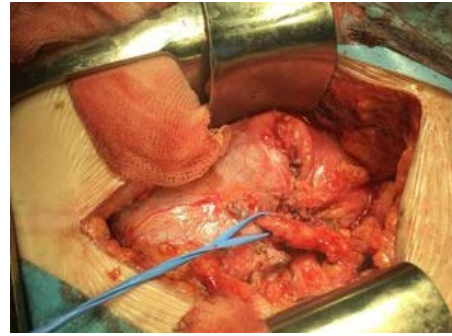


Рис. 4. Сформированный неоуретероцистоанастомоз у больного Л.

Время операции составило 180 минут, кровопотеря – 50 мл. Пациент активизирован через сутки после вмешательства. Послеоперационный период протекал гладко и без осложнений. Проводилась стандартная иммуносупрессивная терапия. Страховой дренаж из паравезикального пространства удален на 3-и сутки, уретральный катетер – на 8-е сутки. На 14-е сутки выполнена антеградная пиелоуретерография, по результатам которой пассаж контрастного препарата по мочевым путям не нарушен, в связи с этим нефростомический дренаж удален. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии на 16-е сутки после операции. При выписке уровень азотистых шлаков в крови снизился до нормальных показателей. Заживление послеоперационной раны без осложнений. Швы сняты на 10-е сутки. Мочеточниковый стент удален через 6 недель после операции.

При сроке наблюдения 18 месяцев пациент наблюдался один раз в месяц амбулаторно, госпитализаций в стационар не было. По результатам контрольных УЗИ трансплантативной почки расширения ЧЛС не отмечается, дисфункции трансплантата и рецидива стриктуры мочеточника также не выявлено.

Ультразвуковое исследование: трансплантат обычной формы, размером 121×46×84 мм. Контуры четкие, ровные, капсула не изменена. Паренхима – до 15 мм (корковый слой – 6 мм, мозговой слой – 9 мм), эхогенность средняя, без очаговой патологии. Синус: толщина – 20 мм, эхогенность обычная. Выде-

лительная система: верхние чашечки – до 9 мм, лоханка – 12×7 мм, мочеточник не визуализируется. Дополнительных патологических образований вокруг трансплантата не выявлено. В режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) и энергетического доплеровского картирования (ЭДК) сосуды прокрашиваются симметрично во всех сегментах трансплантата равномерно (включая корковый слой).

Заключение и выводы

При возникновении урологических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов после ТП рекомендуется малоинвазивный подход для коррекции мочевыводящих

путей трансплантата: чрескожная пункционная нефростомия и различные методы эндоурологических оперативных вмешательств. Несмотря на увеличение возможностей малоинвазивных чрескожных и эндоурологических оперативных вмешательств у пациентов с облитерацией мочеточника после ТП, остается определенная категория больных, для которых требуется открытое хирургическое лечение. Показанием к реконструкции неоуретероцистоанастомоза являются протяженная стриктура мочеточника и неэффективность малоинвазивных эндоурологических процедур в устранении препятствий оттоку мочи.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, завкафедрой урологии с курсом ИДПО. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vpavlov3@yandex.ru.

Загитов Артур Раусович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: artur.zagitov@inbox.ru.

Нурнахметов Рифат Рамзилович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Rifdok@mail.ru.

Казихинов Альберт Альфритович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alberturo@mail.ru.

Пушкарев Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Пантелеев Владимир Сергеевич – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Мухамедьянов Фаил Низаметдинович – к.м.н., врач хирург, уролог хирургического отделения №3 ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: muchamedjanov@yandex.ru.

Салимгареев Ильдар Зуфарович – к.м.н., завхирургическим отделением №1 ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: 77ildar@mail.ru.

Биганяков Илфат Иршатович – клинический ординатор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilfat3112@mail.ru.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nim_76@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Готьё, С.В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2018 году (XI сообщение регистра Российского трансплантологического общества) / С.В. Готьё, С.М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 7-32.
2. Юшина, Е.Г. Малоинвазивные методы коррекции урологических осложнений после трансплантации почки / Е.Г. Юшина, И.В. Феофилов, А.Ю. Быков, Е.В. Григоров // Acta Biomedica Scientifica. – 2012. – Т. 86. – № 4. – С. 122.
3. Перлин, Д.В. Лапароскопическая реконструкция мочевого тракта трансплантата у пациентов со стриктурой мочеточника после пересадки почки / Д.В. Перлин, И.В. Александров, Г.М. Золотарев // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 32-37.
4. Сайдулаев, Д.А. Профилактика и хирургические методы лечения урологических осложнений у реципиентов почки (обзор литературы) / Д.А. Сайдулаев, И.А. Милосердов, С.В. Готьё // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 166-173.
5. Трушкин, Р.Н. Современные аспекты в лечении урологических осложнений после трансплантации почки / Р.Н. Трушкин, А.Е. Лубенников, О.Л. Подкорытова // Московский хирургический журнал. – 2014. – Т. 39, № 5. – С. 42-53.
6. Коган, М.И. Эффективность использования стентов с наноструктурным покрытием при трансплантации почки / М.И. Коган, Я.Г. Мойсюк, С.В. Шкодин [и др.]. // Урология. – 2015. – № 1. – С. 58-61.
7. Нартайлаков, М.А. Организационные и клинические аспекты мультиорганного донорства / М.А. Нартайлаков [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2015. – №5. – С.56-63.
8. Slagt I.K., DorF. J., Tran T. C. [et al.] Arandomizedcontrolledtrialcomparingintravesicaltoextravesicalureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients // Kidney International. – 2014. – Vol. 85. – Iss. 2. – p. 471–477.
9. Bennett W. M., Peritransplant management of retained native kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Vol. 28. – Iss. 2. – p. 245–246.
10. Chao C. T., Wang S. M., Kao T. W. Bilateral nephrectomy significantly improves health-related quality of life in a hemodialysis patient with autosomal dominant polycystic kidney disease / C. T. Chao. // American Journal of Kidney Diseases. – 2013. – Vol. 62. – № 6. – p. 1221–1222.
11. Zagdoun E., Ficheux M., Lobbedez T. [et al.]. Complicated lymphoceles after kidney transplantation // Transplantation Proceedings. – 2010. – Vol. 42. – Iss. 10. – p. 4322–4325.
12. Sallée M., Rafat C., Zahar J. R. [et al.]. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2009. – Vol. 4. – Iss. 7. – p. 1183-1189.
13. Soyulu L., Aydin O. U., Atli M. [et al.]. Does early removal of double J stents reduce urinary infection in living donor renal transplantation? // Archives of Medical Science. – 2019. – Vol. 15. – Iss. 2. – p. 402–407.
14. Dinckan A., Tekin A., Turkyilmaz S. [et al.]. Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation // Transplant International. – 2007. – Vol. 20. – Iss. 8. – p. 702–707.
15. Lucas J. W., Ghiraldi E., Ellis J., Friedlander J. I. Endoscopic management of ureteral strictures: an update // Current Urology Reports. – 2018. – Vol. 19. – Iss. 4. – p. 24.

REFERENCES

- Gauthier S.V., Khomyakov S.M. Organ Donation and transplantation in the Russian Federation in 2018 (XI report of the register of the Russian transplant society) / Bulletin of Transplantology and artificial organs. - 2019. - Vol. 21. - no. 3. - p. 7-32. (in Russ.).
- Yushina E.G., Feofilov, I.V., Bykov, A.Y., Grigorov, E.V. Minimally Invasive methods of correction of urological complications after kidney transplantation // ACTA BiomedicaScientifica. - 2012. - Vol. 86. - S 4. - p. 122. (in Russ.).
- Perlin D.V., Aleksandrov I.V., Zolotarev G.M. Laparoscopic reconstruction of the urinary tract of a transplant in patients with ureteral stricture after kidney transplantation // Bulletin of Transplantology and artificial organs, 2013, Vol. 15, no. 3, p. 32-37. (in Russ.).
- Saidulaev D.A., Miloserdov I.A., Gauthier S.V. Prevention and surgical methods of treatment of urological complications in kidney recipients (literature review) // Bulletin of Transplantology and artificial organs. - 2019. - Vol. 21. - no.3. - P. 166-173. (in Russ.).
- Trushkin R.N., Lubennikov A.E., Podkorytova O.L. Modern aspects in the treatment of urological complications after kidney transplantation // Moscow surgical journal, 2014, Vol. 39, no. 5, p. 42-53. (in Russ.).
- Kogan M.I., Moisyuk Y.G., Shkodkin S.V., etc. Efficiency of using nanostructured coated stents in kidney transplantation / Urology. - 2015. - No. 1. - p. 58-61. (in Russ.).
- Nartailakov M. A. Organizational and clinicgate aspect on multi-Donatist / M. A. Nartailakov [et al.]/ / BILTEN na Bashkir drzhaven medical University. - 2015.-№ 5.- P: 56-63.(in Russ.).
- Slagt I.K., Dor F. J., Tran T. C. [et al.] A randomized controlled trial comparing intravesical to extravesicalureteroneocystostomy in living donor kidney transplantation recipients // Kidney International. - 2014. - Vol. 85. - Iss. 2. - P. 471-477.
- Bennett W. M., Peritransplant management of retained native kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease / Nephrology Dialysis Transplantation. - 2012. - Vol. 28. - Iss. 2. - p. 245-246.
- Chao C. T., Wang S. M., Kao T. W. Bilateral nephrectomy significantly improves health-related quality of life in a hemodialysis patient with autosomal dominant polycystic kidney disease / C. T. Chao, // American Journal of Kidney Diseases. - 2013. - Vol. 62. - № 6. - p. 1221-1222.
- Zagdoun E., Ficheux M., Lobbedez T. [et al.]. Complicated lymphoceles after kidney transplantation // Transplantation Proceedings. - 2010. - Vol. 42. - Iss. 10. - p. 4322-4325.
- Sallée M., Rafat C., Zahar J. R. [et al.]. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. - 2009. - Vol. 4. - Iss. 7. - p. 1183-1189.
- Soylu L., Aydin O. U., Atli M. [et al.]. Does early removal of double J stents reduce urinary infection in living donor renal transplantation? // Archives of Medical Science. - 2019. - Vol. 15. - Iss. 2. - p. 402-407.
- Dinckan A., Tekin A., Turkyilmaz S. [et al.]. Early and late urological complications corrected surgically following renal transplantation // Transplant International. - 2007. - Vol. 20. - Iss. 8. - p. 702- 707.
- Lucas J. W., Ghiraldi E., Ellis J., Friedlander J. I. Endoscopic management of ureteral strictures: an update // Current Urology Reports. - 2018. - Vol. 19. - Iss. 4. - p. 24.

УДК 616.24-002

© Т.Р. Бикташев, Р.Х. Зулкарнеев, А.С. Рахимкулов, 2020

Т.Р. Бикташев^{1,2}, Р.Х. Зулкарнеев¹, А.С. Рахимкулов¹
**АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ
 НА НЕОТЛОЖНУЮ КОМОРБИДНУЮ ОБРАЩАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ
 НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
 МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ «ПРОМЕД»**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21», г. Уфа

Цель исследования – провести анализ влияния перенесенной внебольничной пневмонии (ВП) на фоне метаболического синдрома (МС) на обращение больных за экстренной и неотложной медицинской помощью по поводу коморбидных пневмонии заболеваний.

Материал и методы. В исследование были включены 120 пациентов, госпитализированных и выписанных с внебольничной бактериальной пневмонией. У всех пациентов проведен скрининг на наличие МС. Пациенты в группах ВП и ВП+МС были сопоставимы по возрасту (50±13 лет и 56±13 лет) и полу (мужчин/женщин – 50/50% и 43/57% соответственно). Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение года дистанционно с помощью региональной медицинской информационной аналитической системы «ПроМед». Оценивалось время от момента выписки из стационара до первого вызова пациентом скорой медицинской помощи (СМП), первой экстренной госпитализации.

Результаты. У больных с МС после перенесенной ВП время до первого вызова СМП меньше, чем у пациентов без МС. Медиана составила 202 дня, без МС – 252 дня (p=0,03). Различия между группами по времени до первого вызова СМП были статистически значимыми. У больных с МС – меньше время до первой экстренной госпитализации после перенесения ВП. Медиана у больных с МС составила 17 дней, без МС – 252 дня (p=0,0006). Достоверность различий во времени до первой экстренной госпитализации между группами подтверждена. Наличие МС влияет на число вызовов СМП после перенесения пневмонии. Рост количества экстренных госпитализаций после ВП наблюдается вне зависимости от наличия МС без достоверного различия между группами. После перенесенной пневмонии у пациентов с МС гораздо большее число вызовов СМП в связи с болезнями органов дыхания (по сравнению с пациентами без МС), а также достоверно большее количество экстренных госпитализаций в связи болезнями системы кровообращения в целом.

Заключение. После перенесенной ВП у пациентов с МС возрастает вероятность обращений за СМП и экстренной госпитализации. Перенесенная внебольничная пневмония ведет к существенному ухудшению соматического статуса и значимому увеличению риска обращений за неотложной медицинской помощью в течение последующего года у пациентов с МС.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, метаболический синдром.

T.R. Biktashev, R.Kh. Zulkarneev, A.S. Rakhimkulov
**ANALYSIS OF THE INFLUENCE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA
 ON EMERGENCY COMORBID TREATMENT
 OF PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
 USING THE MEDICAL INFORMATION SYSTEM «PROMED»**

The purpose of the study – to analyze the influence of community-acquired pneumonia (CAP) against the background of metabolic syndrome (MS) on seeking emergency and urgent medical care for comorbid pneumonia diseases.

Material and methods. The study included 120 patients hospitalized and discharged with community-acquired bacterial pneumonia. All patients were screened for MS. Patients in the CAP and CAP + MS groups were comparable in age (50 ± 13 and 56 ± 13 years old) and gender (men / women – 50/50% and 43/57%, respectively). The observation was carried out for 1 year remotely using the regional medical information analytical system «ProMed». The time from the moment of discharge from the hospital to the first call by the patient of an ambulance (EMS), the first emergency hospitalization was estimated.

Results. In patients with MS after undergoing CAP, there is a shorter time than in patients without MS, before the first emergency call. The median was 202 days, without MS - 252 days ($p = 0.03$). The differences between the groups in time to the first call to EMS were statistically significant. Patients with MS have less time before the first emergency hospitalization after CAP. The median was 17 days, without MS - 252 days ($p = 0.0006$). Differences in time to first emergency hospitalization between groups were confirmed to be significant. The presence of MS affects the growth of emergency calls after pneumonia. An increase in the number of emergency hospitalizations after CAP is observed regardless of the presence of MS without a significant difference between the groups. After pneumonia in patients with MS, there is a significantly greater number of emergency calls due to respiratory diseases in general (compared with patients without MS), a significantly greater number of emergency hospitalizations due to diseases of the circulatory system as a whole.

Conclusion. After CAP, patients with MS have an increased likelihood of seeking emergency medical services and emergency hospitalization in general. Postponed pneumonia leads to accelerated development of acute and exacerbations of chronic diseases in patients with MS.

Key words: community-acquired pneumonia, metabolic syndrome.

Внебольничная пневмония (ВП) – широко распространённое заболевание, которое приводит к временной нетрудоспособности и повышает риск смертности среди населения. Метаболический синдром (МС) является социально-значимым, распространённым явлением в современном обществе, с каждым годом число людей с этим синдромом неуклонно возрастает. Мы попытались провести оценку влияния наличия МС на обращение пациентов за неотложной помощью после перенесенной ВП с использованием возможностей современной медицинской информационной аналитической системы.

Цель исследования

Провести анализ влияния перенесенной ВП на фоне МС на обращение пациентов за экстренной и неотложной медицинской помощью по поводу коморбидных пневмонии заболеваний.

Материал и методы

В исследование были включены 120 пациентов, сопоставимых по возрасту и полу, госпитализированные и в последующем выписанные с диагнозом внебольничной бактериальной пневмонии в профильное отделение пульмонологии городской клинической больницы № 21 г. Уфы с 01.06.2018 по 01.06.2019 гг. Дизайн исследования: наблюдательный, когортный, ретроспективный и проспективный. Диагностика и лечение ВП проводились в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями [1]. Критерии включения пациентов в исследование: наличие письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, возраст 18 лет и старше, наличие установленного диагноза ВП в течение последних 12 месяцев. Критерии исключения: беременность, кормление грудью, наличие сопутствующих патологий – ВИЧ/СПИД, вирусные гепатиты, туберкулез, злокачественные заболевания, сепсис, системные заболевания соединительной ткани, саркоидоз, а также

отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, нахождение пациента на искусственной вентиляции легких и госпитализация в отделение реанимации при ВП.

У всех пациентов во время госпитализации по поводу ВП на фоне стабильного клинического состояния был проведен скрининг на наличие МС. Основным его критерием являлся [2] абдоминальный тип ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). Также проводилась оценка избыточной массы тела (ИМТ более 25 кг/м^2), степени ожирения (ИМТ более 30 кг/м^2), и риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Дополнительными критериями служили: артериальная гипертензия (синдром повышения систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического давления ≥ 90 мм рт.ст.[3]), повышение уровня триглицеридов $> 1,7$ ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня липопротеидов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, гипергликемия натощак $> 6,1$ ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (гликемия через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах от 7,8 и до 11,1 ммоль/л) [4]. Наличие у пациента одного основного и двух дополнительных критериев служили основанием для установления МС [2]. Были сформированы две группы пациентов по признаку наличия или отсутствия МС – группы ВП+МС и ВП. В каждую группу были случайным методом отобраны по 60 пациентов, сопоставимых по полу, возрасту и тяжести ВП. Официальным критериям метаболического синдрома в группе ВП+МС соответствовали 100% пациентов. В группе ВП только у 20% пациентов наблюдались отдельные дополнительные признаки МС (артериальная гипертензия – 10%, гиперлипидемия – 5%, гипергликемия – у 5%), что в целом не соответствовало критериям МС.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту (50 ± 13 лет и 56 ± 13 лет) и полу (мужчин/женщин – 50/50% и 43/57% соответственно).

Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение года дистанционно с помощью региональной медицинской информационной аналитической системы (РМИАС) «ПроМед» (СВАН, Россия), к которой подключены все лечебные учреждения региона. РМИАС включает в себя базу данных медицинских событий – обращений пациентов за различными видами медицинской помощи.

Для каждого пациента оценивалось время после выписки из стационара по поводу ВП до первого вызова скорой медицинской помощи (СМП) по соответствующей причине, а также время до первой экстренной госпитализации в связи с коморбидными заболеваниями.

Различия медиан между независимыми группами оценивались с помощью критерия Манна–Уитни, различия долей – с помощью точного критерия Фишера. Динамика показателей в связанных группах оценивалась с помощью критерия Вилкоксона. Распределение медицинских событий во времени анализировалось с помощью метода анализа «выживаемости» Каплана–Мейера. Для оценки статистической значимости различий в динамике медицинских событий между группами мы использовали логранговый критерий и критерий Кокса–Ментела [5]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведен сравнительный анализ частоты обращений за СМП и всех экстренных госпитализаций за предшествующий год в сравнении с текущим годом после перенесенной ВП в группах ВП и ВП+МС.

Исходно, в течение года до госпитализации по поводу ВП количество вызовов СМП в группах ВП и ВП+МС в целом достоверно не отличалось (рис.1). После госпитализации по поводу ВП в течение последующего года в группе ВП+МС отмечено значительное увеличение частоты вызовов СМП в целом до 44 случаев на 60 человек в группе, в то время как в группе ВП этот показатель практически не изменился и остался на уровне 10 случаев на 60 пациентов в группе.

Это привело к появлению значимых различий в частоте вызовов СМП между группами ВП и ВП+МС в течение последующего года после госпитализации по поводу ВП. Таким образом, перенесенная ВП существенно увеличила риск вызова СМП в группе

ВП+МС и практически не повлияла на пациентов группы ВП без МС.

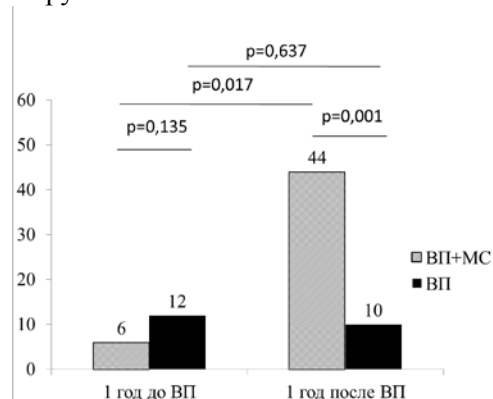


Рис. 1. Динамика количества вызовов СМП в течение года до госпитализации по поводу ВП и в течение года после госпитализации в группах ВП и ВП+МС

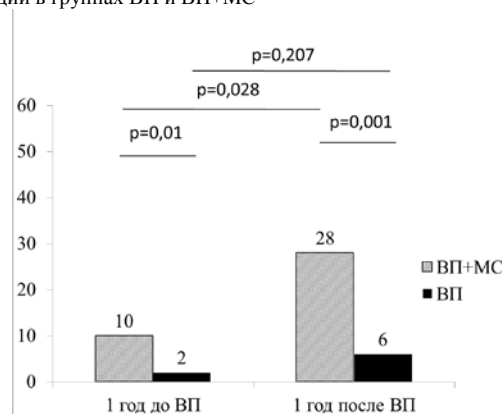


Рис. 2. Динамика количества экстренных госпитализаций в течение года до госпитализации по поводу ВП и в течение года после госпитализации в группах ВП и ВП+МС

Количество экстренных госпитализаций в течение предшествующего ВП года было несколько выше в группе ВП+МС (рис.2). В течение года после ВП в этой группе количество экстренных госпитализаций в целом также достоверно увеличилось в отличие от группы ВП без МС.

Также мы рассмотрели и сравнили причины вызовов СМП и экстренных госпитализаций в обеих группах в течение года после госпитализации пациентов с внебольничной пневмонией. Сравнение причин вызовов СМП после перенесенной ВП показало достоверное преобладание причины «болезни органов дыхания» в группе ВП+МС с сравнением с группой ВП – 26 из 60 против 2 из 60 соответственно ($p=0,0001$). В структуре причин экстренных госпитализаций после перенесенной ВП в группе ВП+МС относительно группы ВП статистически значимо преобладали лишь болезни системы кровообращения – 16 и 1 случай соответственно ($p=0,0001$). Болезни же органов дыхания, несмотря на их рост (6 и 1 случай соответственно), при этом достоверно не преобладали ($p=0,066$).

Сравнительный анализ времени до первого вызова СМП и до первой экстренной госпитализации в течение года после перенесенной ВП также показал существенные различия между группами ВП и ВП+МС. У пациентов группы ВП+МС время до первого вызова СМП было существенно короче, чем в группе ВП (рис.3). Медиана времени до первого обращения за СМП в группе ВП составила 252 дня, в группе ВП+МС – 202 дня ($p=0,03$). Различия между группами ВП и ВП+МС по времени до первого вызова СМП были статистически значимыми, логранговый критерий имел уровень значимости $p=0,02$ и критерий Кокса–Ментела – $p=0,02$.

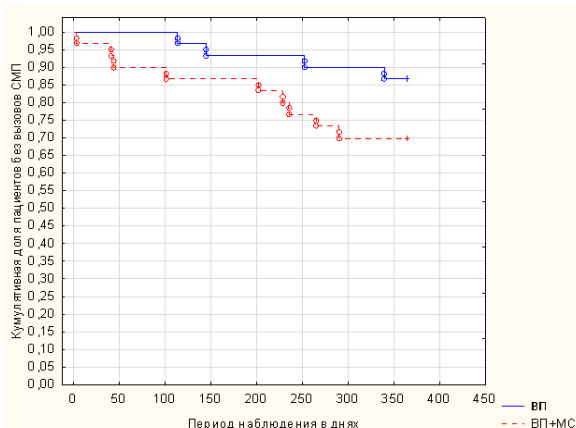


Рис. 3. График (Каплана–Мейера) времени до первого вызова СМП по любой причине в группах ВП и ВП+МС в течение года после перенесенной пневмонии

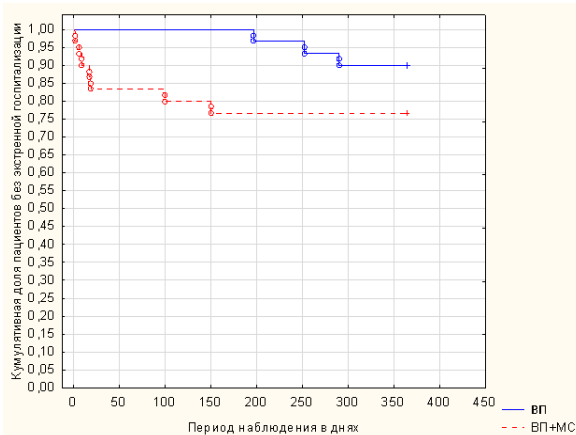


Рис. 4. График (Каплана–Мейера) времени до первой экстренной госпитализации в группах ВП и ВП+МС в течение года после перенесенной пневмонии

Также у больных группы ВП+МС было существенно короче время до первой экстренной госпитализации по той или иной причине после перенесенной ВП. Медиана этого времени составила 252 дня в группе ВП и лишь 17 дней в группе ВП+МС ($p=0,0006$). Достоверность различий времени до первой экстренной госпитализации между группами ВП и ВП+МС была подтверждена использованием логрангового критерия ($p=0,03$) и критерия Кокса–Ментела ($p=0,03$).

Обсуждение

Анализ результатов проведенного нами исследования показал, что после перенесенной ВП у пациентов с МС наблюдается гораздо большее число вызовов СМП в связи с болезнями органов дыхания по сравнению с пациентами без МС. У пациентов было значительно больше экстренных госпитализаций по поводу всех причин при болезнях системы кровообращения. Следовательно, наличие МС у пациентов, перенесших ВП, обуславливает более существенные системные нарушения и отрицательные отдаленные последствия в виде влияния на состояние респираторной, сердечно-сосудистой и других систем при сравнении с пациентами без данного синдрома.

Согласно исследованиям Пушниковой с соавт. (2009) у больных с ВП на фоне МС изменения кардиоваскулярной системы наблюдали чаще, чем в группе без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Этот факт подтверждает и то, что острая инфекция является существенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, манифестация которых может наблюдаться в период острого инфекционного заболевания и утяжелять его течение. Было показано наличие функциональных нарушений со стороны системы кровообращения в периоды разгара заболевания и разрешения пневмонии, а также после её перенесения в течение года. Следовательно, этот факт важно учитывать как при ведении больных с ВП и МС, так и при диспансеризации данной группы больных в дальнейшем [6].

При изучении патофизиологии и патоморфологии МС [7] было выявлено, что имеется значимая взаимосвязь между толщиной комплекса интима-медиа, инфекционными агентами, показателями адаптивного иммунитета, липидного обмена и абдоминальным типом ожирения. У пациентов с МС данная связь более длительна, чем у лиц без МС. Так, при наличии МС инфицированность, в том числе *S. pneumoniae*, вероятно происходит вследствие ослабления контролирующей функции иммунной системы, что вызвано данным синдромом. Повышение уровня С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов при МС можно рассматривать как проявление латентного воспаления, которое может быть связано как с вирусами (цитомегаловирусная инфекция), так и с бактериями (*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*). Гипергликемия у людей с МС статистически выше, чем без такового, даже если и не была она связана с наличием сахарного диабета. Также выявлялась прямая связь уровня гликемии с размерами атеросклеротической бляшки и с

инфицированностью цитомегаловирусной инфекцией. Вероятно, увеличение толщины комплекса интима-медиа стенок артерий при МС – это результат сложного взаимодействия комплекса факторов, среди которых важное значение имеет инфицирование организма *S.pneumoniae*, цитомегаловирусной инфекцией, вирусом простого герпеса типа 1.

В других работах [8] также было показано, что пациентов с ВП, имеющих МС, отличают как высокие показатели маркеров системного воспаления – С-реактивный белок, фибриноген, так и повышение показателей плазменного звена гемостаза (Д-димер), спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Причём особенности клинического течения ВП у больных с МС связаны с выраженностью метаболических нарушений, маркерами системного воспаления и гиперкоагуляционными сдвигами в плазменном и тромбоцитарном звеньях гемостаза как в период разгара внебольничной пневмонии, так и в период ее разрешения.

Заключение

Перенесенная ВП – это значимый фактор, оказывающий существенное влияние на

соматический статус пациента. В его основе лежат глубокие патофизиологические процессы активации системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, дисфункции иммунной системы, нарушения гемостаза.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что перенесенная ВП на фоне МС привела к существенному ухудшению здоровья и значимому увеличению риска обращений за неотложной медицинской помощью в течение последующего года. Мы установили, что после перенесенной ВП у пациентов с МС значительно возрастает вероятность обращений за скорой медицинской помощью и экстренной госпитализацией по различным заболеваниям и состояниям. Растет и нагрузка на рассмотренные нами службы экстренной помощи. Профилактика, своевременная диагностика и эффективное лечение ВП помогут снизить отрицательные последствия данного заболевания как для конкретного пациента с МС, так и для системы здравоохранения в целом.

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-07-00780.

Сведения об авторах статьи:

Бикташев Тимур Рустэмович – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ РКБ ГКБ № 21 г. Уфы. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3. Тел.: 8(347)246-53-97. -mail: timur-jack@mail.ru.

Зулкарнеев Рустэм Халитович – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3. Тел.: 8(347)246-53-97. E-mail: zurustem@mail.ru.

Рахимкулов Азамат Салаватович – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347)272-22-19. E-mail: medik.rb@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральные клинические рекомендации по внебольничной пневмонии. – М., 2019. – 98 с.
2. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – М.: Медиа Медика, 2008. – 324 с.
3. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации, 2020. [Электронный ресурс] - URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf. (Дата обращения 06.06.2020).
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. / И.И. Дедов [и др.] // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № S1-1. – С. 1-144.
5. Статистические методы анализа в клинической практике: методическое пособие / П.О. Румянцев [и др.]. – Обнинск: Изд-во ГУ РМНЦ РАМН, 2014. – 46 с.
6. Пушникова, С.В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с внебольничной пневмонией на фоне метаболического синдрома / С.В. Пушникова, И.А. Трошина, И.В. Медведева // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – №1. – С. 51-54.
7. Шаврин, А.П. Факторы ремоделирования сосудистой стенки при метаболическом синдроме / А.П. Шаврин // Электронный научный журнал «Априори. Серия: естественные и технические науки». – 2016. – №6. – С. 1-12.
8. Пушникова, С.В. Особенности клинического течения и коагуляционно-тромбоцитарного гемостаза у больных с метаболическим синдромом и внебольничной пневмонией: автореф. дис.... канд. мед. наук. – Тюмень, 2009. – 20 с.

REFERENCES

1. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vnebol'nicnoi pnevmonii. – М., 2019. –98 s. (In Russ.).
2. Chazova, I.E. Metabolicheskii sindrom / I.E. Chazova, V.B. Mychka. – М.: Media Medika, 2008. – 324 s. (In Russ.).
3. Klinicheskie rekomendatsii 2020. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf. (Accessed 06 June 2020) (In Russ.).
4. Standards of specialized diabetes care. 9th edition / I.I. Dedov [et al.] // Diabetes mellitus. – 2019. – Vol. 22, № S1-1. – P. 1-144. (In Russ.). DOI: 10.14341/DM221S1.
5. Statisticheskie metody' analiza v klinicheskoy praktike. Metodicheskoe posobie / P.O. Romyancev [i dr.] – Obninsk: Izd-vo GU RMNC RAMN. – 46 s. (In Russ.).
6. Pushnikova, S.V. Osobennosti sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nykh s vnebol'nicnoi pnevmoniie na fone metabolicheskogo sindroma / S.V. Pushnikova, I.A. Troshina, I.V. Medvedeva // Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. – 2009. - №1. – S. 51-54. (In Russ.).
7. Shavrin, A.P. Faktory remodelirovaniya sosudistoi stenki pri metabolicheskom sindrome / A.P. Shavrin // Elektronnyi nauchnyi zhurnal «A priori. Seriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki». – 2016. - №6. – S. 1-12. (In Russ.).
8. Pushnikova, S.V. Osobennosti klinicheskogo techeniya i koagulyatsionno-trombotsitarnogo gemostaza u bol'nykh s metabolicheskim sindromom i vnebol'nicnoi pnevmoniie: avtoref. dis. kand. med. nauk. – Tyumen', 2009. – 20 s. (In Russ.).

Л.В. Волевач, Р.Д. Гурьев, Н.А. Демидова,
Р.А. Гарипова, Л.В. Габбасова, А.А. Камалова, А.Ш. Нафикова
**КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ОЦЕНКА ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ
У ЛИЦ С БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПРИ ПОВЫШЕННОМ ВЕСЕ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель. Оценить особенности клинической картины и пищевого поведения у лиц с билиарной патологией при повышенном весе.

Материал и методы. Изучены клинические особенности патологии билиарной системы и типы пищевого поведения у 132 пациентов 18-35 лет с холециститом.

Результаты. Показаны болевой, диспепсический, астеновегетативный синдромы в трех исследуемых группах. Ограничительное пищевое поведение наблюдалось в 52,8% случаев, в 73,4% – при избыточной массе тела, в 87,5% – при ожирении. Эмоциогенный тип пищевого поведения при ожирении был выявлен в 78,1% случаев, $p=0,000001$. При избыточной массе тела эмоциогенный тип пищевого поведения наблюдался в 76,6%, $p=0,000001$, при нормальном весе – в 44,4% случаев, $p=0,0038$. Экстернальный тип пищевого поведения определялся при избыточной массе тела ($p=0,000002$) в 85,9% случаев, при ожирении ($p=0,012$) – 78,1%, при нормальном весе – в 58,3%, $p=0,07$.

Выводы. Комплексное исследование клинической картины и изменений пищевого поведения у пациентов с патологией желчевыводящей системы продемонстрировало, что изучение течения данного заболевания в сочетании с расстройствами пищевого поведения позволит лечащим врачам учитывать полученные данные при ведении больного.

Ключевые слова: клиническая картина, типы пищевого поведения, хронический холецистит, избыточный вес, молодой возраст.

L.V. Volevach, R.D. Guriev, N.A. Demidova,
R.A. Garipova, L.V. Gabbasova, A.A. Kamalova, A.Sh. Nafikova
**CLINICAL PICTURE AND ASSESSMENT OF NUTRITIONAL BEHAVIOR
IN OVERWEIGHT INDIVIDUALS WITH BILIARY PATHOLOGY**

Purpose. To assess the peculiarities of the clinical picture and eating behavior in overweight persons with biliary pathology.

Material and methods. The clinical features of the pathology of the biliary system and types of eating behavior were studied in 132 patients aged 18-35 years old with cholecystitis.

Results. Pain, dyspeptic, asthenovegetative syndromes are shown in the three study groups. Restrictive eating behavior was observed in 52.8%, in 73.4% with overweight, in 87.5% with obesity. The emotional type of eating behavior in obesity was identified in 78.1%, $p = 0.000001$. With overweight the emotiogenic type of eating behavior was observed in 76.6%, $p = 0.000001$, with normal weight – in 44.4%, $p = 0.0038$. The external type of eating behavior was determined in overweight, $p = 0.000002$, in 85.9%, with obesity, $p = 0.012$ in 78.1%, with normal weight – in 58.3%, $p = 0.07$.

Conclusions. A comprehensive study of the clinical picture and changes in eating behavior in patients with pathology of the biliary system has demonstrated that the study of the course of the disease in combination with eating disorders will take into account the data obtained when administered by the attending physician.

Key words: clinical picture, types of eating behavior, chronic cholecystitis, overweight, young age.

Часто встречаемые заболевания желчевыводящих путей (в 80% случаев) наряду с ожирением имеют тенденцию к неуклонному омоложению [1], что непосредственно связано с морфологическими и физиологическими отклонениями (изменения моторной функции пищеварительной системы, защитного слоя слизи, компонентов иммунитета слизистой, состава флоры, висцеральной гиперчувствительности, согласованной работы центральной нервной системы) [2,3]. Римские критерии последнего пересмотра еще раз доказывают значимость функциональной патологии как начала развития соматической патологии. Увеличивающиеся изменения в питании – это одна из причин и факторов, подкрепляющих развитие заболеваний [4,5,6]. В экономически развитых странах частота развития ожирения от 30% до 80% у взрослых и до 20% у детей. В последнее время достаточно часто встречаются изменения пищевого поведения [7,8,9], наблюдаемые чаще у женщин, склонных к

заболеваниям билиарной системы [10]. По данным мета-анализа, чем выше вес, тем больше риск развития заболеваний желчевыводящей системы [11]. Пищевое поведение – это поведение, направленное на образ своего организма и деятельность по формированию этого образа [12,13,14]. Комбинация расстройств пищевого поведения с заболеваниями желчевыводящей системы достаточно частое явление, и рассмотрение этих состояний актуально [15].

Материал и методы

Нами были изучены клинические особенности патологии желчевыводящей системы и типы пищевого поведения у 132 пациентов 18-35 лет с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ), 64 человека составили группу с избыточной массой тела (ИМТ), 32 – группу с ожирением первой степени, 36 – группу без повышенного веса. Группу контроля (КГ) составили 32 человека. Обследование проводилось по общепринятым

стандартам – сопоставляли возраст, пол, выявляли типы расстройств пищевого поведения с помощью опросника DEBQ (Голландия). Согласно ВОЗ избыточной массой тела оценивается индекс массы тела, составляющий 25,0–29,9 кг/м², ожирением первой степени индекс массы тела, составляющий 30,0–34,9 (IOTF WHO, 1997). Из наблюдения были исключены: вторичное, симптоматическое ожирение (церебральное, эндокринное, с установленным генетическим дефектом), нервная булимия, артериальная гипертензия, беременные женщины. Проведенная статистическая обработка включала подсчет критерия Стьюдента, критерия Манна–Уитни, хи-квадрат критерий и критерий Фишера. Исследование проведено согласно Хельсинкской декларации и этического комитета Башкирского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение

В клинической картине болезни у пациентов наблюдался болевой синдром в сочетании с диспепсическим и астеновегетативным (табл. 1,2,3). Болевой синдром при холецистите у мужчин встречался в 47,2% случаев, у женщин – в 52,8%, при повышенной массе тела – в 48,4% и 51,6%, при ожирении – в 43,8% и 56,3% соответственно. По характеру боли: тупые наблюдались при холецистите, повышенной массе тела, ожирении у 38,9%, 50,0% и 56,3%, острые – у 13,9%, 17,2% и 15,6%, постоянные – у 30,6%, 56,3% и 40,6%, приступообразные – у 22,2%, 10,9% и 25% пациентов соответственно. Была установлена связь болевого синдрома в правом подреберье с приемом пищи при холецистите, повышенной массе тела и ожирении. Боли нарастали после еды у 52,8%, 59,4% и 59,4%, нарастали через 1–1,5 часа после еды у 44,4%, 32,8% и 40,6%, убывали после еды: отсутствие, 26%, 6% и 25% соответственно. На обострение повлияли: просчеты в питании – у 91,7%, 93,8% и 93,8%, стрессовые ситуации – у 55,6%, 62,5% и 62,5%, физическое перенапряжение – у 33,3%, 26,6% и 43,8%, причины не найдены –

у 27,8%, 35,9% и 53,1% соответственно. Характер и интенсивность болей, частота обострений патологического процесса в желчевыводящей системе зависели от имеющихся дисфункций желчного пузыря и дисфункций сфинктеров желчевыводящих путей. Наряду с болевым синдромом отмечались диспепсические нарушения практически у всех обследуемых лиц с холециститом. Тошнота при холецистите, повышенной массе тела, ожирении наблюдалась в 77,8%, 82,8% и 84,4% случаев, нечастая рвота – в 72,2%, 43,8% и 50,0%, периодическая рвота – в 11,1%, 6,3%, 9,4%, отрыжка воздухом – в 91,7%, 62,5%, 71,9%, отрыжка пищей – в 33,3%, 35,9% и 50%, отрыжка «горькая» – в 5,6%, 17,2% и 25%, сухость слизистых ротовой полости – в 66,7%, 56,3% и 68,8%, горечь во рту по утрам – в 47,2%, 53,1% и 59,4%, горечь во рту при продолжительном голодании – в 8,3%, 15,6% и 18,8%, метеоризм – в 55,6%, 53,1% и 65,6%, задержка стула – в 36,1%, 46,9% и 50%, смена задержек стула и диарей – в 16,7%, 20,3% и 37,5%, невозможность приема жирной пищи – в 55,6%, 35,9% и 37,5% случаев соответственно. Проявления астеновегетативного синдрома: слабость наблюдалась при холецистите, повышенной массе тела, ожирении в 41,7%, $p=0,008$, 60,9% $p=0,00004$, 65,6% случаев $p=0,00002$; выраженная астения у 38,9% $p=0,24$, 57,8% $p=0,0057$, 59,4% $p=0,0113$; головные боли у 27,8% $p=0,053$, 32,8%, $p=0,012$, 37,5%, $p=0,008$; головокружение у 16,7%, $p=0,075$, 23,4%, $p=0,013$, 31,3%, $p=0,003$; проблемы со сном у 13,9%, $p=0,435$, 17,2%, $p=0,383$, 25,0%, $p=0,168$; вспыльчивость у 36,1% $p=0,003$, 36,1% $p=0,003$, 43,8%, $p=0,005$ соответственно.

При оценке пищевого поведения результаты обследования показали, что во всех группах имеются нарушения пищевого поведения, у 88,9% пациентов с нормальным весом, у 100% с избыточной массой тела, у 90,6% с ожирением, у 62,5% пациентов группы сравнения (табл. 1,2).

Таблица 1

Классификация расстройств пищевого поведения, %

Расстройство пищевого поведения	Ограничительное расстройство пищевого поведения	р, ТМФ	Эмоциогенное расстройство пищевого поведения	р, ТМФ	Экстернальное расстройство пищевого поведения	р, ТМФ
ХНХ (n=36)	52,8	$p=0,034$	44,4	$p=0,0038$	58,3	$p=0,07$
ХНХ ИМТ (n=64)	73,4	$p=0,00003$	76,6	$p=0,000001$	85,9	$p=0,000002$
ХНХ ожирение (n=32)	87,5	$p=0,000001$	78,1	$p=0,000001$	68,8	$p=0,012$
КГ (n=32)	28,1	–	12,5	–	37,5	–

ТМФ – точный метод Фишера.

Уровни показателей расстройств пищевого поведения у пациентов в баллах (M±m)

Расстройство пищевого поведения	Ограничительное расстройство пищевого поведения	Эмоциогенное расстройство пищевого поведения	Экстернальное расстройство пищевого поведения
XHX (n=36)	3,5±0,05**	2,97±0,04**	3,16±0,02**
XHX ИМТ (n=64)	2,48±0,03***	3,03±0,07***	2,83±0,01***
XHX и ожирение (n=32)	3,3±0,01 *	3,54±0,09 **	3,19±0,02 *
КГ (n=32)	2,55±0,09	1,98±0,06	2,82±0,24

* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001 (Тест Манна–Уитни).

В ходе исследования отмечено, что экстернальный тип пищевого поведения (пищевая реакция на внешние стимулы) больше выражен у лиц с повышенной массой тела, $p=0,000002$. Эмоциогенный (пищевая реакция на стресс) и ограничительный (периоды ограничения приема пищи с переживаниями) типы отмечены в группе пациентов с ожирением, $p=0,000001$. Пациенты с холециститом при нормальном весе страдали ограничительным и эмоциогенным типами пищевого поведения, $p=0,034$ и $p=0,0038$. При изучении взаимосвязи с симптомами астеновегетативного синдрома отмечалось увеличение их частоты с повышением веса, 57,8% $p=0,0057$ и 59,4% $p=0,0113$; 32,8%, $p=0,012$ и 37,5%, $p=0,008$; 23,4%, $p=0,013$ и 31,3%, $p=0,003$. У пациентов с нормальным весом также наблюдались астеновегетативные симптомы, $p=0,008$, $p=0,003$.

Выводы

Таким образом, частота встречаемости выявленных симптомов при билиарной патологии и изменение показателей пищевого поведения повышаются с изменением веса тела пациента, что отягощает соматическое заболевание и влияет на течение и прогноз хронического холецистита, что является неблагоприятным фоном, способствующим хронизации патологии желчевыделительной системы. При этом пациенты с нормальным весом также имели отклонения в пищевом поведении. Вследствие этого комплексный подход к пациентам молодого возраста с билиарной патологией при ожирении позволяет получить эффективные результаты в проведении первичной профилактики заболеваний билиарной патологии.

Сведения об авторах статьи:

Волевач Лариса Васильевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: larisa_volevach@mail.ru.

Гурьев Ростислав Дмитриевич – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rostik@ufanet.ru.

Демидова Надежда Александровна – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nad_dem@mail.ru.

Гарипова Роза Айратовна – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: roz_bond@mail.ru.

Габбасова Лилия Вадимовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: liligab@yandex.ru.

Камалова Алиса Атласовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alisakamalova@mail.ru.

Нафикова Айгуль Шаукатовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aibolit1982@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Волевач, Л.В. Взаимосвязи психоэмоционального состояния и биохимического состава желчи у лиц молодого возраста с билиарной патологией / Л.В. Волевач, Н.А. Демидова, А.А. Камалова, Р.Д. Гурьев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №6; URL: <http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=28314>
- Билиарная патология и ожирение: факторы риска, клинико-функциональные особенности: монография / Л.В. Волевач [и др.]. – Тамбов, 2018. – 108 с.
- Волевач, Л.В. Личностно ориентированная образовательная программа у пациентов с желчевыводящей патологией / Л.В. Волевач, А.С. Сарсенбаева, Л.В. Габбасова, Н.А. Демидова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №162(2). – С.79-83.
- Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones // Altern Med Rev. 2009;14 (3):258-67.
- Jessri M., Rashidkhan B. Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women // J Health Popul Nutr. 2015;33 (1):39-49.
- Tseng M., DeVellis R.F., Maurer K.R., Khare M., Kohlmeier L., Everhart J.E., Sandler R.S. Food intake patterns and gallbladder disease in Mexican Americans // Public Health Nutr. 2000;3(2):P. 233-43.
- Михайлова, А.П. Вопросы квалификации и психологической диагностики пищевого поведения в норме и при его нарушениях / А.П. Михайлова, Д.А. Иванова, А.В. Штрахова // Вестник ЮУрГУ. Серия Психология. – 2019. – № 1 (12). – С. 97-117.
- Соловьева, А.В. Факторы риска нарушений пищевого поведения у лиц с избыточной массой тела и ожирением / А.В. Соловьева // Медицинский альманах. – 2013. – № 6 (30). – С.178-180.
- Сорокман, Т.В. Расстройства пищевого поведения как предикторы развития ожирения у детей / Т.В. Сорокман // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 5 (69). – С. 174-176.
- Galmiche M., Déchelotte P., Lambert G., Tavolacci M.P. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. Am J Clin Nutr. 2019;109(5):1402-1413. doi: 10.1093/ajcn/nqy342.
- Park M., Song D.Y., Je Y., Lee J.E. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // Prev Med. 2014;65:13-22.
- Ляпин, В.А. Пищевое поведение студентов вузов разного профиля / В.А. Ляпин, Н.В. Семенова, Э.А. Демчук // Омский научный вестник. – 2014. – №134. – С. 147-150.

13. Avila J.T., Park K.T., Golden N.H. Eating disorders in adolescents with chronic gastrointestinal and endocrine diseases. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(3):181-189. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30386-9.
14. Volevach L.V., Gabbasova L.V., Demidova N.A., Guryev R.D., Garipova R.A., Kamalova A.A. Biological age as a new integral criterion for the integrated assessment of the functional state of the human body. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJABR)* ISSN 0976-2612, Online ISSN 2278-599X, Special Issue.2019:152-161. <http://www.bipublication.com>.
15. Bern E.M., Woods E.R., Rodriguez L. Gastrointestinal Manifestations of Eating Disorders. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(5):e77-e85. Review.

REFERENCES

1. Volevach L.V. Vzaimosvyazi psihoemotsional'nogo sostoyaniya i biohimicheskogo sostava zhelchi u lic molodogo vozrasta s biliarnoj patologiej / L.V. Volevach, N.A. Demidova, A.A. Kamalova, R.D. Gur'ev, L.V. Gabbasova, R.A. Garipova // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018. №6.; URL:<http://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=28314> (In Russ.).
2. Biliarnaya patologiya i ozhirenie: faktory riska, kliniko-funktsional'nye osobennosti: monografiya / L.V. Volevach [i dr.]. – Tambov, 2018. – 108 s. (In Russ.).
3. Volevach L.V. Lichnostno orientirovannaya obrazovatel'naya programma u pacientov s zhelchevyvodyashchej patologiej / L.V. Volevach, A.S. Sarsenbaeva, L.V. Gabbasova, N.A. Demidova, R.A. Garipova, R.D. Gur'ev, A.A. Kamalova // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. – 2019. - №162(2).- S.79-83. (In Russ.).
4. Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones // *Altern Med Rev*. 2009;14 (3):258-67. (In Russ.).
5. Jessri M., Rashidkhan B. Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women // *J Health Popul Nutr*. 2015;33 (1):39-49.
6. Tseng M., DeVellis R.F., Maurer K.R., Khare M., Kohlmeier L., Everhart J.E., Sandler R.S. Food intake patterns and gallbladder disease in Mexican Americans // *Public Health Nutr*. 2000;3(2):P. 233-43.
7. Mihajlova A.P. Voprosy kvalifikacii i psihologicheskoy diagnostiki pishchevogo povedeniya v norme i pri ego narusheniyah // A.P. Mihajlova, D.A. Ivanova, A.V. SHtrahova / *Vestnik YUUrGU. Seriya Psihologiya*. – 2019. - № 1 (12). - S. 97-117. (In Russ.).
8. Solov'eva A.V. Faktory riska narushenij pishchevogo povedeniya u lic s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem / A.V. Solov'eva // *Medicinskij al'manah*. - 2013. - № 6 (30). – S.178-180. (In Russ.).
9. Sorokman T.V. Rasstrojstva pishchevogo povedeniya kak prediktory razvitiya ozhireniya u detej / T.V. Sorokman // *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. - 2015. - № 5 (69). – S. 174-176. (In Russ.).
10. Galmiche M., Déchelotte P., Lambert G., Tavolacci M.P. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: a systematic literature review. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(5):1402-1413. doi: 10.1093/ajcn/nqy342.
11. Park M., Song D.Y., Je Y., Lee J.E. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *Prev Med*. 2014;65:13-22.
12. Lyapin V.A. Pishchevoe povedenie studentov vuzov raznogo profilya / V.A. Lyapin, N.V. Semenova, E.A. Demchuk // *Omskij nauchnyj vestnik*. - 2014. - №134. - S. 147-150. (In Russ.).
13. Avila J.T., Park K.T., Golden N.H. Eating disorders in adolescents with chronic gastrointestinal and endocrine diseases. *Lancet Child Adolesc Health*. 2019;3(3):181-189. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30386-9.
14. Volevach L.V., Gabbasova L.V., Demidova N.A., Guryev R.D., Garipova R.A., Kamalova A.A. Biological age as a new integral criterion for the integrated assessment of the functional state of the human body. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJABR)* ISSN 0976-2612, Online ISSN 2278-599X, Special Issue.2019:152-161. <http://www.bipublication.com>.
15. Bern E.M., Woods E.R., Rodriguez L. Gastrointestinal Manifestations of Eating Disorders. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(5):e77-e85. Review.

УДК 616-036.8

© Коллектив авторов, 2020

Л.В. Волевач, Н.А. Демидова, Р.Д. Гурьев, А.Ш. Нафикова,
Л.В. Габбасова, А.А. Камалова, Т.С. Загидуллин, Л.Ф. Киреева
**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИНАМИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛИЧНОСТНО-ОРИЕНТИРОВАННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ
ПРОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ
И С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель. Оценить влияние динамического наблюдения с применением личностно-ориентированной образовательной программы у больных с хроническим некалькулезным холециститом и с избыточной массой тела в течение полугода.

Материал и методы. Изучена эффективность динамического наблюдения за 64 пациентами 18-35 лет с холециститом при повышенной массе тела, проанализированы факторы риска желчевыведительной системы: наследственный, психоэмоциональный, низкая физическая активность, алиментарный, а также проведена личностно-ориентированная программа обучения.

Результаты. У обследуемых были определены типы пищевого поведения (экстернальное, ограничительное и эмоциональное) и их сочетания, а также типы отношения к болезни, шкалы первого, второго, третьего блоков типов отношения к болезни, психоэмоциональное состояние, показатели реактивной и личностной тревожности. Показано психокорректирующее влияние обучающей программы и были сформированы положительные поведенческие навыки у пациентов, изменились привычки в питании и двигательная активность, повысились показатели стрессоустойчивости.

Выводы. Данное комплексное наблюдение за пациентами с холециститом при избыточном весе показало, что выявление расстройств пищевого поведения и нарушений психоэмоциональной сферы позволит учитывать их при динамическом наблюдении и оптимизировать профилактические мероприятия. Об эффективности динамического наблюдения с применением личностно-ориентированной образовательной программы среди пациентов свидетельствуют улучшение показателей пищевого поведения, увеличение первого блока типа отношения к болезни, формирование поведенческих навыков, нормализация уровней тревожности.

Ключевые слова: динамическое наблюдение, хронический холецистит, избыточный вес, личностно-ориентированная образовательная программа, психоэмоциональный статус, молодой возраст.

L.V. Volevach, N.A. Demidova, R.D. Guriev, A.Sh. Nafikova,
L.V. Gabbasova, A.A. Kamalova, T.S. Zagidullin, S.F. Kireeva

**EFFICIENCY OF DYNAMIC MONITORING OF OVERWEIGHT PATIENTS
WITH CHRONIC CHOLECYSTITIS USING A PERSONALLY-ORIENTED
EDUCATIONAL PROGRAM**

Purpose. To assess the impact of dynamic observation of overweight patients with chronic non-calculous cholecystitis using a personality-oriented educational program for six months.

Material and methods. The effectiveness of dynamic monitoring was studied in 64 patients with increased body weight aged 18-35 years old with cholecystitis, risk factors of the biliary system were analyzed: hereditary, psycho-emotional, low physical activity, nutritional, a personality-oriented training program was conducted.

Results. The types of eating behavior were determined in the subjects: external, restrictive, and emotional, and their combinations, types of attitude to the disease, scales of the first, second, third blocks, psycho-emotional state, indicators of reactive and personal anxiety. The psychocorrecting effect of the training program was shown and positive behavioral skills were formed in patients, eating habits and physical activity have changed, and stress resistance indicators were increased.

Findings. This comprehensive monitoring of overweight patients with cholecystitis showed that the identification of eating disorders, disorders of the psycho-emotional sphere would allow to take them into account during dynamic observation and optimize preventive measures. The emergence of rational eating behavior among patients, an increase in the first block of the type of attitude to the disease, developed behavioral skills, and normalization of anxiety levels indicate the effectiveness of dynamic observation using a personality-oriented educational program.

Key words: dynamic observation, chronic cholecystitis, overweight, personality-oriented educational program, psychoemotional status, young age.

В настоящее время уделяется большое внимание профилактическим мероприятиям, предупреждающим развитие хронических неинфекционных заболеваний. Диагностика хронического холецистита предусматривает активные профилактические осмотры, при этом особое внимание следует уделять лицам с факторами риска развития заболевания, ведущими из которых является избыточная масса тела [1-4]. Диспансеризация предусматривает выявление пациентов в ранней стадии заболевания, постановку их на учет, подготовку соответствующей медицинской документации, активное наблюдение, проведение лечебно-профилактических и социальных мероприятий [5,6]. При проведении диспансеризации учитываются тип течения заболевания, степень тяжести, сопутствующие заболевания, наличие осложнений [7-10]. Наблюдение необходимо осуществлять в течение года с учетом сезонности обострений, а также сопутствующих факторов риска (питание, вес тела, малоподвижный образ жизни) [11,12]. В условиях широкого внедрения всеобщей диспансеризации населения изучение влияния динамического наблюдения с применением лично-ориентированной образовательной программы в течение полугодия у больных с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) и с избыточной массой тела является актуальным [13-15].

Материал и методы

Для решения поставленных задач были исследованы 64 пациента с ХНХ и с избыточной массой тела (ИМТ) (25–29,9 кг/м²) в возрасте 18-35 лет, мужчин 48,4% (n=31), женщин 51,6% (n=33), которые находились на динамическом диспансерном наблюдении в течение 6 месяцев и обучались согласно лично-

ориентированной образовательной программе в поликлинике № 2 г. Уфы в течение полугодия. Критериями включения в исследование явились диагноз хронический некалькулезный холецистит согласно Приказу МЗ и социального развития РФ от 14.05.2007 г. N332 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с холециститом (при оказании специализированной помощи)», наличие неизменной/ избыточной массы тела согласно классификации ожирения по индексу массы тела по ВОЗ, при котором индекс массы тела при избыточной массе тела составил 25,0-29,9 кг/м² (IOTF WOF, WHO 1997). Критериями исключения стали вторичное, симптоматическое ожирение (церебральное и эндокринное с установленным генетическим дефектом), нервная булимия, артериальная гипертензия, беременные женщины. Группу сравнения составили 32 человека без патологии желчевыводящих путей (ЖВП) и с индексом массы тела от 18 до 25 кг/м², идентичных по возрасту и полу, комплексу обследования основному контингенту, которому не проводилась лично-ориентированная образовательная программа. Нами исследовалось пищевое поведение с помощью голландского опросника DEBQ (1986) для определения его типов. Оценивали эмоционально-психологический статус с применением методики диагностики самооценки И.Д. Спилбергера и Ю.Л. Ханина (1981), методики для психологической диагностики типов отношения к болезни (А.Е. Личко и И.Я. Иванова, 1987). Оценивали эффективность динамического наблюдения с применением лично-ориентированных образовательных программ у пациентов с хроническим холециститом при избыточном весе в течение полугодия. Исследование проводилось согласно Положе-

нию Локального этического комитета Башкирского государственного медицинского университета. Получено информированное согласие у всех участвовавших в исследовании лиц. В рамках личностно-ориентированной программы обучения рассмотрены эмоционально-психологическое состояние, расстройства пищевого поведения, поведенческие навыки до и после обучения у лиц молодого возраста, проведено 12 занятий. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Statistica, MS Excel. При сравнении двух независимых выборок применяли критерий Стьюдента и критерий Манна–Уитни для оценки достоверности различий результатов наблюдения между двумя группами – “ χ^2 ” – тест и критерий Фишера. Для оценки влияния факторов риска на развитие заболевания проводили расчет относительного риска с 95% доверительным интервалом. Проверку статистических гипотез выполняли при критическом уровне $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Рассмотрены и проанализированы факторы риска, предопределяющие развитие хронического холецистита при избыточной массе тела у пациентов молодого возраста. Наиболее существенные из них: генетическая предрасположенность по метаболическому синдрому (относительный риск (ОР) – 25,2; балл – 14), генетическая предрасположенность по ожирению (ОР – 23,2; балл – 14) и патологии билиарной системы (ОР – 22,8; балл – 14), сон менее шести часов (ОР – 17; балл – 12), перенапряжение на работе, учебе (ОР – 13,9; балл – 11), недостаточная физическая активность (ОР – 9,2; балл – 10), ночные виды работ (ОР – 8,7; балл – 9), применение бесконтрольных диет (ОР – 7,6; баллов – 8), высокоуглеводистая пища в рационе (ОР – 6,8; балл – 7), наличие жирных и жареных продуктов в рационе (ОР – 3,8; балл – 4), вечерний прием пищи (ОР – 3,6; балл – 4), нарушения в питании (ОР – 3,4; балл – 4), отсутствие завтрака в рационе дня (ОР – 3,1; балл – 4). Из представленных факторов риска следует, что для развития хронического некалькулезного холецистита у лиц молодого возраста с избыточной массой тела ведущими являются: генетический и эмоционально-психологический факторы, низкая физическая активность, алиментарный фактор. Обследование лиц с ХНХ показало, что болевой синдром в 67,2% случаев, диспепсический синдром в 87,5% и астеновегетативный синдром в 62,5% случаев встречались чаще в группе лиц с холециститом при повышенном весе, чем в группе с холецисти-

том при нормальном весе. Эмоционально-психологическими факторами риска явились: психоэмоциональное переутомление 60,9%, $p=0,0009$; психологическое напряжение в семье 35,9%, $p=0,469$, на работе 70,3%, $p=0,000003$; острая психическая травма в анамнезе – 34,4%, $p=0,046$; депрессия – 62,5%, $p=0,000001$; усталость – 87,5%, $p=0,000001$. Анализ физической активности у обследуемых показал, что умеренной физической активностью занимались 20,3%, $p=0,00016$; низкая физическая активность отмечена у 73,4%, $p=0,000001$; 7,5% не занимаются физической активностью, $p=0,000075$ при сравнении с контрольной группой. При завершении основного цикла занятий по личностно-ориентированной образовательной программе среди пациентов отмечалось уменьшение частоты высокого уровня реактивной тревожности (РТ) с 37,5 до 15,6% ($p=0,0043$), среднего – с 53,1 до 39,1% ($p=0,0778$), повышение частоты низкого уровня тревожности с 9,4 до 43,8% ($p=0,000008$). У пациентов с ХНХ показатели высоких уровней личностной тревожности (ЛТ) значительно снизились с 56,3 до 28,1% ($p=0,0011$); показатели низких уровней тревожности повысились с 6,3 до 37,5% ($p=0,000013$). После обучения согласно личностно-ориентированной образовательной программе у пациентов уменьшилась частота расстройств пищевого поведения (РПП). Уменьшение частоты встречаемости эмоционального пищевого поведения (ПП) с 75 до 57,8% ($p=0,03$) характеризует улучшение эмоционально-психологического фона обследуемых. Частота встречаемости смешанных РПП снизилась с 59,3 до 32,8% ($p=0,0022$); частота одно- и двухкомпонентных РПП увеличилась с 21,9 до 28,1% ($p=0,27$), с 18,8 до 29,7% ($p=0,1077$) соответственно; у обследуемых также отмечено рациональное пищевое поведение (9,4%) ($p=0,0138$). Тип отношения к болезни (ТОБОЛ) первого блока за счет пациентов с эргопатическим ТОБОЛ показал следующие колебания: с 3,1% (2 человека) до 21,9% (14 человек) ($p=0,00115$) к окончанию проведения занятий по личностно-ориентированной образовательной программе. По второму блоку ТОБОЛ (тревожный тип) отмечены колебания с 21,9% (14 человек) до 15,6% (10 человек) ($p=0,249$), ипохондрический тип – с 34,4% (22 человека) до 25% (16 человек) ($p=0,167$). К концу обучающей программы наблюдалось увеличение комплаентности. До начала обучения соблюдали регулярно рекомендации по лечебному питанию 18,9% исследуемых (12 человек); соблюдали нерегулярно 14 человек

(21,9%). Стали следить за питанием – 42 человека (65,6%), непостоянно – 18 человек (28,1%). В конце обучения начали делать лечебную гимнастику 24 человека (с 12,5 до 37,5%), возросло число нерегулярно выполняющих гимнастику – 34 человека (с 28,1 до 53,1%). Только 6 (9,4%) пациентов умели справляться со стрессовой ситуацией до проведения личностно-ориентированной образовательной программы, в конце обучения таковых уже оказалось 38 (59,4%) человек. Пациенты преимущественно в качестве улучшения психологического состояния использовали седативные средства – 65,6% (42 человека), релаксацию – 29,7% (19 человек), применение водных процедур – 31,3% (20 человек) и дыха-

тельной гимнастики – 9,4% (6 человек), другие методы – 37,5% (34 человека).

Выводы

Таким образом, в процессе динамического наблюдения в рамках личностно-ориентированной образовательной программы у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом отмечалось улучшение показателей эмоционально-психологической сферы, пищевого поведения, выработались привычки по соблюдению здорового образа жизни. Полученные результаты исследования позволяют оптимизировать профилактические мероприятия для пациентов с хроническим некалькулезным холециститом при избыточной массе тела.

Сведения об авторах статьи:

Волевач Лариса Васильевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: larisa_volevach@mail.ru.

Демидова Надежда Александровна – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nad_dem@mail.ru.

Гурьев Ростислав Дмитриевич – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rostik@ufanet.ru.

Нафикова Айгуль Шаукатовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aibolit1982@yandex.ru.

Габбасова Лилия Вадимовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: liligab@yandex.ru.

Камалова Алиса Атласовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alisakamalova@mail.ru.

Загидуллин Тимур Салаватович – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timurzagii@yandex.ru.

Киреева Лиана Фидайевна – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lianella590@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волевач, Л.В. Взаимосвязи психоэмоционального состояния и биохимического состава желчи у лиц молодого возраста с билиарной патологией / Л.В. Волевач [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – №6. – С.82.
2. Билиарная патология и ожирение: факторы риска, клинко-функциональные особенности: монография / Л.В. Волевач [и др.]. – Тамбов: Изд-во «ООО Консалтинговая компания Юком», 2018. – 108 с.
3. Bern E.M. / E.M. Bern, E.R. Woods, L. Rodriguez // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2016. – V.63. – № 5. – P: 77-85.
4. Avila J.T. / Avila J.T., Park K.T., Golden N.H. //Lancet Child Adolesc Health. – 2019. – V.3. – №3. – P:181-189. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30386-9.
5. Мехтиев, С.Н. Функциональные билиарные расстройства: критерии диагностики и алгоритм терапевтической тактики / С.Н. Мехтиев // СПб.: Фармпроект. – 2013. – С. 2-11.
6. Ефремова, Л.И. Функциональное состояние печени и билиарного тракта у больных хроническим некалькулезным холециститом / Л.И. Ефремова, М.В. Печерских, И.А. Казакова // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.). – 2016. – №1. – С. 23-26.
7. Park M. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / Park M. [et al.] //Prev Med. – 2014. – V.65. – P:13-22.
8. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders/ Cotton P.B. [et al.] //Gastroenterology, 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
9. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: справочные материалы. / В.Т. Ивашкин [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 176 с.
10. Drossman D. A. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction / Drossman D. A., Hasler W. L. // Gastroenterology. 2016;150 (6):1257-1261.
11. Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones/ Gaby A.R. // Altern Med Rev. – 2009. – V.14 (3). – P:258-67.
12. Jessri M. Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women/ Jessri M., Rashidkhan B. Dietary // J Health Popul Nutr. – 2015. – V.33 (1). – P:39-49.
13. Biological age as a new integral criterion for the integrated assessment of the functional state of the human body/ Volevach L.V.[et al.]//International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJABR) ISSN 0976-2612, Online ISSN 2278-599X, Special Issue.2019:152-161. <http://www.bipublication.com>.
14. Волевач, Л.В. Личностно-ориентированная образовательная программа у пациентов с желчевыводящей патологией / Л.В. Волевач [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – №162(2). – С.79-83.
15. Михайлова, А.П. Вопросы квалификации и психологической диагностики пищевого поведения в норме и при его нарушениях // А.П. Михайлова, Д.А. Иванова, А.В. Штрахова // Вестник ЮУрГУ. Серия Психология. – 2019. – № 1 (12). – С. 97-117.

REFERENCES

1. Volevach, L.V. Vzaimosvyazi psihoemocional'nogo sostoyaniya i biokhimicheskogo sostava zhelchi u lic molodogo vozrasta s biliarnoj patologiej / L.V. Volevach [i dr.] // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. -2018. - №6. -S.82.[In Russ.].
2. Biliarnaya patologiya i ozhirenie: faktory riska, kliniko-funkcional'nye osobennosti: monografiya / L.V. Volevach [i dr.]. – Tambov: Izd-vo «ООО Консалтинговая компания Юком», 2018. – 108 s. [In Russ.].
3. Bern E.M. / E.M. Bern, E.R. Woods, L. Rodriguez // J. Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2016. - V.63.-№ 5. - P: 77-85.
4. Avila J.T. / Avila J.T., Park K.T., Golden N.H. //Lancet Child Adolesc Health.- 2019.-V.3.-№3.-P:181-189. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30386

5. Mekhtiev, S.N. Funkcional'nye biliarnye rasstrojstva: kriterii diagnostiki i algoritm terapevticheskoj taktiki / S.N. Mekhtiev// Farmproekt. Sankt-Peterburg. - 2013. - S. 2–11. [In Russ.].
6. Efreanova, L. I. Funkcional'noe sostoyanie pecheni i biliarnogo trakta u bol'nyh hronicheskimi nekal'kuleznymi holecistitom / L.I. Efreanova, M.V. Pecherskih, I.A. Kazakova // Consilium Medicum. Gastroenterologiya. (Pril.). - 2016. - №1. - S. 23-26. [In Russ.].
7. Park M. Body mass index and biliary tract disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies / Park M. [et al.] //Prev Med. -2014.-V.65.-P:13-22.
8. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders/ Cotton P.B. [et al.] //Gastroenterology, 2016. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033.
9. Algoritmy diagnostiki i lecheniya v gepatologii: spravochnye materialy. / V.T. Ivashkin [i dr.]. - M.: MEDprecs-inform, 2016. - 176 s. [In Russ.].
10. Drossman D. A. Rome IV-Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction / Drossman D. A., Hasler W. L. // Gastroenterology. 2016;150 (6):1257–1261.
11. Gaby A.R. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones // Altern Med Rev. 2009;14 (3):258-67.
12. Jessri M., Rashidkhan B. Dietary patterns and risk of gallbladder disease: a hospital-based case-control study in adult women // J Health Popul Nutr. 2015;33 (1):39-49.
13. Volevach L.V., Gabbasova L.V., Demidova N.A., Guryev R.D., Garipova R.A., Kamalova A.A. Biological age as a new integral criterion for the integrated assessment of the functional state of the human body. International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJABR) ISSN 0976-2612, Online ISSN 2278–599X, Special Issue.2019:152-161. <http://www.bipublication.com>.
14. Volevach, L.V. Lichnostno orientirovannaya obrazovatel'naya programma u pacientov s zhelchevyvodyashchej patologiej / L.V. Volevach [i dr.]// Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. – 2019. - №162(2).- S.79-83.[In Russ.].
15. Mihajlova, A.P. Voprosy kvalifikacii i psihologicheskoy diagnostiki pishchevogo povedeniya v norme i pri ego narusheniyah // A.P. Mihajlova, D.A. Ivanova, A.V. SHtrahova / Vestnik YUUrGU. Seriya Psihologiya. – 2019. - № 1 (12). - S. 97-117. [In Russ.].

УДК 616.348-002.44-036

© Коллектив авторов, 2020

В.В. Рыбачков¹, С.В. Куликов¹,
С.А. Сорогин^{1,2}, А.Б. Сорогин², С.В. Цыбулько^{1,2}

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Ярославль

²ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», г. Ярославль

Цель: оценить клиническое течение и результаты лечения больных с язвенным колитом.

Материал и методы: обследованы 144 больных с язвенным колитом. Диагноз заболевания ставился на основании клиники, данных ультразвукового исследования, эндоскопии, гистологии и оперативных вмешательств. Более чем в половине случаев (64%) длительность заболевания не превышала 5 лет. Рецидивное течение язвенного колита выявлено в 41,6% случаев.

Результаты и выводы: легкая степень заболевания наблюдалась в 28,4% случаев: средняя – в 44,8%, тяжелая – в 26,8% случаев. Оперативное лечение выполнено у 57 (39,5%) больных. Объем операции сводился к гемиколэктомии, субтотальной колэктомии и колпроктэктомии. В 61,4% случаев операция завершалась наложением илеостомы. Летальность (23%) наблюдалась в основном при тяжелой степени заболевания. При гистологическом исследовании резецированных препаратов кроме язвенно-деструктивных и воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки нередко обнаруживались диспластические изменения эпителия желез. Данный предраковый процесс является предшественником колоректального рака и характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки железистого эпителия.

Ключевые слова: язвенный колит, клиника, морфология, диагностика, лечение.

V.V. Rybachkov, S.V. Kulikov,
S.A. Sorogin, A.B. Sorogin, S.V. Tsybulko

ON THE FEATURES OF THE COURSE OF THE ULCERATIVE COLITIS

The aim: to evaluate the clinical course and results of treatment of patients with ulcerative colitis.

Material and methods: 144 patients with ulcerative colitis. The diagnosis of the disease was made on the basis of the clinic, ultrasound data, endoscopy, histology, and surgical interventions. In more than half of the cases (64%), the duration of the disease did not exceed 5 years. The recurrent course of the ulcerative colitis was detected in 41.6% of cases.

Results and conclusions: mild degree of the disease was observed in 28.4%, the medium severity - in 44.8%, severe degree - in 26.8% of cases. The surgical treatment was performed in 57 patients (39.5%). The scope of the operation was limited to hemicolectomy, subtotal colectomy and coloproctomy. In 61.4% of cases, the operation ended with the imposition of an ileostomy. The mortality was 23%, mainly in severe degree of the disease. During histological examination of the resected reparations, in addition to ulcerative-destructive and inflammatory changes in the mucous membrane of the colon, dysplastic changes in the epithelium of the glands were often found. This precancerous process is a precursor of colorectal cancer and is characterized by impaired proliferation and differentiation of the glandular epithelium.

Key words: ulcerative colitis, clinical picture, morphology, diagnosis, treatment.

За последние годы частота язвенного колита неуклонно возрастает [1-4]. Согласно собственным данным за 10 лет количество больных с данной патологией увеличилось на 60%. Подобная тенденция наиболее выражена в развивающихся странах. Распространённость заболевания превышает 60 человек на

100000 населения, и позитивной динамики в этом направлении, к сожалению, не прослеживается. Необходимо отметить, что язвенный колит чаще всего развивается у пациентов трудоспособного возраста и нередко приводит к преждевременной инвалидности. Несмотря на социальную значимость проблемы, следует

признать, что результаты лечения данной патологии нельзя считать удовлетворительными [5]. Частота рецидивов заболевания весьма значительна, уровень летальности не имеет тенденции к снижению. Недостаточная эффективность лечебных мероприятий обусловлена прежде всего несвоевременной диагностикой вследствие неопределённости клинических проявлений, а также сложностью и недостаточной изученностью патогенеза данного заболевания.

Материал и методы

На основе анализа опыта лечения 144 пациентов с язвенным колитом, которые находились на госпитализации в профильных отделениях лечебных учреждений Ярославской, Вологодской и Костромской областей, нами было установлено, что спектр клинических проявлений не отличается большим разнообразием. Диарея наблюдалась в 78,6%, кровь в каловых массах в 58%, боли в животе в 55,5%, гипертермия и снижение массы тела в 15,9% случаев.

Возраст больных колебался от 14 до 87 лет и в среднем составлял $45 \pm 3,6$ года. Более чем в половине случаев (64%) длительность заболевания не превышала 5 лет. Рецидивное течение язвенного колита выявлено в 41,6% случаев.

Диагноз язвенный колит ставился на основании клинических данных, УЗИ и диагностической колоноскопии.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам оценки тяжести язвенного колита по Truelove-Witts [6] легкая степень заболевания наблюдалась в 28,4% случаев, средняя – в 44,8%, тяжелая – в 26,8% случаев.

Консервативное лечение включало применение глюкокортикоидов (преднизолон, дексаметазон по схеме), сульфаниламидных препаратов (сульфасалазин, месалазин, пентаса по схеме), иммуносупрессоров (азатиоприн, метотрексат) и биологическую терапию.

Оперативное лечение выполнено у 57 (39,5%) больных. В этой группе было 25 женщин и 32 мужчины в возрасте от 14 до 86 лет. Средний возраст составил $44,9 \pm 3,3$ года. Объем оперативного вмешательства определялся протяженностью воспалительного процесса и сводился к удалению пораженной толстой кишки. Завершение хирургического пособия с наложением первичного анастомоза выполнено у 7 больных (после левосторонней и правосторонней гемиколэктомии – 8,7%, резекции поперечно-ободочной кишки – 5,2%). У 33 (61,4%) пациентов операция завершалась наложением илеостомы по Бруку (после субтотальной колэктомии – 6 (10,5%), колэктомии – 12 (21,05%), колпроктэктомии –

15 (26,3%)). Реконструкция илеостомы по поводу ее стеноза была выполнена в 5,2% случаев. У 3 больных послеоперационный период осложнился развитием перитонита вследствие перфорации тонкой кишки. Этим больным выполнены релапаротомия, ушивание дефекта кишки, санация и дренирование брюшной полости. Осложнение со стороны раны в виде нагноения имело место в 3,5% случаев. Ранней спаечной послеоперационной непроходимостью течение заболевания осложнилось у одного больного, у двух больных была выполнена реконструкция стомы ввиду ее некроза.

Летальные исходы наблюдались у 13 (22,8%) больных и преимущественно были связаны с развитием и прогрессированием полиорганной недостаточности. Неблагоприятные исходы при тяжелой степени заболевания наблюдались после субтотальной колэктомии у 3 (23%) больных, колэктомии – у 1 (7,6%) и колпроктэктомии – у 5 (38,5%) больных. Послеоперационный период составил в среднем 23 койко-дня.

Во всех случаях интраоперационный препарат подвергался морфологическому исследованию. Как правило, это была толстая кишка, а в ряде случаев – начальный отдел прямой кишки. Кроме язвенно-деструктивных и воспалительных изменений в слизистой оболочке толстой кишки нередко обнаруживались диспластические изменения эпителия желез. Данный предраковый процесс является предшественником колоректального рака и характеризуется нарушением пролиферации и дифференцировки железистого эпителия. При легкой дисплазии (рис. 1) железы располагаются в собственной пластинке скученно. Форма желез округлая, просветы хорошо определяются. Железистые клетки располагаются или в один ряд, или многорядно. Кроме того, отмечается различная форма и размеры клеток с гиперхроматозом ядер и фигурами митозов, нередко патологическими. Секрция выражена слабо.

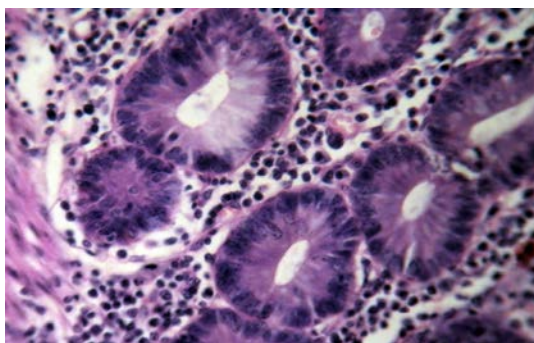


Рис. 1. Легкая дисплазия эпителия желез, имеющих вид трубочек с незначительной атипией при неспецифическом язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 200$

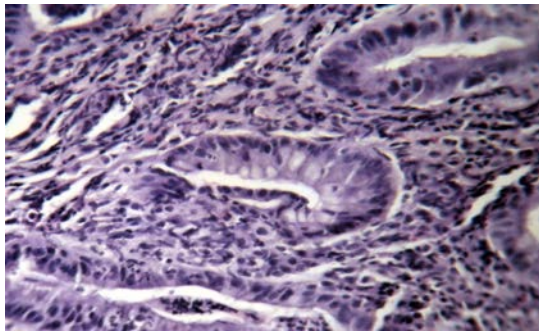


Рис. 2. Умеренная дисплазия эпителия желез неправильной формы с выраженной атипией при неспецифическом язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.×100

При умеренной дисплазии (рис. 2) расположение желез в собственной пластинке характеризуется многорядностью и более выраженными признаками клеточного и ядерного атипизма, морфологически выражающимися различной формой и величиной клеток, гиперхроматозом ядер с большим количеством патологических митозов и значительном увеличении ядерно-цитоплазматического соотношения в пользу ядра. При этом базальная мембрана сохранена, а секреция полностью утрачена.

При тяжелой дисплазии (рис. 3) расположение желез становится еще более компактным по типу «спина к спине». Форма желез неправильная, причудливая, нередко железы уже не имеют вида железистых трубочек, как при легкой и умеренной дисплазиях, а принимают вид солидных, трабекулярных и

криброзных (решетчатоподобных) структур. Железистые клетки располагаются на базальной мембране в несколько рядов или слоев. Отмечается резко выраженный клеточный и ядерный атипизм нередко с образованием уродливых ядер и клеточных форм с большим количеством патологических митозов, в то же время базальная мембрана по-прежнему сохранена.

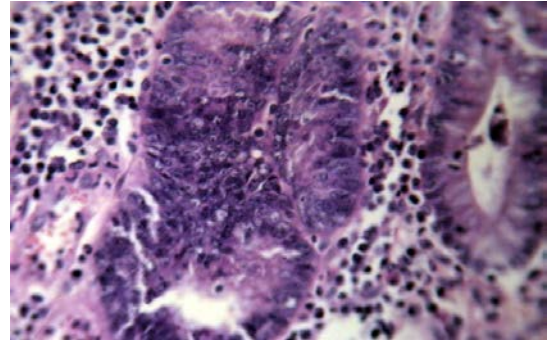


Рис. 3. Тяжелая дисплазия эпителия железы солидного вида с резко выраженной атипией при неспецифическом язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. ×200

Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что дисплазия эпителия различной степени выраженности является атрибутом язвенного колита. Есть все основания считать, что частота клинических проявлений при язвенном колите может являться отражением выраженности дисплазии эпителия слизистой толстой кишки.

Сведения об авторах статьи:

Рыбачков Владимир Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. Тел.: 8(4852)54-27-64. E-mail: rector@ysmu.ru.

Куликов Сергей Владимирович – д.м.н., заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Адрес: 150003, г. Ярославль, ул. Загородный сад, 11. Тел: 8(4852)73-26-53. E-mail: 11 kip@chosp.yar.ru.

Сорогин Станислав Алексеевич – врач хирург в ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». Адрес: 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5. E-mail: stassorogin@gmail.com.

Сорогин Алексей Борисович – заведующий отделением колопроктологии в ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». Адрес: 150062, г. Ярославль, Яковлевская ул., 7. E-mail: stassorogin@gmail.com.

Цыбулько Светлана Вячеславовна – к.м.н., заведующий отделением гастроэнтерологии в ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница». Адрес: 150062, г. Ярославль, Яковлевская ул., 7. E-mail: stassorogin@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. Gut. 2008;57(9):1185–1191.
- Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. J Dig Dis. 2009;10(1):1–6.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, [et al.] Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46–54. e42. quiz e30.
- Amosv E. M Koma. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem Clin Med Insights Gastroenterol 2013; 6: 33–47.
- Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь крона. – Тверь: Триада. – 2002: – С. 5-10.
- Truelove S.C. [et al.] Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2:1041-8.

REFERENCES

- Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. Gut. 2008;57(9):1185–1191.
- Goh K, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: a survey of the epidemiology in Asia. J Dig Dis. 2009;10(1):1–6.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, [et al.] Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46–54. e42. quiz e30.
- Amosv E. M Koma. Inflammatory Bowel Disease: An Expanding Global Health Problem Clin Med Insights Gastroenterol 2013; 6: 33–47.
- Belousova E.A. Jazvennyj kolit i bolezn' krona. 2002:5-10.(In Russ)
- Truelove S.C. [et al.] Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2:1041-8.

Р.А. Старостин¹, З.А. Афанасьева^{1,2}, М.А. Старостина²
**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА
 В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН**

¹Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»

Минздрава России, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер»

Минздрава Республики Татарстан, г. Казань

Цель исследования – изучить заболеваемость, смертность, запущенность, активную выявляемость колоректального рака в отдельно взятом регионе Российской Федерации – Республике Татарстан – за период 2014-2018 гг.

Материал и методы. Для изучения заболеваемости, смертности, запущенности и активной выявляемости колоректального рака были использованы статистические данные, опубликованные в сборниках «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» и «Состояние онкологической помощи населению России» под редакцией А.Д. Каприна и соавторов (2014-2018 гг.), и таблиц 2000 и 2100 форм №7 и №35 годовых отчетов ГАУЗ РКОД МЗ РТ (Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан») за 2014-2018 гг.

Результаты. В Республике Татарстан за период 2014-2018 гг. заболеваемость раком толстой кишки выросла с 43,23 до 56,1 на 100 тыс. населения, и данное злокачественное новообразование в структуре онкологической заболеваемости населения в 2018 году стоит на первом месте. Увеличение заболеваемости колоректальным раком произошел за счет заболеваемости раком прямой кишки мужского населения в возрасте 60-64 лет. Темп прироста заболеваемости раком прямой кишки опережает рак ободочной кишки. Показатели запущенности и годичной летальности остаются высокими при низких показателях активной выявляемости колоректального рака на профилактических осмотрах. Это все делает по-прежнему актуальным организацию скрининга колоректального рака в республике.

Выводы. Эпидемиологическая ситуация по колоректальному раку в Республике Татарстан требует не только проведения скрининга данной патологии в рамках профилактических осмотров и диспансеризации взрослого населения, но и снижения возрастного ценза для скрининга и пальцевого исследования прямой кишки как рутинного диагностического метода при профилактических осмотрах и диспансеризации, замену разных применяемых гемокульттестов на зарекомендовавший себя по точности единый тест, например Hexagon OBT, обязательного проведения колоноскопии на втором этапе диспансеризации.

Ключевые слова: рак ободочной кишки, рак прямой кишки, колоректальный рак, эпидемиология, активная выявляемость, Республика Татарстан.

R.A. Starostin, Z.A. Afanas'eva, M.A. Starostina
**EPIDEMIOLOGY OF COLORECTAL CANCER
 IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN**

Aim. To study the incidence, mortality, neglect, active detection of colorectal cancer in a particular region of the Russian Federation - the Republic of Tatarstan – for the period of 2014-2018.

Material and methods. To study the incidence, mortality, neglect and active detection of colorectal cancer, we used the statistics published in the following collective volumes: «Malignant neoplasms in Russia (incidence and mortality)» and «The state of cancer care for the population of Russia» for the period from 2014 to 2018 edited by A.D. Kaprin and co-authors and tables 2000 and 2100 of forms No. 7 and No. 35 of the annual reports of the SAHI RCOD MH RT (State Autonomous Healthcare Institution Republican Clinical Oncology Dispensary of the Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan) for the period 2014-2018.

Results. In the Republic of Tatarstan, for the period of 2014-2018, the incidence of colorectal cancer increased from 43.23 to 56.1 per 100,000 population, and this malignant neoplasm took the first place in the structure of the oncological morbidity in the Republic of Tatarstan in 2018. The increase in colorectal cancer incidence occurred due to increasing incidence of rectum and anus cancer on the male population aged 60-64 years. The growth rate of the incidence of rectum and anus cancer is ahead of that of the colon cancer. Indicators of neglect and within-one-year mortality remain high with low detection rates of colorectal cancer at preventive examinations. This makes the organization of colorectal cancer screening in the Republic of Tatarstan still relevant.

Conclusions. The epidemiological situation in respect to colorectal cancer in the Republic of Tatarstan requires not only screening for this pathology as part of preventive and periodic medical examinations for the adult population, but also the reduction of the age limit of screening, the introduction of a digital rectal investigation as a routine diagnostic method for preventive and periodic medical examinations, the replacement of diverse blood tests with a single test with proven accuracy, for example, Hexagon OBT, mandatory colonofiberscopy at the second stage of the periodic medical examinations.

Key words: colon cancer, rectal and anus cancer, colorectal cancer, epidemiology, active detection, Republic of Tatarstan.

Повсеместно наблюдается рост заболеваемости и смертности от колоректального рака [1-3]. Растет и заболеваемость нейроэндокринными опухолями толстой кишки [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2018 году в мире заболело более 1,84 млн. человек, а количество смертей от данной патологии в том же году превысило 880 тыс. [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак толстой кишки по данным

за 2018 год занимает 1-е место в Японии, Дании, Сингапуре, Испании и Португалии, 2-е место в Китае и Объединенных Арабских Эмиратах [1]. Колоректальный рак в 2018 году занял 2- и 3-е места в структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин и женщин в Европе [5]. В таких странах, как США, Канада, Австралия, рак толстой кишки в том же году занял 2-е место по смертности среди всех злокачественных новообразований [1,2].

В России в 2015 году в структуре онкологической заболеваемости колоректальный рак вышел на 2-е место и занимал его до 2018 года [3,6-9]. Количество новых случаев в 2018 году составило более 74 тыс. Количество смертей от данной патологии составило 34494, среди причин смерти от онкологических заболеваний рак толстой кишки занял 2-е место [3].

В России в 2018 году несмотря на совершенствование ранней диагностики, рак прямой кишки III-IV стадий был выявлен у 46,4% пациентов, рак ободочной кишки III-IV стадий у 49,6%, [10]. По данным А.Д. Каприна и соавт., средний возраст больных с впервые установленным диагнозом злокачественного образования колоректальной зоны – 66,6-68,5 года, средний возраст умерших от рака толстой кишки – 69,4-71,6 лет. Эти данные свидетельствуют о поздней диагностике [3].

Цель исследования: изучить заболеваемость, смертность, запущенность, активную выявляемость колоректального рака в отдельно взятом регионе Российской Федерации – Республике Татарстан – за период 2014-2018 гг.

Материал и методы

Для изучения заболеваемости, смертности, запущенности и активной выявляемости колоректального рака были использованы статистические данные, опубликованные в сборниках «Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность)» и «Состояние онкологической помощи населению России» под редакцией А.Д. Каприна и соавт. за 2014-2018 гг., и данные таблиц 2000

и 2100 форм №7 и №35 годовых отчетов РКОД МЗ РТ за 2014-2018 гг.

Результаты

В структуре онкологической заболеваемости населения Республики Татарстан рак толстой кишки с 2002 года входит в пятерку лидирующих локализаций [11]. В структуре онкологической заболеваемости населения республики рак толстой кишки со 2-го места в 2014 году переместился на 1-е место в 2016 году и удерживал его в 2017 и 2018 гг., опережая рак легких, желудка, молочной железы и кожи (табл. 1).

Таблица 1
Абсолютное число и ранговые места вновь выявленных опухолей основных локализаций в Республике Татарстан в 2014 и 2018 гг.

Злокачественные новообразования	2014 год		2018 год	
	абс. число	ранговое место	абс. число	ранговое место
Колоректальный рак	1663	2-е	2186	1-е
Рак кожи (с меланомой кожи)	1676 (1835)	1-е	1842 (2055)	2-е
Рак молочной железы	1648	3-е	1755	3-е
Рак легких	1384	5-е	1666	4-е
Рак желудка	1037	6-е	1157	5-е
Рак предстательной железы	1471	4-е	1051	6-е

С 2014 по 2018 гг. наблюдается рост доли рака толстой кишки в структуре злокачественных опухолей у населения Республики Татарстан (табл. 2). По раку прямой кишки прирост составил 1,16%, ободочной – 1%.

Динамика заболеваемости населения Республики Татарстан раком ободочной кишки в 2014-2018 гг. представлена в табл. 3.

Как видно из таблицы, заболеваемость выросла на 27,42%, при этом у мужчин она выросла на 27,06%, у женщин – на 27,67%.

Таблица 2

Доля рака толстой кишки в структуре злокачественных опухолей (%) и абсолютное число случаев заболевания в Республике Татарстан в 2014-2018 гг.

Злокачественные новообразования	2014	2015	2016	2017	2018	Прирост 2014-2018 гг.
Рак ободочной кишки, %	5,86	6,25	6,52	6,79	6,86	1,0
Рак ободочной кишки (абс.)	867	938	1013	1090	1119	252
Рак прямой кишки, %	5,38	5,16	5,82	6,09	6,54	1,16
Рак прямой кишки (абс.)	796	774	905	977	1067	271
Рак толстой кишки, %	11,24	11,41	12,34	12,87	13,41	2,16
Рак толстой кишки (абс.)	1663	1712	1918	2067	2186	523
Все злокачественные опухоли (абс.)	14801	15010	15545	16044	16305	1504

Таблица 3

Заболеваемость населения Республики Татарстан раком ободочной кишки в 2014-2018 гг. (на 100 тыс.)

Заболеваемость	2014	2015	2016	2017	2018	Темп прироста, %
Мужчины	21,36	22,95	24,53	26,54	27,14	27,06
Женщины	23,56	25,44	27,51	29,30	30,08	27,67
Общая	22,54	24,29	26,13	28,02	28,72	27,42

Таблица 4

Заболеваемость населения Республики Татарстан раком прямой кишки в 2014-2018 гг. (на 100 тыс.)

Заболеваемость	2014	2015	2016	2017	2018	Темп прироста, %
Мужчины	23,33	21,22	27,03	27,59	32,9	41,02
Женщины	18,43	19,03	20,16	22,98	22,62	22,73
Общая	20,69	20,04	23,34	25,12	27,38	32,33

Заболееваемость населения раком прямой кишки в 2014-2018 гг. представлена в табл. 4. Как следует из табл. 4.

Заболееваемость раком прямой кишки за данный период выросла на 32,33%. У мужчин заболееваемость выросла на 41,02%, у женщин – на 22,73%, то есть темп прироста заболееваемости произошел за счет мужчин.

Темп прироста заболееваемости раком прямой кишки за 2014-2018 гг. опережает темп прироста заболееваемости раком ободочной кишки в 1,18 раза (табл. 3 и 4). Таким образом, увеличение заболееваемости раком толстой кишки и его доли в структуре злокачественных новообразований в Республике Татарстан в 2014-2018 гг. обусловлен ростом заболееваемости раком прямой кишки.

Повозрастная структура заболееваемости мужчин и женщин раком ободочной кишки в Республике Татарстан в 2014-2018 гг. представлена в табл. 5.

За период 2014-2018 гг. среди мужчин произошел рост доли заболевших раком обо-

дочной кишки в возрастных группах 40-44 года, 45-49 лет, 60-64 года, 65-69 лет. В по-возрастной структуре заболееваемости среди женщин произошел рост доли заболевших в возрастных группах до 34 лет, 35-39 лет, 55-59 лет, 60-64 года, 65-69 лет, 70-74 года.

Повозрастная структура заболееваемости мужчин и женщин раком прямой кишки в Республике Татарстан за данный период представлена в табл. 6.

Как видно из табл. 6, произошел рост доли заболевших мужчин в возрастных группах до 34 лет, 35-39 лет, 40-44 года, 55-59 лет, 60-64 года, 65-69 лет. Выросла доля заболевших женщин в возрастных группах до 34 лет, 35-39 лет, 40-44 года, 45-49 лет, 55-59 лет, 60-64 года, 65-69 лет. Обращает на себя внимание рост доли молодых пациентов обоих полов: до 34 лет и 35-39 лет.

Запущенность рака толстой кишки в Республике Татарстан в 2014-2018 гг. представлена в табл. 7.

Таблица 5

Повозрастная структура заболееваемости мужчин и женщин раком ободочной кишки в Республике Татарстан за период 2014-2018 гг., %

Год	Пол	До 34 лет	35-39 лет	40 лет - 44 года	45-49 лет	50 лет - 54 года	55-59 лет	60 лет - 64 года	65-69 лет	70 лет - 74 года	75 лет и старше
2014	М	1,32	0,79	0,79	2,37	10,53	11,84	16,32	13,68	13,16	29,2
	Ж	0	0,82	2,05	2,87	6,57	11,09	13,55	14,37	8,83	39,84
2015	М	1,46	1,46	0,73	2,68	4,88	13,41	14,88	16,1	8,78	35,61
	Ж	1,7	0,76	0,95	3,41	3,98	11,17	12,88	15,15	10,98	39,02
2016	М	0,68	1,14	2,05	2,5	5,45	8,64	17,27	19,55	9,55	33,17
	Ж	0,52	1,22	2,27	2,09	4,54	9,08	15,01	16,23	8,73	40,31
2017	М	1,46	0,84	1,67	2,09	6,49	12,34	14,85	23,22	10,25	26,78
	Ж	0,49	0,65	1,31	2,29	3,43	9,64	14,71	16,34	11,11	40,03
2018	М	0,41	0,61	1,63	3,06	4,08	11,84	18,37	19,59	12,65	27,76
	Ж	0,16	1,27	1,91	1,59	5,41	11,29	14,30	19,87	9,54	34,66

Таблица 6

Повозрастная структура заболееваемости мужчин и женщин раком прямой кишки в Республике Татарстан в 2014-2018 гг., %

Год	Пол	До 34 лет	35-39 лет	40 лет - 44 года	45-49 лет	50 лет - 54 года	55-59 лет	60 лет - 64 года	65-69 лет	70 лет - 74 года	75 лет и старше
2014	М	0,48	0,24	1,45	4,1	7,47	12,05	15,9	16,14	12,29	29,88
	Ж	1,31	0,26	1,31	1,84	8,4	11,29	14,44	14,17	13,65	33,33
2015	М	0,79	0,26	1,58	3,43	8,71	11,87	17,15	22,69	9,23	24,27
	Ж	1,01	1,52	0,51	2,78	6,58	9,37	18,99	13,92	10,89	34,43
2016	М	0,82	0,62	1,86	1,44	6,6	16,91	17,94	18,35	9,48	25,98
	Ж	0,95	1,19	2,14	4,52	5,24	12,14	14,76	14,29	9,76	35
2017	М	1,01	0,6	1,41	4,23	6,04	14,08	18,31	20,32	10,06	23,94
	Ж	0,83	0,63	3,13	2,5	6,67	12,71	16,25	19,58	9,17	28,53
2018	М	0,51	0,34	2,36	2,36	5,72	12,63	22,05	17	10,27	26,76
	Ж	1,69	1,27	2,11	2,75	6,77	11,42	15,64	16,7	12,05	29,6

Таблица 7

Запущенность рака толстой кишки в Республике Татарстан в 2014-2018 гг., %

Злокачественные новообразования	2014	2015	2016	2017	2018	Темп прироста, %
Рак ободочной кишки	28,4	28,0	26,7	25,8	25,5	-10,21
Рак прямой кишки	43,1	48,3	47,6	38,4	39,6	-8,12
Рак толстой кишки	35,62	37,54	36,84	31,96	32,55	-8,62

В 2018 году запущенность рака прямой кишки составила 39,6% и превысила таковую рака ободочной кишки – 25,5%.

Таким образом, запущенность рака толстой кишки в Республике остается высо-

кой и составляет 32,55%, то есть в запущенной стадии рак данной локализации выявляется у каждого третьего пациента. Омоложение контингента заболевших и высокая запущенность делают необходимыми пониже-

ние возрастного ценза для скрининга колоректального рака и массовое информирование о данной проблеме.

Годичная летальность колоректального рака в Республике Татарстан в 2014-2018 гг. представлена в табл. 8.

Таблица 8

Годичная летальность при раке прямой и ободочной кишок в Республике Татарстан в 2014-2018 гг., %

Злокачественные новообразования	2014	2015	2016	2017	2018	Прирост 2014 - 2018 гг.	Темп прироста 2014-2018 гг.
Рак ободочной кишки	27,5	27,5	31,1	28,3	26,4	-1,1	-4
Рак прямой кишки	19,9	24,0	25,9	23,2	18,4	-1,5	-7,5

Годичная летальность, как следует из таблицы, при раке толстой кишки снизилась, сохраняя высокие показатели. При запущенности рака ободочной кишки (2014–2018 гг.), составившей 28,4-25,5% годовичная летальность составила 27,5-26,4%, а при запущенности рака прямой кишки – 43,1-39,6%, летальность

составила 19,9-18,4%. Согласно этим данным, почти треть пациентов с диагностированным раком ободочной кишки умирают в первый год после установления диагноза.

Смертность от колоректального рака в Республике Татарстан в 2014-2018 гг. представлена в табл. 9.

Таблица 9

Смертность от колоректального рака в Республике Татарстан в 2014-2018 гг. (на 100 тыс.)

Злокачественные новообразования	2014	2015	2016	2017	2018	Прирост 2014- 2018 гг.	Темп прироста 2014-2018 гг.
Рак ободочной кишки	11,88	14,11	14,06	14,32	13,55	1,67	14,06
Рак прямой кишки	11,07	12,12	13,00	11,21	11,99	0,92	8,31
Колоректальный рак	22,95	26,23	27,06	25,53	25,54	2,59	11,29

Из табл. 9 следует, что смертность от рака толстой кишки в Республике Татарстан увеличилась, причем в большей степени за счет смертности от рака ободочной кишки. В структуре смертности от онкологических заболеваний в Республике Татарстан в 2018 г. колоректальный рак сохранил 2-е место (табл. 10) как и в 2014 году, что еще раз подчеркивает актуальность скрининга данной патологии. Активная выявляемость рака ободочной и прямой кишок на профилактических осмотрах и при диспансеризации взрослого населения в Республике Татарстан в 2014-2018 гг. представлена в табл. 11.

Активная выявляемость колоректального рака в Республике Татарстан растет, что может быть объяснено проводимыми профилактическими осмотрами и диспансеризацией взрослого населения согласно приказам: Приказу Министерства здравоохранения РФ от 6 декабря 2012 г. № 1011н «Об утверждении Порядка проведения профилактического медицинского осмотра» и Приказу Министерства здравоохранения РФ от 26 октября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Таблица 10

Абсолютное число умерших и ранговые места опухолей основных локализаций в структуре смертности населения от злокачественных новообразований в Республике Татарстан в 2014 и 2018 гг.

Злокачественные новообразования	2014 год		2018 год	
	абс. число	ранговое место	абс. число	ранговое место
Рак легких	1214	1-е	1325	1-е
Колоректальный рак	883	2-е	995	2-е
Рак желудка	819	3-е	801	3-е
Рак молочной железы	565	4-е	581	4-е
Опухоли лимфатической и кровеносной тканей	339	6-е	463	5-е
Рак поджелудочной железы	365	5-е	441	6-е

Таблица 11

Активная выявляемость колоректального рака в Республике Татарстан в 2014-2018 гг., %

Злокачественные новообразования	2014	2015	2016	2017	2018
Рак ободочной кишки	9,96	9,57	12,83	23,0	28,03
Рак прямой кишки	11,21	9,97	15,37	25,29	30,55

Обсуждение

Во многих странах мира рак толстой кишки неизменно входит в число лидирующих локализаций по темпам роста заболеваемости и смертности [1-3].

В структуре онкологической заболеваемости населения Республики Татарстан рак толстой кишки со 2-й ранговой позиции в 2014

году переместился на 1-ю в 2016 году и удерживает ее в 2017 и 2018 гг., опережая рак таких основных локализаций, как легкие, желудок, молочная железа и кожа. Заболеваемость раком толстой кишки в республике выросла на 29,77% и составила 56,1 на 100 тыс., превысив таковую в РФ (50,56 на 100 тыс.). Заболеваемость раком ободочной кишки за 2014-2018 гг.

в Республике Татарстан выросла с 22,54 до 28,72 на 100 тыс., в Российской Федерации – с 25,59 до 29,47 на 100 тыс., по темпу роста заболеваемости в республике опережает таковую в России, но остается ниже российского показателя. Заболеваемость раком прямой кишки за тот же период выросла с 20,69 до 27,38 на 100 тыс., опережая Российскую Федерацию (19,03–21,09 на 100 тыс. соответственно).

Темп прироста заболеваемости раком прямой кишки в республике за 2014–2018 гг. опережает темп прироста заболеваемости раком ободочной кишки в 1,18 раза за счёт мужского населения. Рост заболеваемости колоректальным раком и его доли в структуре злокачественных новообразований в Республике Татарстан в 2014–2018 гг. обусловлен ростом заболеваемости раком прямой кишки, причем за счет заболеваемости мужского населения в возрасте 60–64 лет.

С ростом заболеваемости увеличивается и смертность от рака толстой кишки. За 2014–2018 гг. смертность населения Республики Татарстан от рака толстой кишки увеличилась в основном за счет увеличения смертности от рака ободочной кишки. За этот период смертность от рака ободочной кишки выросла с 11,88 до 13,55 на 100 тыс., прямой – с 11,07 до 11,99 на 100 тыс. В России за те же годы смертность от рака ободочной кишки выросла с 15,30 до 15,90 на 100 тыс., от рака прямой кишки, напротив, снизилась с 11,30 до 11,00 на 100 тыс. В Республике Татарстан, как и в России, смертность от рака ободочной кишки превалирует над смертностью от рака прямой кишки.

Активная выявляемость рака ободочной кишки в Республике Татарстан на профилактических осмотрах за период 2014–2018 гг. улучшилась, ее показатель вырос с 9,96 до 28,03%. Показатель активной выявляемости рака прямой кишки вырос с 11,21 до 30,55%. В Российской Федерации показатель активной выявляемости рака ободочной кишки увеличился с 6,3 до 14,2%, прямой кишки – с 13,3 до 20,0% [10,12]. Согласно действующим в это время приказам МЗ РФ от 6 декабря 2012 г. № 1011н и от 26 октября 2017 г. № 869н, регламентирующим профилактические осмотры и диспансеризацию взрослого населения на территории России, скрининг при профилактическом осмотре пациентов начинался с 45 лет, а при диспансеризации с 49 лет и проводился до 73 лет 1 раз в 2 года. В настоящее время исследование кала на скрытую кровь на профилактических осмотрах

и первом этапе диспансеризации населения в Российской Федерации проводится у пациентов с 40 лет согласно Приказу Минздрава России от 13.03.2019 № 124н (ред. от 02.09.2019) «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения».

Выявленное омоложение контингента заболевших раком прямой кишки среди мужчин и женщин в Республике Татарстан требует пересмотра вопросов, касающихся возраста для начала скрининга колоректального рака и пальцевого исследования прямой кишки в качестве рутинного диагностического метода при профилактических осмотрах и диспансеризации населения. Запущенность рака толстой кишки в Республике Татарстан в 2014–2018 гг. остается высокой, как и в Российской Федерации. Запущенность рака ободочной кишки в Республике Татарстан уменьшилась с 28,4 до 25,5%, прямой – с 43,1 до 39,6%, в России запущенность рака ободочной кишки уменьшилась с 27,7 до 26,8%, прямой кишки – с 48,3 до 46,4%, т.е. республиканские показатели остаются ниже российских. Запущенность рака прямой кишки в Республике Татарстан и в России, несмотря на то, что это рак визуальной локализации, остается выше запущенности рака ободочной кишки.

Показатели годичной летальности при раке толстой кишки остаются высокими как в Республике Татарстан, так и в России.

Заключение

Таким образом, эпидемиологическая ситуация по колоректальному раку в Республике Татарстан требует не только проведения скрининга данного рака в рамках профилактических осмотров и диспансеризации взрослого населения, согласно приказу МЗ РФ от 13.03.2019 № 124н (ред. от 02.09.2019), но и пересмотра вопросов самой организации скрининга. Снижение возрастного ценза, внедрение пальцевого исследования прямой кишки в качестве рутинного диагностического метода при профилактических осмотрах и диспансеризации взрослого населения, замену применяемых в различных районах республики разных гемокультуртестов на зарекомендовавший себя по точности единый тест, например Нехагон ОБТІ [13], статистический учет каждого выявленного пациента с подозрением на рак (для обязательного проведения колоноскопии на втором этапе диспансеризации) и выявленной карциномой толстой кишки.

Сведения об авторах статьи:

Старостин Руслан Айдарович – ординатор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. Email: mister.aydarov4@bk.ru.

Афанасьева Зинаида Александровна – д.м.н., профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36. Email: z-afanasieva@mail.ru.

Старостина Мария Александровна – к.м.н., врач-онколог ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан. Адрес: 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [27 February 2020].
2. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2018 / Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – № 68. – P. 7-30. doi:10.3322/caac.21442
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). – М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.
4. Oberg, K. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease / Oberg K., Modlin I.M., De Herder W. // Lancet Oncology. – 2015. – Vol. 16, № 9. – P. 435-446. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2
5. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review / Andrea Gini [et al.] // Eur J Cancer. – Vol.127. –P. 224-235. Doi:10.1016/j.ejca.2019.12.014.
6. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). – М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016. – 250 с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). – М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. – 250 с.
8. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). – М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
9. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). – М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова (ред). – М., РФ: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 236 с.
11. Старостина, М.А. Эпидемиология колоректального рака в Республике Татарстан / М.А. Старостина, З. А. Афанасьева // Казанский медицинский журнал. – 2009. – №5. – С.901-904.
12. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015. – илл. – 236 с.
13. Старостина, М.А. Информативность комплексного применения ТИМР-1 и гемокультеста Hexagon ОБТИ при скрининге колоректального рака / М.А. Старостина, З. А. Афанасьева // Практическая медицина. – 2013. – Т. 2, № 67. – С.146-149.

REFERENCES

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [27 February 2020].
2. Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2018), Cancer statistics, 2018. CA: A Cancer Journal for Clinicians;68:7-30. doi:10.3322/caac.21442
3. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)). Moscow, Russian Federation; 2019. 250 p. (In Russ).
4. Oberg K., Modlin I.M., De Herder W. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. Lancet Oncology. 2015;16(9):435-446. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2
5. Andrea Gini, Erik E.L. Jansen, Nadine Zielonke et al. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. Eur J Cancer;127:224-235. Doi:10.1016/j.ejca.2019.12.014.
6. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality)). Moscow, Russian Federation; 2016. 250 p. (In Russ).
7. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)). Moscow, Russian Federation; 2017. 250 p. (In Russ).
8. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)). Moscow, Russian Federation; 2018. 250 p. (In Russ).
9. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') (Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)). Moscow, Russian Federation; 2018. 250 p. (In Russ).
10. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2018 godu (The state of cancer care for the population in Russia in 2018). Moscow, Russian Federation; 2019. 236 p. (In Russ).
11. Starostina M.A., Afanasyeva Z.A. Epidemiology of colorectal cancer in the Republic of Tatarstan. Kazan medical journal. 2009;90(6):901-904. (In Russ).
12. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (eds). Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu (The state of cancer care for the population in Russia in 2014). Moscow, Russian Federation; 2015. 236 p. (In Russ).
13. Starostina M.A., Afanasyeva Z.A. Informativity of complex application of TIMP-1 and hemocultest Hexagon OBTI in colorectal cancer screening. Practical medicine. 2013;2(67):146-149. (In Russ).

Р.А. Майер, Л.А. Мхитарян, А.А. Набиева, Б.А. Бакиров
**ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
 У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: проанализировать возникновение тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями.

Материал и методы. Проанализированы данные амбулаторных карт 224 пациентов с миелопролиферативными новообразованиями в ГБУЗ РБ ГКБ № 13 г. Уфы за период 2007-2018 гг.

Результаты. Из 224 проанализированных пациентов тромботические осложнения наблюдались у 26 (11,6%): у 11 (4,8%) пациентов выявлен инфаркт миокарда, у 13 (5,6%) – острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз вен верхних и нижних конечностей – по 1 пациенту (по 0,4%). Различные группы инвалидности установлены у 53 (23,7%) пациентов: I группа стойкой нетрудоспособности – 0, II группа – у 20 (8,7%), III группа – у 33 (14,3%) пациентов.

Выводы. При миелопролиферативных новообразованиях возрастает частота развития тромбозов и кровотечений. Часто кардиологом, неврологом, терапевтом пациент направляется к гематологу в связи с изменениями в общем анализе крови при лечении по поводу осложнений основного заболевания – состоявшегося инсульта, инфаркта, тромбоза вен нижних и верхних конечностей. Контроль и профилактика тромботических осложнений у данной группы больных позволяют уменьшить риск фатальных событий и улучшить качество жизни.

Ключевые слова: миелопролиферативные новообразования, тромботические осложнения, инвалидизация.

R.A. Maier, L.A. Mkhitaryan, A.A. Nabieva, B.A. Bakirov
**FREQUENCY OF THROMBOTIC COMPLICATIONS
 IN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS**

Objective: to analyze the occurrence of thrombotic complications in patients with myeloproliferative neoplasms.

Material and methods. The data of 224 outpatient case histories of patients with myeloproliferative neoplasms were analyzed in City Clinical Hospital № 13 of Ufa for the period of 2007-2018.

Results. Of 224 patients, thrombotic complications were observed in 26 (11.6%): myocardial infarction - 11 (4.8%), acute cerebrovascular accident - 13 (5.6%), venous thrombosis of the upper extremities - 1 (0.4%), vein thrombosis of the lower extremities - 1 (0.4%). Different disability groups were given to 53 patients (23.7%): I disability group - 0, II group - 20 (8.7%), III group - 33 patients (14.3%).

Conclusions. Myeloproliferative neoplasms increase the risk of thrombosis and bleeding. Often the patient is referred to a hematologist by a cardiologist, neurologist, therapist in connection with an increased number of platelets or hemoglobin in the treatment of an already completed stroke, heart attack, vein thrombosis of the lower and upper extremities. Thrombosis and bleeding can be prevented if drugs are taken to prevent thrombotic complications.

Key words: myeloproliferative neoplasms, thrombotic complications, disability.

Республика Башкортостан является регионом с высокоразвитой нефтехимической промышленностью. Установлено, что у людей, которые проживают в таких районах, чаще других наблюдаются мутации, являющиеся существенными при развитии заболеваний кроветворной системы [12]. За период с 1999 по 2008 гг. в Республике Башкортостан зарегистрировано 3686 случаев гемобластозов, из которых миелопролиферативные Рн-негативные неоплазии выявили у 939 (25,5%) пациентов, что послужило поводом для анализа данной группы заболеваний с последующей оценкой тромботических осложнений [11]. Под миелопролиферативными новообразованиями (МПН) понимают категорию неопластических заболеваний (гемобластозов), при которых прослеживается множественная, реже селективная гиперплазия гемопоэтических клеток костного мозга. Согласно классификации ВОЗ (2016) МПН делятся на 2 группы: BCR-ABL+ (хронический миелолейкоз) и BCR-ABL- (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз, мастоцитоз, хронический нейтрофильный лейкоз, хронический эозинофильный лейкоз) [1,6].

В основе заболеваний Рн-негативных миелопролиферативных новообразований лежит трансформация предшественницы гемопоэза, в частности полипотентной клетки злокачественного характера, этому сопутствует гиперактивация JAK-STAT-пути, что приводит к неконтролируемой пролиферации патологически измененных мегакариоцитов [2–4]. При хроническом миелолейкозе мутация JAK2V617F отсутствует, хотя у большинства пациентов с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией и первичным миелофиброзом данная мутация присутствует. Гиперплазия миелоидного ростка является следствием повышенной восприимчивости клеток-предшественниц к цитокинам. В патогенезе данного процесса основную роль играет отсутствие мутации JAK2V617F. Гиперпродукция гормона тромбопоэтина, которая присутствует у некоторых пациентов с идиопатическим миелофиброзом и эссенциальной тромбоцитемией (5–10%), является следствием мутации гена MPL (мутация гена рецептора тромбопоэтина) [10]. В первые годы болезни, особенно при наличии сопутствующих

патологий, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, риск развития нежелательных явлений, а именно, тромбозов и тромбоэмболий, возрастает. Возникновение тромбозов обусловлены как основным заболеванием, так и сопутствующими факторами развития тромбообразования [8,9]. Основными факторами повышенного риска образования тромбов у пациентов являются отягощенный анамнез по поводу тромбозов, а также возраст больного (старше 60 лет) [13]. Основная терапия МПН (выжидательное наблюдение, медикаментозное лечение, хирургическое лечение, лучевая терапия, трансплантация костного мозга) может быть как результативной для пациента, так и приводящей к развитию нежелательных явлений [5,7].

Цель исследования – проанализировать возникновение тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными новообразованиями, изучить возрастно-гендерные особенности данных пациентов, частоту инвалидизации и оценить среднюю продолжительность заболевания.

Материал и методы

Для оценки и анализа данной проблемы был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 224 пациентов с миелопролиферативными новообразованиями в ГБУЗ РБ ГКБ № 13 г. Уфы за период 2007–2018 гг. Из них пациентов с истинной полицитемией было 122 (54,5%), с эссенциальной тромбоцитемией – 82 (36,6%), с миелофиброзом – 20 (8,9%). Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Microsoft Excel (7,0), а также параметрических и непараметрических методов оценки.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного анализа выявлено, что среди исследуемых преобладали пациенты женского пола – 140 (62,5%) человек, мужчины – 84 (37,5%). Установлено соотношение мужчины : женщины – 1:1,6. Средний возраст на момент установления диагноза Ph-негативной неоплазии у мужчин составлял 60,6 года, у женщин – 59,1 года. Средний возраст по заболеваниям составил: эссенциальная тромбоцитемия – 58,6 года, первичный миелофиброз – 59,5, истинная полицитемия – 61,9 года. Количество пациентов, получивших медикаментозное лечение препаратом Гидреа (гидроксикарбамид), составило 82,1%, терапией интерферонами – 17,9%, иматинибом – 3,5%.

У 26 (11,3%) пациентов наблюдались тромботические осложнения: у 11 (4,8%) пациентов выявлен инфаркт миокарда, у 13 (5,6%) – острое нарушение мозгового кровообращения,

тромбоз вен верхних конечностей – у 1 (0,4%) пациента, тромбоз вен нижних конечностей – у 1 (0,4%) пациента (см. рисунок). В связи с данными осложнениями антитромбоцитарная терапия была назначена 100% пациентов (кардиомгил 75 мг, тромбо-асс 100 мг, ацекардол 100 мг), однако только 26 (11,6%) пациентов регулярно принимали назначенные препараты.

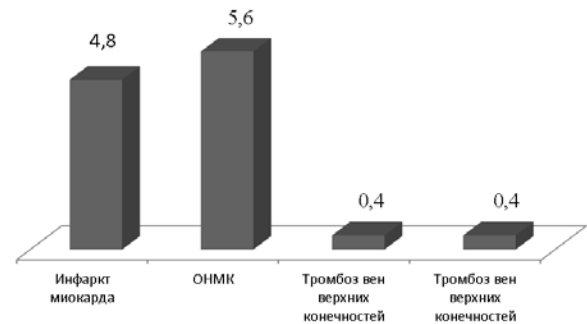


Рис. Структура тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями в г. Уфе

Инвалидность в связи с основным диагнозом была оформлена у 53 (23,7%) пациентов. Распределение по группам инвалидности: I группа – 0, II группа у 20 (8,7%), III группа у 33 (14,3%) пациентов. За период с 2007 по 2018 гг. умерли 30 (13,4%) пациентов, из них женщин – 18 (8,1%), мужчин – 12 (5,3%).

Основными причинами смерти явились: острая коронарная недостаточность – 4,8%, внутримозговое кровоизлияние – 3,5%, инфаркт мозга, вызванный тромбозом мозговых артерий – 5,1%.

Заключение

В результате проведенного исследования было установлено, что превалирует женская популяция. Средний возраст на момент установления диагноза у мужчин составляет 60,6, у женщин – 59,1 года.

Инвалидность оформлена у 53 (23,7%) пациентов, среди которых инвалидность III группы – у 20 (14,3%) пациентов, II группы – у 33 (8,7%) пациентов.

Среди тромботических осложнений наиболее часто наблюдались острое нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда (5,6 и 4,8% соответственно), наиболее редкими осложнениями явились тромбозы верхних и нижних конечностей – по 0,4%.

Таким образом, чрезвычайно важное значение для успешного лечения тромботических осложнений у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями имеет системное взаимодействие гематолога с врачами других специальностей (кардиолог, невролог, сосудистый хирург) с целью принятия оптимального решения в вопросах проведения анти-

ромботической терапии, выборе ее вариантов и продолжительности, а также приверженности терапии. Несоблюдение мер антитромбоцитарной терапии увеличивает риск развития неблагоприятных исходов, а также приводит к снижению эффективности вторичной профилактики. Для улучшения прогноза и качества

жизни пациентов, уменьшения риска развития тяжелых сосудистых осложнений большое значение имеют своевременная диагностика тромбоцитоза, установление его этиологии и дифференцированное лечение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Майер Руслан Амирович – ассистент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruslanmaier14@gmail.com.

Мхитарян Лилит Артуровна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mkh-lilit@yandex.ru.

Набиева Алина Артуровна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alin4ik.nabieva@yandex.ru.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bakirovb@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tefferi, A. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel / A. Tefferi, (J. Thiele, A. Orazi) [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. – 110., – 4. – P. 1092-1097.
2. Wu, Z. The mutation profile of JAK2 and CALR in Chinese Han patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / Z. Wu, (X. Zhang, X. Xu) [et al.] // *J. Hematol. – Oncol.* – 2014. – Vol. – 48. – P. 735-740.
3. Hermouet, S. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: role and mechanisms of chronic inflammation / S. Hermouet, E. Bigot-Corbel, B. Gardie // *Mediators of inflammation*. – 2015. – Vol. – 17. – 4. – С. 135-136.
4. Nangalia, J. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms / J. Nangalia, T.R. Green // *ASH Education Program Book*. – 2014. – Vol. – 2014. – 1. – P. 287-296.
5. Алгоритмы диагностики и лечения заболеваний системы крови: в 2-х т. /под ред. В.Г. Савченко.- Москва :Практика, 2018.-2 т.- 1264с.
6. Меликян, А.Л. Классические Ph-негативные миелолифферативные неоплазии / А.Л. Меликян, И.Н. Суборцева // *Материалы 56-го конгресса американского гематологического общества*. – 2015. – Т.8, №2. – С. 20-25.
7. Абдулкадыров, К.М. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии / К.М. Абдулкадыров [и др.]. // *Вестник гематологии*. – 2015. – Т.11, № 1. – С. 22-30.
8. Абдулкадыров, К.М. Современные подходы к диагностике и лечению эссенциальной тромбоцитемии: обзор литературы и собственные данные / К.М. Абдулкадыров, (В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич) // *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. – 2015. – Т.8, № 3. – С. 35-47.
9. Клинические рекомендации по диагностике и терапии Ph-негативных миелолифферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелолифброз)/ А.Л. Меликян [и др.]. // *Гематология и трансфузиология*. – 2014. – №4. – 81с.
10. Богданов, В.А. Дифференциальная диагностика тромбоцитозов в клинической практике / А.Н. Богданов [и др.]. // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – № 2(46). – С. 2014.-С.44-50.
11. Варшавский, А.В. Динамика заболеваемости гемобластомами в Республике Башкортостан (1999-2008 гг.)/ А.В. Варшавский, В.А. Бакиров// *Медицинский вестник Башкортостана*. – 2010. – Т.5, №3. – С.12-15.
12. Бакиров, В.А. Исследование полиморфизма генов TNFA, MDM2 и NQO1 у работников нефтехимических предприятий Республики Башкортостан /В.А. Бакиров В.А., Д.О. Каримов // *Казанский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 91, №4. – С. 12-15.
13. Жернякова, А.А. Факторы риска развития тромботических и геморрагических осложнений при эссенциальной тромбоцитемии/ Жернякова А.А. [и др.]. // *Онкогематология*.-2017.-Т.12, № 2.- С.30-38.

REFERENCES

1. Tefferi, A. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel / A. Tefferi, (J. Thiele, A. Orazi) [et al.] // *Blood*. – 2007. – Vol. – 110., – 4. – P. 1092-1097.
2. Wu, Z. The mutation profile of JAK2 and CALR in Chinese Han patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms / Z. Wu, (X. Zhang, X. Xu) [et al.] // *J. Hematol. – Oncol.* – 2014. – Vol. – 48. – P. 735-740.
3. Hermouet, S. Pathogenesis of myeloproliferative neoplasms: role and mechanisms of chronic inflammation / S. Hermouet, E. Bigot-Corbel, B. Gardie // *Mediators of inflammation*. – 2015. – Vol. – 17. – 4. – S. 135-136.
4. Nangalia, J. The evolving genomic landscape of myeloproliferative neoplasms / J. Nangalia, T.R. Green // *ASH Education Program Book*. – 2014. – Vol. – 2014. – 1. – P. 287-296.
5. Algoritmy diagnostiki i lecheniya zaboolevanij sistemy krovi: v 2-h t. /pod red. V.G. Savchenko.- Moskva :Praktika, 2018.-2 t.- 1264s. (In Russ).
6. Melikyan, A.L. Klassicheskie Ph-negativnyye mieloproliferativnyye neoplazii / A.L. Melikyan, I.N. Suborceva // *Materialy 56-go kongressa amerikanskogo gematologicheskogo obshchestva*. – 2015. – Т.8, №2. – S. 20-25. (In Russ).
7. Abdulkadyrov, K.M. Sovremennye predstavleniya o diagnostike i lechenii istinnoj policitemii / K.M. Abdulkadyrov [i dr.]. // *Vestnik gematologii*. – 2015. – Т.11, № 1. – С. 22-30. (In Russ).
8. Abdulkadyrov, K.M. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu essencional'noj trombocitemii: obzor literatury i sobstvennye dannye / K.M. Abdulkadyrov, (V.A. Shuvaev, I.S. Martynkevich) // *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika*. – 2015. – Т.8, № 3. – S. 35-47. (In Russ).
9. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i terapii Ph-negativnyh mieloproliferativnyh zaboolevanij (istinnaya policitemiya, essencional'naya trombocitemiya, pervichnyj mielofibroz)/ A.L. Melikyan [i dr.]. // *Gematologiya i transfuziologiya*. – 2014. – №4. – 81s. (In Russ).
10. Bogdanov, V.A. Differencial'naya diagnostika trombocitozov v klinicheskoy praktike / A.N. Bogdanov [i dr.]. // *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. – № 2(46). – S. 2014.-S.44-50. (In Russ).
11. Varshavskij, A.V. Dinamika zaboolevaemosti gemoblastozami v Respublike Bashkortostan (1999-2008 gg.)/ A.V. Varshavskij, V.A. Bakirov// *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. – 2010. – Т.5, №3. – С.12-15. (In Russ).
12. Bakirov, V.A. Issledovanie polimorfizma genov TNFA, MDM2 i NQO1 u rabotnikov neftekhimicheskikh predpriyatij Respubliki Bashkortostan /V.A. Bakirov V.A., D.O. Karimov // *Kazanskij medicinskij zhurnal*. – 2010. – Т. 91, №4. – S. 12-15. (In Russ).
13. Zhernyakova, A.A. Faktory riska razvitiya tromboticheskikh i gemorragicheskikh oslozhenij pri essencional'noj trombocitemii/ Zhernyakova A.A. [i dr.]. // *Onkogematologiya*.-2017.-Т.12, № 2.- S.30-38. (In Russ).

Р.Г. Яппаров¹, Р.О. Симонов¹, М.Н. Ахтямов¹, Р.Т. Мурзабаева²
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ СМЕРТНОСТИ
СРЕДИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО КОНТИНГЕНТА НАСЕЛЕНИЯ
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН ЗА 2017-2019 ГГ.**

¹ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом
и инфекционными заболеваниями», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель работы – определить динамику показателей смертности ВИЧ-инфицированных пациентов в Республике Башкортостан за 2017–2019 гг.

Материал и методы. Использованы материалы из базы данных, полученных в ГБУВ РЦПБ со СПИДом и ИЗ РБ в 2017-2019 гг. Были изучены 3508 зарегистрированных случаев смерти ВИЧ-инфицированных. Вычислялись показатель и коэффициент смертности и летальности от ВИЧ-инфекции.

Результаты. Сравнительный анализ показателей смертности ВИЧ-инфицированных в Республике Башкортостан за 2017-2019 гг. выявил тенденцию к снижению смертности с 12,4 до 11,4 на 100 тыс. населения (на 7,9%). Уровень летальности от ВИЧ-инфекции снизился с 3,03 до 2,02% (в 1,5 раза). В структуре смертности ВИЧ-инфицированных ведущее место занимает ВИЧ-инфекция, в том числе и СПИД, в динамике их удельный вес снижается от 50,1% (22,2%) в 2017 г. до 39,4% (16,6%) в 2019 г. Удельный вес туберкулеза в структуре смертности больных ВИЧ-инфекцией снизился в 2 раза, а удельный вес болезней органов дыхания заметно вырос с 2,1 до 7,9%. Доля смертности от патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы сохраняется стабильно высокой. Уменьшился коэффициент смертности от сепсиса на 22,9%. Выявлен рост удельного веса онкопатологии в 1,5 раза (3,7%) и 8,1% неустановленных случаев в структуре смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Заключение. Изучение динамики показателей смертности ВИЧ-инфицированных позволяет оценить эффективность и недостатки проводимых лечебно-профилактических мероприятий и внедрять в клиническую практику новые методы диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: СПИД, ВИЧ-инфекция, структура смертности.

R.G. Yapparov, R.O. Simonov, M.N. Akhtyamov, R.T. Murzabaeva
**COMPARATIVE ANALYSIS OF MORTALITY STRUCTURE
AMONG HIV-INFECTED POPULATION IN THE REPUBLIC
OF BASHKORTOSTAN FOR 2017-2019**

The purpose of the work is to determine the dynamics of mortality rates of HIV-infected patients in the Republic of Bashkortostan for 2017-2019.

Material and methods. We used materials from a database obtained in Republican Centre to Combat and Prevent AIDS and Infectious Diseases in 2017-2019. 3508 registered deaths of HIV-infected people were studied. The mortality rate and mortality index from HIV infection were calculated.

Results. Comparative analysis of mortality rates of HIV-infected in the Republic of Bashkortostan for 2017-2019 revealed a downward trend in mortality from 12.4 to 11.4 per 100 thousand people (by 7.9%). The mortality rate from HIV infection decreased from 3.03 to 2.02% (1.5 times). In the structure of mortality of HIV-infected people, the leading place is occupied by HIV infection, including AIDS, in the dynamics their share is decreasing - from 50.1% (22.2%) in 2017 to 39.4% (16.6%) in 2019.

The proportion of tuberculosis in the mortality structure of HIV-infected patients decreased by 2 times, and respiratory diseases rate increased significantly from 2.1 to 7.9%. The proportion of mortality from pathology of the gastrointestinal tract, cardiovascular system remains stably high. The mortality rate from sepsis decreased by 22.9%. An increase in the specific gravity of oncopathology was found to be 1.5 times (3.7%), unspecified cases (8.1%) in the mortality structure of patients with HIV infection.

Conclusion. Studying the dynamics of mortality rates for HIV-infected people allows us to evaluate the effectiveness and shortcomings of ongoing treatment and preventive measures and introduce new methods of diagnosis, treatment and prevention of HIV infection into clinical practice.

Key words: AIDS, HIV infection, mortality structure.

Масштабы распространения ВИЧ-инфекции имеют глобальный характер и представляют реальную угрозу социально-экономическому развитию большинства стран мира. Согласно статистическим данным ВОЗ, к началу 2019 г. в мире зарегистрировано 65 млн. человек с ВИЧ-инфекцией, число умерших от ВИЧ/СПИД-инфекции составляет 25 млн. человек, из которых 80% погибли от присоединения вторичных заболеваний [1,2]. Во всем мире ежегодно от СПИДа умирает до 1,5 млн. человек.

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и

борьбе с ВИЧ-инфекцией Роспотребнадзора в России к концу 2019 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией составила 1,4 млн. случаев. В течение 2019 г. зарегистрировано 78933 ВИЧ-инфицированных, что на 7,6% меньше, чем в 2018 г. В Российской Федерации (РФ) в 2019 г. умерли 26303 больных ВИЧ-инфекцией, что на 9,2% меньше, чем в 2018 г., в то же время её доля в структуре смертности за 2014-2019 гг. увеличилась на 1,18% [2]. Среди основных причин смертности в России доля ВИЧ/СПИДа приближается к 1%, а в группе умирающих в возрасте 30-39 лет превышает 5%. Более 50% смертельных исходов при ин-

фекционной патологии приходится на ВИЧ-инфекцию, что ведет к общему приросту числа смертей от инфекционных заболеваний [2].

При сравнительном анализе смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией в Республике Башкортостан (РБ) с 2013 по 2017 гг. выявлен рост показателей смертности [3]. В то же время на фоне более широкого внедрения в практику антиретровирусной терапии (АРВТ), а также химиопрофилактики ряда вторичных заболеваний (туберкулеза, пневмоцистной пневмонии) меняется причинная структура смертности, имеются региональные отличия [3,4], что определяет актуальность проведения сравнительного анализа смертности ВИЧ-инфицированных в РБ за 2017-2019 гг.

Цель исследования – провести сравнительный анализ структуры смертности ВИЧ-инфицированных пациентов за 2017-2019 гг.

Материалы и методы

Проведена объективизация данных регистрации случаев смерти от различных причин, в том числе от ВИЧ-инфекции, среди лиц, состоявших на учете в Республиканском центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (РЦПБ со СПИДом и ИЗ) и умерших в РБ за 2017–2019 гг. Для анализа использованы материалы из базы данных, полученных в РЦПБ со СПИДом и ИЗ РБ в 2017-2019 гг. (форма 106/у-08 «Медицинское свидетельство умерших ВИЧ-инфицированных» и форма № 61 «Сведения о контингентах больных с ВИЧ-инфекцией»). Использовались статистические и аналитические методы согласно методическим рекомендациям «Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции и сопутствующим заболеваниям (туберкулез, ИППП, гепатиты)», утвержденным Минздравсоцразвития РФ 20.09.2007 № 6964-РХ. За анализируемый период изучили 3508 (1123 случая в 2017 г., 1241 – в 2018 и 1144 случая – в 2019 гг.) зарегистрированных случаев смерти ВИЧ-инфицированных в РБ. Показатель смертности от ВИЧ-инфекции (на 100 тыс. населения), высчитывается путем деления числа умерших от В20 за период времени на среднегодовую численность населения. Коэффициент смертности – это число умерших в расчете на 1000 чел. населения в среднем за год. Показатель летальности от ВИЧ-инфекции (в процентах) вычисляется путем деления числа умерших от В20 на число больных, подлежащих диспансерному наблюдению, за определенный период времени [5]. Для статистического анализа полученных данных использовались статистические программы StatSoft Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РБ как и в других регионах страны продолжает увеличиваться за счет широкого распространения заболевания среди различных категорий населения. Наблюдается увеличение смертности ВИЧ-инфицированных пациентов от СПИДа и оппортунистических заболеваний [5]. Доля умерших от ВИЧ-инфекции в структуре смертности населения РБ от инфекционных и паразитарных болезней за 2014-2018 гг. выросла в среднем в 3,5 раза [6]. В РБ за 2019 г. всего умерли 46,3 тысяч человек, из них 4288 пациентов – от инфекционных заболеваний и 1144 – от ВИЧ-инфекции. В результате доля ВИЧ-инфекции составила 0,2% от общей смертности населения в РБ и 26,7% в структуре смертности от всех инфекций и инвазий в регионе. Общий коэффициент смертности от ВИЧ по РБ в 2019 г. составил 0,28 на 100 тысяч населения и уменьшился на 7,5% по сравнению с 2018 г. (0,31 на 100 тыс. населения). В республике показатели смертности среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2019 г. снизились на 7,9% (с 12,4 до 11,4 на 100 тыс. населения) в сравнении с 2018 г. и на 6,2% в сравнении с 2017 г. [6]. Несмотря на то, что коэффициент смертности среди больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете в РЦПБ со СПИДом и ИЗ РБ, в 2019 г. был достаточно высоким (48,4‰), произошло его уменьшение на 24,2% в сравнении с 2018 г. (63,9‰).

Следует отметить, что в РБ в 2019 г. среди больных, умерших от ВИЧ-инфекции, преобладали мужчины (68,8%), женщины составили 31,2%. Отличительной особенностью ВИЧ-инфекции как в РБ, так и в РФ является то, что она занимает одно из первых мест в структуре смертности в молодом, трудоспособном возрасте (18-50 лет). В то же время наблюдалась тенденция к уменьшению смертности в возрастной группе 18-21 год, что составляло 51,7% с начала периода наблюдения с 2014 по 2019 гг., а также к уменьшению смертности в возрастной группе 21-30 лет, что равнялось 4,7% наблюдений этого же периода. Коэффициент смертности в возрастных группах: 21-30 лет составил 6,1‰, 31-40 лет – 44,1‰, что меньше в 1,2 раза в обеих группах по сравнению с 2018 г. (7,4‰ и 49,6‰). При сравнительном анализе структуры смертности с учетом возраста больных с 2014 по 2019 гг. выявлен кумулятивный ежегодный рост доли смертности от ВИЧ-инфекции в следующих возрастных группах: 41-50 лет на 48,4%, 51-60 лет на 49,6%, старше 60 лет на 46,1%. Коэф-

коэффициент смертности в 2019 г. в возрастной группе 41-50 лет составил 32,4‰ и увеличился в 1,1 раза, у лиц в возрасте от 51 года до 60 лет

составил 12,3‰ и увеличился в 1,3 раза, у лиц старше 60 лет – 4,7‰ и увеличился в 3,3 раза по сравнению с 2018 г. (см. рисунок).

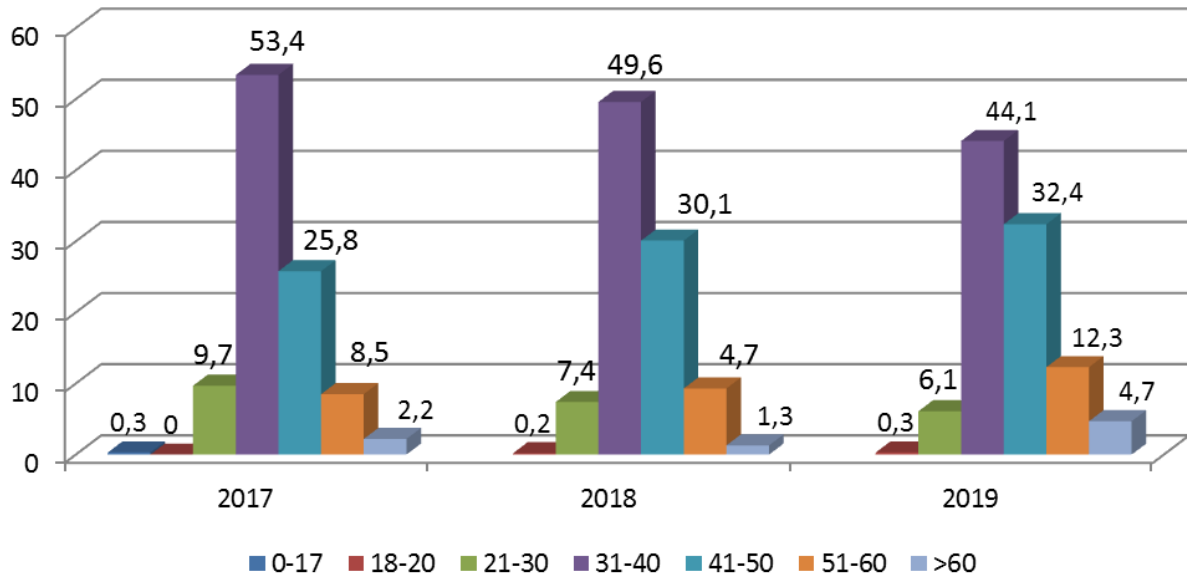


Рис. Сравнительная оценка коэффициента смертности ВИЧ-инфицированных пациентов в различных возрастных группах в 2017-2019 годах

При анализе динамики смертности от ВИЧ-инфекции в различных возрастных группах необходимо учитывать воздействие нескольких факторов. Как известно, ВИЧ-инфекция активно распространяется в общей популяции, при этом в 2017 г. 73,85% больных, в 2018 г. – 79,4% и в 2019 г. – 78% ВИЧ-инфицированных заразились при гетеросексуальных контактах, значительно реже при употреблении наркотиков – 25,4%; 18,8 и 22% пациентов с В20. На этом фоне основная доля вновь выявленных падает на возраст от 31 года до 40 лет (48,2%) и от 41 года до 50 лет (22,4%), меньшая доля регистрируется у лиц в возрасте от 21 года до 30 лет (20,5%).

Таким образом, выявленные особенности динамики смертности в различных возрастных группах подтверждают, что смерть от ВИЧ/СПИДа приносит большой социально-экономический ущерб, связанный с уменьшением средней продолжительности жизни пациентов трудоспособного, детородного возраста. Также следует отметить влияние фактора естественного старения населения и ВИЧ-инфицированных, и накопление причин риска заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, хронических заболеваний дыхательной системы, онкологической патологии [2,4].

Показатель летальности позволяет оценить эффективность мероприятий по своевременной диагностике заболевания, лечению и диспансерному наблюдению пациентов [5]. За

анализируемый период показатель летальности от ВИЧ-инфекции в РБ в 2017 (2,84) и 2018 (3,03) гг. был сопоставим, в 2019 г. (2,02) имеется тенденция к снижению в 1,5 раза (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателя летальности от ВИЧ-инфекции за 2017-2019 гг.

Показатели	Годы		
	2017	2018	2019
Количество ВИЧ-инфицированных, подлежащих диспансерному наблюдению / абс. число	19798	21303	21375
Число случаев смерти по причине ВИЧ-инфекции / абс. число	562	646	432
Летальность от ВИЧ-инфекции, %	2,84	3,03	2,02

Снижению летальности, по-видимому, способствовали повышение приверженности диспансеризации и АРВТ у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Так, за указанный период охват диспансеризацией данного контингента лиц составлял от 84,1% в 2017 г. до 96% в 2019 г. и удельный вес ВИЧ-инфицированных, получающих АРВТ, в 2017 г. составил 45%, в 2018 г. – 60% и в 2019 г. достиг 75%. Важно отметить, что в 2020 г. поставлена задача добиться 90% охвата АРВТ пациентов с ВИЧ-инфекцией [1,4].

В мониторинге структуры смертности пациентов ВИЧ-инфекцией по всем причинам с 2014 по 2019 гг. лидирующее положение занимает ВИЧ-инфекция (в 2019 г. 22,6%) и СПИД (16,8% в 2019 г.) (табл. 2).

Структура смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией за 2017-2019 гг.

Структура смертности по ВИЧ-инфекции по причинам:	Данные за 2017 г.		Данные за 2018 г.		Данные 2019 г.	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Общее число умерших ВИЧ-инфицированных	1123	100	1241	100	1144	100
ВИЧ	562	27,8	311	25,0	259	22,6
СПИД	377	22,2	347	27,9	192	16,8
Внешние причины /травмы	36	3,2	3	0,2	4	0,3
Неустановленные причины	79	7,03	79	6,3	93	8,1
Несчастные случаи	16	1,42	13	1,1	20	1,7
Передозировка ПАВ	17	1,51	13	1,0	9	0,8
Отравление	19	1,69	17	1,3	16	1,4
Психические	-	-	1	0,1	2	0,2
Онкология	27	2,4	33	2,6	43	3,7
Болезни ЖКТ	130	11,58	160	12,9	135	11,8
->- МПС	4	0,36	4	0,3	5	0,8
->- ССС	116	10,3	116	14,7	129	14,8
->-нервной системы	11	1,0	16	1,3	15	1,3
->- органов дыхания	24+7туб	2,1	21	1,7	92	7,9
Сепсис	16	1,4	16	1,2	15	1,3
Другие причины	25	2,23	5	0,4	8	0,7
Суицид	49	4,36				

В структуре смертности в 2019 г. коэффициент смертности от ВИЧ-инфекции составил 10,9%, что меньше на 31,5%, чем в 2018 г. (16,1%), показатель смертности от СПИДа составил 8,1%, отмечалось его уменьшение на 54,5% по сравнению с 2018 г. (17,8 %).

При анализе структуры смертности больных с ВИЧ-инфекцией, особенно среди лиц, относящихся к группе повышенного риска, заслуживает внимания выяснение причин смертности, не связанных непосредственно с самой инфекцией. Как следует из таблицы 2, немалая роль в структуре смертности среди пациентов с ВИЧ-инфекцией приходится на патологию дыхательной системы – туберкулез, бактериальные и пневмоцистные пневмонии [4,7]. Коэффициент смертности от туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией в 2019 г. составил 1,9% и, что примечательно, данный показатель уменьшился в 2 раза по сравнению с 2018 г. (табл. 2).

Как известно, универсальным методом профилактики вторичных заболеваний при ВИЧ-инфекции является своевременно начатая АРВТ. В свою очередь химиопрофилактика вторичных заболеваний является неотъемлемой частью комплексного лечения больных ВИЧ-инфекцией [4].

И в снижении заболеваемости туберкулезом большую роль сыграло проведение мероприятий по ранней диагностике и химиопрофилактике туберкулеза пациентам, имеющим уровень CD4 менее 350 кл/мкл [4,7]. Так, в 2017 г. химиопрофилактика туберкулеза проводилась 2694 больным ВИЧ-инфекцией, терапия – 733 пациентам со смешанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез). Назначение бисептолопрофилактики 1194 пациентам ВИЧ/СПИД снизило заболеваемость пневмоцистной пневмонией и церебральным токсоплазмозом.

В то же время коэффициент смертности от патологии органов дыхания среди пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2019 г. был 3,8% и вырос на 260%, что в 2,5 раза больше, чем в 2018 г. (1,1%). В структуре смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией удельный вес патологии органов дыхания в 2019 г. повысился и составил 7,9%, при этом большее значение имеют бактериальные пневмонии.

Доля смертности от патологии желудочно-кишечного тракта в структуре смертности ВИЧ-инфицированных пациентов сохраняется стабильно высокой, составляя в 2019 г. 11,8%, а коэффициент смертности – 5,7%. Следует отметить, что наблюдалось уменьшение последнего показателя на 30,6% по сравнению с 2018 г. (8,2%). Это было достигнуто проведением противовирусной терапии при хронических вирусных гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии у больных ВИЧ-инфекцией. Коэффициент смертности от присоединения заболеваний мочеполовой системы у больных ВИЧ-инфекцией в 2019 г. был сравнительно низкий – 0,4%, что в 2 раза меньше показателя 2018 г. (0,2%). Коэффициент смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией от заболеваний сердечно-сосудистой системы в 2019 г. составил 5,4% и был ниже на 8,5% коэффициента смертности в 2018 г. (5,9%). В этом определенную роль сыграли назначение АРВТ с учетом межлекарственных взаимодействий и системное применение гиполипидемических препаратов [1,4].

Следует отметить рост доли онкологических заболеваний в структуре смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией, который в 2019 г. составил 3,7%, а коэффициент смертности – 1,8%, что было больше на 7,1% по сравнению с показателем 2018 г. (1,7%). Отмечен также в

динамике наблюдений с 2014 по 2019 гг. рост онкологической патологии в 1,3 раза среди умерших от ВИЧ/СПИДа.

Смертность ВИЧ-инфицированного контингента от заболеваний нервной системы в 2019 г. была низкой, как и в 2018 г., удельный вес их в структуре смертности составил 1,3%, коэффициент смертности в 2019 г. – 0,6‰ и был на 22,9% меньше этого показателя 2018 г. (0,8‰). Очень низким был коэффициент смертности больных ВИЧ-инфекцией от психических заболеваний в 2019 г. – 0,08‰, что на 64,4% выше показателя 2018г. (0,05‰), удельный вес в структуре смертности от ВИЧ-инфекции составил 0,2%. Возможно, имела место гиподиагностика патологии нервной системы, связанная со сложностью диагностики и дифференциальной диагностики заболеваний нервной системы, недостаточной доступности нейровизуальных методов диагностики (компьютерной и магнитно-резонансной томографий) и прямых методов исследования ликвора.

Важно отметить, что при сравнительном анализе структуры смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией от сепсиса (удельный вес 1,3%) наблюдалось уменьшение коэффициента смертности в 2019 г. по сравнению с 2018 г. на 22,9% (0,6‰ против 0,8‰). У больных ВИЧ-инфекцией при внутривенном введении психоактивных веществ (ПАВ) нередко развивается сепсис ангиогенного происхождения. По-видимому, имеется определенная взаимосвязь между уменьшением случаев сепсиса и коэффициентом смертности от передозировок ПАВ, который в 2019 г. снизился на 43% (0,3‰) по сравнению с 2018 г. (0,6‰). В структуре смертности доля передозировок ПАВ составила 0,8%.

Выявлен рост коэффициента смертности среди больных ВИЧ-инфекцией от внешних причин в 2019 г., который составил 0,16‰, что было больше на 9,6% в сравнении с показателем 2018 г. (0,15‰). В структуре смертности удельный вес его составил 0,3%. Доля других причин в структуре смертности составила 8,1%, при этом наблюдался их рост на 31,5 % в 2019 г. (0,3‰) в сравнении с 2018 г. (0,2‰).

Важно отметить, что в структуре смертности у ВИЧ-инфицированных пациентов в 2019 г. отмечается уменьшение на 22,6% числа отравлений (0,6‰), на 38,3% травм (1,2‰) и на 41% суицидов (1,4‰) в сравнении с 2018 г. (2,3‰). Выявленная динамика в сторону уменьшения указанных причин смертности больных ВИЧ-инфекцией

свидетельствует об оказании им социально-психологической помощи и постепенной социальной адаптации [1,4]. В то же время выявлено увеличение на 26,4% несчастных случаев (0,8‰) по сравнению с 2018 г. (0,6‰).

Заслуживает особого внимания и то, что удельный вес неустановленных случаев в структуре смертности в 2019 г. остается высоким (8,1%) и происходит их рост на 3,7% при коэффициенте смертности 3,9‰ по сравнению с показателем 2018 г. (4,0‰) и 2017 г., что требует формирования приверженности диспансеризации, своевременного комплексного обследования и АРВТ больных ВИЧ-инфекцией.

Следует отметить, что регистрация случаев смертности от ВИЧ-инфекции или других причин не всегда проводится корректно, что приводит к росту количества неустановленных случаев. Подобная ситуация особенно актуальна при наступлении смерти ВИЧ-инфицированных от заболеваний, которые могут рассматриваться и как самостоятельные нозологические формы: туберкулез, другие болезни органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания.

В сложной клинической ситуации сотрудникам РЦПБ со СПИДом и ИЗ рекомендуется дать оценку показателям иммунного статуса. Принимается во внимание смерть пациента в стадии СПИДа при уровне CD4⁺-лимфоцитов менее 200 кл/мкл или в фазу прогрессирования ВИЧ-инфекции с уровнем CD4⁺-лимфоцитов менее 200-350 кл/мкл. А также учитываются количество РНК вируса в крови и сведения об АРВТ (какие препараты, когда назначены, приверженность и переносимость терапии). Комплексная оценка указанных параметров позволяет регистрировать сложные случаи смерти ВИЧ-инфицированных пациентов в структуре смертности и относить к причинам, связанным с ВИЧ-инфекцией или к другим причинам (табл.3).

В структуре смертности от ВИЧ-инфекции удельный вес умерших, находящихся на АРВТ, в 2019 г. составил 17,9%, что больше в 1,2 раза по сравнению с 2018 г. (14,5%), при этом иммунодефицит с количеством CD4⁺ ниже 200 кл/мкл выявлен в 7,6% случаев, что меньше, чем в 2018 г. (8%), и количество CD4⁺лимфоцитов ниже (200-350 кл/мкл) в 2,4% случаев, что больше в 1,3 раза, чем в 2018 г. (1,8%). Коэффициент смертности больных ВИЧ-инфекцией от СПИДа с АРВТ в 2019 г. составлял 13,4%, что меньше в 1,5 раза в сравнении с 2018 г. (20,4%).

Таблица 3
Анализ структуры смертности ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от состояния иммунограммы (CD4+ – лимфоцитов) и проведения АРВТ

Структура смертности по ВИЧ-инфекции (учитываемые факторы)	Данные 2018 года		Данные 2019 года	
	абсолютные значения	%	абсолютные значения	%
Общее число умерших ВИЧ-инфицированных	1241	100	1144	100
ВИЧ-инфекция:	311	25,0	259	22,6
Наличие АРТ	180	14,5	205	17,9
< 200 CD4+	100	8,0	87	7,6
<200-350 CD4+	23	1,8	28	2,4
СПИД:	345	27,9	192	16,8
наличие АРТ	253	20,4	153	13,4
< 200 CD4+	147	11,7	126	11,0
<200-350 CD4+	44	3,5	7	0,6

Коэффициент смертности при показателях CD4+–лимфоцитов ниже 200 кл/мкл составил 11%, что меньше в 1,1 раза, чем в 2018 г. (11,7%), при показателях CD4+ ниже 200–350 кл/мкл коэффициент смертности – 0,6%, что значительно меньше (в 5,8 раза) в сравнении с 2018 г. (3,5%).

От СПИД-индикаторных заболеваний в 2019 г. умерли 247 пациентов с ВИЧ-инфекцией, удельный вес в структуре смертности составил 21,5% при коэффициенте смертности – 8,1%, при этом наблюдалось его уменьшение на 54,5% по сравнению с показателями 2018 г., что отражает эффективность непрерывной АРВТ пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции.

Заключение

Таким образом, сравнительный анализ показателей смертности ВИЧ-инфицирован-

ных в РБ за 2017–2019 гг. выявил тенденцию к снижению смертности с 12,4 до 11,4 на 100 тыс. населения (7,9%). Уровень летальности от ВИЧ-инфекции снизился с 3,03 до 2,02% (в 1,5 раза). В структуре смертности ВИЧ-инфицированных ведущее место занимает ВИЧ-инфекция, в том числе и СПИД, в динамике их удельный вес снижается от 50,1% (22,2%) в 2017 г. до 39,4% (16,6%) в 2019 г. Доля умерших пациентов от СПИДа на фоне АРВТ в 2019 г. уменьшилась в 1,5 раза. Удельный вес туберкулеза в структуре смертности больных ВИЧ-инфекцией снизился в 2 раза, а удельный вес болезней органов дыхания заметно вырос с 2,1 до 7,9%. Доля смертности от патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы сохраняется стабильно высокой. Уменьшился коэффициент смертности от сепсиса на 22,9% (0,6% в 2019 г. против 0,8% в 2018 г.). Выявлен рост удельного веса онкопатологии в структуре смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией в 1,5 раза (3,7%). Остается высоким удельный вес неустановленных случаев в структуре смертности (8,1%). При выяснении причины смерти ВИЧ-инфицированных лиц необходимо учитывать динамику иммунограммы, вирусную нагрузку и сведения о АРВТ. Изучение динамики различных показателей смертности ВИЧ-инфицированных позволяет оценить эффективность и недостатки проводимых лечебно-профилактических мероприятий и внедрять в клиническую практику новые информативные методы диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции.

Сведения об авторах статьи:

Яппаров Рафаэль Галиевич – главный врач ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, 18. Тел. 8(347)251-11-36. E-mail: UFA.RCPBSPID@doctorr.ru.

Симонов Роман Олегович – врач-инфекционист отдела диспансерного наблюдения ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, 18. E-mail: UFA.RCPBSPID@doctorr.ru, 562654@mail.ru.

Ахтямов Марат Нухович – врач-эпидемиолог ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Кустарная, 18. Тел. 8(347)246-12-81. E-mail: FA.RCPBSPID@doctorr.ru.

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – д.м.н., профессор, зав. курсом ИДПО кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzaeva@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Аглиуллина, С.Т. Современные стратегии профилактики ВИЧ-инфекции (обзор литературы) / С.Т. Аглиуллина, Г.Р. Хасанова // Acta Biomedica Scientifica, 2018. – Т.3, №1. – С. 26-33. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-strategii-profilaktiki-vich-infektsii-obzor-literatury>.
- Покровский, В.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность жизни / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // Демографическое обозрение. – 2017. – Т.4, № 1. – С.65-82.
- Латыпов, А.Б. Анализ показателей смертности ВИЧ-инфицированных в Республике Башкортостан в 2013–2017 гг. / А.Б. Латыпов, Д.А. Валишин // Инфекционные болезни. – 2018. – Т.16, № 3. – С.26-30.
- Покровский, В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией, 2016 / В.В. Покровский О.Г. Юрин, А.В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2016. – № 6. – Приложение.
- Югай, О.Ю. Особенности регистрации летальных случаев у пациентов с ВИЧ-инфекцией // О.Ю. Югай, Л.Ю. Кытманова // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т.2, №3(4). – С.83-85.
- Здоровье населения и деятельность медицинских организаций в Республике Башкортостан в 2018 году / Министерство здравоохранения РБ, Медицинский информационно-аналитический центр, Уфа, 2019. – 265 с.
- Савоненкова, Л.Н. Летальность больных туберкулезом в условиях эпидемии ВИЧ-инфекции / Л.Н. Савоненкова, С.В. Анисимова, Ю.Д. Сидорова [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2018. – № 3. – С.94-100.

REFERENCES

1. Agliullina S.T. Sovremennyye strategii profilaktiki VICH-infekcii (obzor literatury) / S.T. Agliullina, G.R. Xasanova // Acta Biomedica Scientifica, 2018. - T.3. - № 1. - S.26-33 Rezhim dostupa: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-strategii-profilaktiki-vich-infektsii-obzor-literatury>. (In Russ).
2. Pokrovskij V.V. VICH/SPID sokrashhaet chislo rossiyan i prodolzhitel'nost' zhizni /V.V. Pokrovskij, N.N.Ladnaya, A.V. Pokrovskaya// Demograficheskoe obozrenie, 2017. - T.4.- № 1. - S.65-82. (In Russ).
3. Laty`pov A.B. Analiz pokazatelej smertnosti VICH–inficirovanny`x v Respublike Bashkortostan v 2013–2017 gg. / A.B. Laty`pov, D.A. Valishin // Infekcionny`e bolezni. – 2018. – T.16, № 3. – S.26-30. (In Russ).
4. Pokrovskij V.V. Protokoly` dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bol`ny`x VICH-infekciej, 2016 / V.V. Pokrovskij O.G. Yurin, A.V. Kravchenko [i dr.] // E`pidemiologiya i infekcionny`e bolezni. Aktual'ny`e voprosy`. – 2016. - № 6. – Prilozhenie. (In Russ).
5. Yugaj O.Yu. Osobennosti registracii letal'ny`x sluchaev u pacientov s VICH-infekciej// O.Yu. Yugaj, L.Yu. Ky`tmanova // Vestnik Soveta molody`x ucheny`x i specialistov Chelyabinskoy oblasti. - 2016. - T.2. - № 3(4). - S.83-85. (In Russ).
6. Zdorov'e naseleniya i deyatel'nost' medicinskix organizacij v Respublike Bashkortostan v 2018 godu/ Ministerstvo zdravooxraneniya RB, Medicinskij informacionno-analiticheskij centr, Ufa, 2019. - 265 s. (In Russ).
7. Savonenkova L.N. Letal'nost' bol`ny`x tuberkulezom v usloviyax e`pidemii VICH-infekcii / L.N. Savonenkova, S.V. Anisimova, Yu.D. Sidorova [i dr.]//Ul`yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal. - 2018. - № 3. - S.94-100. (In Russ).

УДК 616.98:178.828.6: 612.017.1-056.43

© Коллектив авторов, 2020

Д.Н. Хасанов¹, З.И. Ахмеджанова², Д.М. Урунова³,
Д.А. Каримов⁴, А.Н. Хасанова⁵, Г.Т. Гатиятуллина⁶, Г.М. Хасанова¹
**ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, г. Ташкент, Узбекистан

³Институт усовершенствования врачей МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

⁴Ташкентская медицинская академия МЗ РУз, г. Ташкент, Узбекистан

⁵ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №13», г. Уфа

⁶ГБУЗ «Республиканский клинический перинатальный центр» МЗ РБ, г. Уфа

Цель: определить побочные эффекты антиретровирусной терапии в зависимости от схемы лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы. Под наблюдением находились 173 пациента, состоящих на учете в Центрах по борьбе со СПИДом в городах Ташкенте и Уфе и в Республиканском клиническом перинатальном центре в г. Уфе. Из них 82 (47,4%) пациента мужского пола и 91 (52,6%) женского пола. Количество пациентов в возрасте от 8 до 14 лет составило 69 (39,9%) (39 мальчиков и 30 девочек); от 15 до 17 лет – 84 (48,5%) (43 мальчика и 41 девочка) и 20 (11,6%) беременных женщин в возрасте от 18 до 30 лет. Проведены исследования побочных эффектов при шести различных схемах антиретровирусной терапии (АРВТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Результаты. Выявлены гастроэнтерологические, неврологические, аллергические, гематологические побочные эффекты при шести различных схемах АРВТ. Проведенное исследование выявило, что наибольшее количество гастроинтестинальных побочных эффектов было обнаружено при применении ABC+3TC+LPV/r (87%). Психоневрологические побочные эффекты в наибольшей степени определялись при применении AZT+3TC+EFV (52,8%), аллергические побочные эффекты – при применении ABC+3TC+NVP (27,3%). Побочные эффекты в виде анемии в наибольшей степени обнаружались при применении AZT+3TC+NVP (25%).

Заключение. Проведенное исследование показало, что необходимо персонализировано подходить к каждому пациенту при назначении антиретровирусной терапии, учитывая клиническое состояние, сопутствующие заболевания и возможные побочные эффекты от применяемой схемы АРВТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, антиретровирусная терапия, побочные эффекты.

D.N. Khasanov, Z.I. Akhmedzhanova, D.M. Urunova,
D.A. Karimov, A.N. Khasanova, G.T. Gatiyatullina, G.M. Khasanova
**ADVERSE EFFECTS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY DEPENDING
ON THE TREATMENT SCHEME OF PATIENTS WITH HIV INFECTION**

Objective. To determine the side effects of the antiretroviral therapy, depending on the treatment scheme of patients with HIV infection.

Material and methods. 173 patients were under observation, registered at the AIDS Centers in the cities of Tashkent and Ufa and at the Republican Clinical Perinatal Center in the city of Ufa. Of these, 82 (47.4%) were male patients and 91 (52.6%) were female. The number of patients from 8 to 14 years old was 69 (39.9%) (39 boys and 30 girls); from 15 to 17 years old - 84 (48.5%) (43 boys and 41 girls), respectively; and from 18 to 30 years old - 20 pregnant women (11.6%). Side-effect studies have been conducted with six different antiretroviral therapy regimens in HIV-infected patients.

Results. Gastroenterological, neurological, allergic, hematological side effects were revealed with six different ARVT regimens. The study found that the greatest number of gastrointestinal side effects was found with the use of ABC + 3TC + LPV / r (87%). Psycho-neurological side effects were most pronounced with AZT + 3TC + EFV (52.8%), allergic side effects - when using ABC + 3TC + NVP (27.3%). Side effects in the form of anemia were most pronounced with AZT + 3TC + NVP (25%).

Conclusion. The study showed that it is necessary to approach each patient in a personalized manner at the time of prescribing antiretroviral therapy, taking into account the clinical condition, comorbidities, comorbid conditions of the patient and possible side effects of the applied ARVT regimen.

Key words: HIV infection, antiretroviral therapy, side effects.

На течение ВИЧ-инфекции влияет большое количество различных факторов: особенности генотипа пациента, влияющие на реализацию иммунного ответа, вирулентность возбудителя, условия жизни, возраст, взаимоотношение с окружающими, особенности характера [1]. Оценка совокупности клинической картины, лабораторных параметров и всех перечисленных факторов определяет индивидуальный прогноз развития заболевания у конкретного пациента [2]. Внедрение в клиническую практику антиретровирусной терапии (АРВТ) [3] способствовало замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции, снижению летальных исходов от СПИДа и продлению жизни пациентов [4,5,6,7]. Однако наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией, получающими АРВТ, показало, что у некоторых больных появляются побочные эффекты после начала специфической терапии, снижающие качество жизни и способствующие необходимости дополнительной медикаментозной терапии.

Цель работы: определить побочные эффекты (ПЭ) антиретровирусной терапии в зависимости от схемы лечения больных ВИЧ-инфекцией.

Материал и методы

Все стадии исследования соответствуют законодательству России и Узбекистана, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Данное исследование одобрено экспертными советами по биомедицинской этике по клиническим дисциплинам Башкирского государственного медицинского университета и Института иммунологии и геномики человека АН РУз. От всех лиц, ставших объектами исследований, получено информированное согласие. Математико-статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 8.0. Под наблюдением находились 173 пациента с ВИЧ-инфекцией с подтвержденным клинически и лабораторно диагнозом, состоящих на учете в Центрах по борьбе со СПИДом в городах Ташкенте и Уфе и в Республиканском клиническом перинатальном центре в г. Уфе. Из них 82 (47,4%) пациента мужского пола и 91 (52,6%) женского пола. Количество пациентов в возрасте от 8 до 14 лет составило 69 (39,9%) (39 мальчиков и 30 девочек); от 15 до 17 лет – 84 (48,5%) (43 мальчика и 41 девочка)

в возрасте от 18 до 30 лет соответственно и 20 (11,6%) беременных женщин.

Пациенты принимали одну из следующих семи схем АРВТ как минимум в течение 6 месяцев:

1. AZT+3TC+EFV (зидовудин+ламивудин+эфавиренз);
2. ABC+3TC+LPV/r (абакавир+ламивудин+лопинавир/ритонавир);
3. ABC+3TC+NVP (абакавир+ламивудин+невирапин);
4. TDF+3TC+EFV (тенофовир+ламивудин+эфавиренц);
5. ABC+3TC+EFV (абакавир+ламивудин+эфавиренц);
6. AZT+3TC+NVP (ретровир+ламивудин+невирапин);
7. TDF+3TC+LPV/r (тенофовир+ламивудин+лопинавир/ритонавир).

Результаты и обсуждение

Большая часть пациентов – 42,77% (n=74) – получали схему AZT+3TC+EFV. 17,91% (31 пациент) принимали комбинацию ABC+3TC+LPV/r. 11,56% (20 пациентов) – TDF + 3TC + LPV/r. 8,67% (15 пациентов) – ABC+3TC+EFV. 6,95% (12 пациентов) принимали AZT+3TC+NVP. 6,36% (11 пациентов) получали высокоактивную антиретровирусную терапию в виде ABC+3TC+NVP. 5,78% (10 пациентов) принимали TDF+3TC+EFV (см. рисунок).

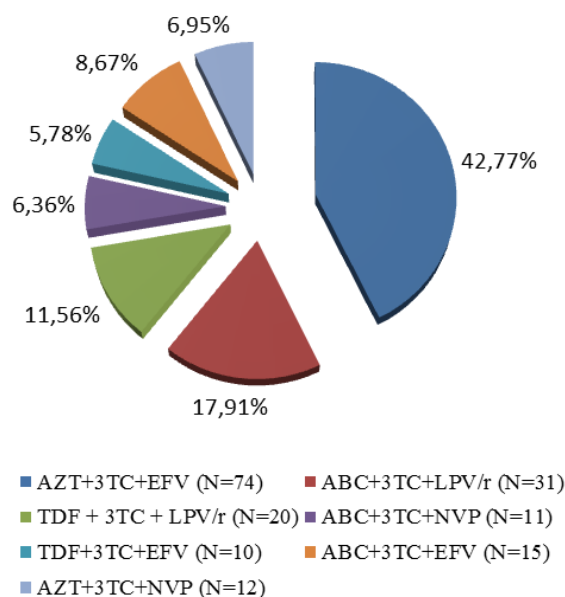


Рис. Распределение пациентов в зависимости от схемы АРВТ

У большинства пациентов (82,35%) выявлены побочные эффекты

(ПЭ) от проводимой АРВ-терапии. В 17,65% случаев побочные эффекты не определялись.

Из 74 больных, которые принимали схему АРВТ AZT+3ТС+EFV, в 82,4% случаев выявлялись различные побочные эффекты от проводимой АРВ-терапии, 3 из которых были с тяжелой степенью анемии (гемоглобин – меньше 60 г/л). В 17,6% случаев побочных эффектов при данной схеме не определялось.

В группе лиц, принимавших комбинацию АРВТ: ABC+3ТС+LPV/г, в 71% случаев наблюдались ПЭ в виде тошноты, рвоты и диареи, 9 (29%) пациентов из данной группы не имели ПЭ. У одного пациента наблюдались тяжелые гастроинтестинальные нарушения, не купирующиеся стандартными методами лечения.

У 14 (70%) пациентов, принимавших схему TDF+3ТС+LPV/г, отметили появление тошноты и рвоты, у 6 (30%) пациентов не наблюдались побочные эффекты.

Среди пациентов, принимавших схему ABC+3ТС+NVP, лишь один пациент не по-

чувствовал каких-либо побочных эффектов, у остальных 10 пациентов (90,9%) ПЭ отметились в виде многоформной эритемы, сыпи, тошноты, болей в животе.

У пациентов, принимавших комбинацию TDF+3ТС+EFV, 8 (80,0%) человек жаловались на зуд кожи и сыпь. У 2-х (20,0%) пациентов, принимавших данную схему, ПЭ не отмечалось.

У пациентов, которые получали сочетание препаратов ABC+3ТС+EFV, побочные эффекты проявлялись головокружением в 33,3% случаев, тошнотой в 26,6%, анемией в 13,3%, – болями в животе в 6,7%, диареей и потерей аппетита – 6,7% случаев.

Среди 12 пациентов, принимавшие AZT+3ТС+NVP, большая часть (83,33%) отметили различные побочные реакции, которые проявились в 25% случаев тошнотой и анемией, в 16,6% – сыпью и головокружением, в 8,3% – диареей, рвотой, потерей аппетита, сонливостью днем, нарушением ночного сна. В одном случае была тяжелая аллергическая реакция – синдром Стивенса–Джонсона (табл. 1).

Таблица 1

Побочные эффекты	Схемы АРВТ						
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я
Тошнота, %	39,7	38,7	27,3	10	26,6	25	50
Диарея, %	9,5	16,1	9,1	10	6,7	8,3	20
Боли в животе, %	10,8	16,1	9,1	0	6,7	0	3
Потеря аппетита, %	4,5	6,5	9,1	10	6,7	8,3	7
Рвота, %	5,4	9,6	0	10	0	8,3	0
Головокружение, %	31,1	19,4	18,2	30	33,3	16,6	0
Нарушение сна, %	8,1	16,1	18,2	20	9	8,3	0
Депрессия, %	4,1	3,2	0	0	6,7	0	0
Сонливость, %	9,5	9,7	9,1	10	0	8,3	5
Сыпь, %	5,4	3,2	18,2	0	6,6	16,6	0
Зуд, %	2,7	3,2	9,1	0	0	8,3	10
Анемия, %	20,3	12,9	9,1	0	13,3	25	0

Нежелательные эффекты от приема АРВТ в одинаковой степени встречались у мужчин и женщин.

Проведенное исследование выявило возникновение различных побочных эффектов при всех 7-ми схемах АРВТ (табл. 2):

1. AZT+3ТС+EFV;
2. ABC+3ТС+LPV/г;
3. ABC+3ТС+NVP;
4. TDF+3ТС+EFV;
5. ABC+3ТС+EFV;
6. AZT+3ТС+NVP.
7. TDF + 3ТС + LPV/г

Таблица 2

Схемы АРВТ	Процентное содержание побочных эффектов			
	Гастроинтестинальные	Психо-неврологические	Аллергические	Анемия
AZT+3ТС+EFV	69,9	52,8	8,1	20,3
ABC+3ТС+LPV/г	87	48,4	6,4	12,9
ABC+3ТС+NVP	54,6	45,5	27,3	9,1
TDF+3ТС+EFV	40	60	0	0
ABC+3ТС+EFV	46,7	49	6,6	13,3
AZT+3ТС+NVP	49,9	33,2	24,9	25
TDF + 3ТС + LPV/г	80	5	10	0

Антиретровирусная терапия вызывает различные побочные эффекты в зависимости от применяемых схем терапии. Наименьшее

количество ПЭ проявилось при применении 4-й и 7-й схем: TDF+3ТС+EFV и TDF+3ТС+LPV/г. Наибольшее количество ПЭ

выявлено при применении ABC+3TC+LPV/г. Следующей схемой по возникновению ПЭ была AZT+3TC+EFV. При применении схемы ABC+3TC+NVP ПЭ выявлялись в 136,5% случаев. Четвертая по количеству выявленных ПЭ была 6-я схема – AZT+3TC+NVP. При применении 5-й схемы ABC+3TC+EFV ПЭ наблюдались в 115,6% случаев (табл. 2).

Заключение

Проведенное исследование выявило, что комбинации АРВТ дают побочные эффекты с различными проявлениями в зависимости от применяемой схемы.

1. Наибольшее количество (87%) гастроинтестинальных ПЭ было обнаружено при применении ABC+3TC+LPV/г.

2. Психоневрологические ПЭ в наибольшей степени (52,8%) определились при применении AZT+3TC+EFV.

3. Аллергические ПЭ в наибольшем количестве (27,3%) выявились при применении ABC+3TC+NVP.

4. Побочные эффекты в виде анемии в наибольшей степени (25%) обнаружили при применении AZT+3TC+NVP.

5. Наименьшее количество ПЭ проявилось при применении схем TDF+3TC+EFV и TDF+3TC+LPV/г.

Таким образом, при назначении антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированному пациенту необходимо учитывать клиническое состояние, сопутствующие заболевания, а также возможные ПЭ АРВТ в зависимости от схемы назначения терапии.

Информация о финансировании

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», получившего финансовую поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (РФФИ).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Хасанов Динар Наилевич – обучающийся ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.

Ахмеджанова Зулфия Исмаиловна – д.м.н., с.н.с. лаборатории физиологии Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Адрес: Узбекистан, г. Ташкент, 100102, ул. Я. Гулямова, 74. E-mail: doc.zulfiya@mail.ru.

Урунова Дилбар Махмудовна – к.м.н., ассистент курса «Проблемы ВИЧ инфекции» Ташкентского института усовершенствования врачей МЗ РУз. Адрес: Узбекистан, 100007, г. Ташкент, ул. Паркентская, 51. E-mail: d.urunova@yandex.com.

Каримов Дониёр Алишеревич – соискатель Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Адрес: 100060, Узбекистан, г. Ташкент, ул. Я. Гулямова, 74. E-mail: dani_karimov@list.ru.

Хасанова Алия Наилевна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ГКБ №13 МЗ РБ. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: alkh.non@gmail.com.

Гатиятуллина Гузель Тагировна – врач акушер-гинеколог родового отделения Республиканского клинического перинатального центра Минздрава РБ. Адрес: 450092, г. Уфа, ул. Батырская, 41. E-mail: 7guze7@mail.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. E-mail: guzel.kh.mir@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залялиева, М.В. Значение иммунологических и генетических факторов в развитии ВИЧ-инфекции в Узбекистане / М.В. Залялиева [и др.] // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2010. – №5. – С.18-20.
2. Спирина, М.А. Патогенетические аспекты нейрокогнитивных расстройств у ВИЧ-инфицированных пациентов (обзорная статья) / М.А. Спирина, М.Г. Ласеева, Ю.А. Лыскова // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2017. – № 2 (19). – С.56-62.
3. Кравченко, А.В. Современные схемы антиретровирусной терапии / А.В. Кравченко // Медицинский совет. – 2016. – № 17. – С.84-89.
4. Эффективность и безопасность схемы терапии, включающей ралтегравир и комбинированный препарат с фиксированными дозами ламивудина и абакавира, у пациентов с туберкулезом и вич-инфекцией, получавших рифабутин / А.В. Кравченко [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86. – №11. – С.34-41.
5. Bennett, DE The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance / Bennett DE [et al.] // Antivir Ther. – 2008. – V.13. – № 12. – P: 1-13.
6. Sayles, JN The association of stigma with self-reported access to medical care and antiretroviral therapy adherence in persons living with HIV/AIDS / Sayles JN [et al.] // J Gen Intern Med. – 2009. – V.24. – №10. – P: 1101-8.
7. Giannattasio A The changing pattern of adherence to antiretroviral therapy assessed at two time points, 12 months apart, in a cohort of HIV-infected children / Giannattasio A [et al.] // A Expert Opin Pharmacother. – 2009. – Dec; 10(17). – P: 2773-8.

REFERENCES

1. Zalyalieva, M.V. Znachenie immunologicheskikh i geneticheskikh faktorov v razvitiy VICH-infekcii v Uzbekistane / M.V. Zalyalieva [i dr.] // Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny. -2010.-№ 5.-S.18-20. [In Russ.].
2. Spirina, M.A. Patogeneticheskie aspekty neirokognitivnyh rasstrojstv u VICH-inficirovannyh pacientov (Obzornaya stat'ya) / M.A. Spirina, M.G. Laseeva, YU.A. Lyskova // Vestnik Sovet amolodyh uchyonyh i specialistov Chelyabinskoy oblasti. -2017.-№ 2 (19).- S.56-62. [In Russ.].
3. Kravchenko, A.V. Sovremennyye skhemy antiretrovirusnoy terapii / A.V. Kravchenko // Medicinskij sovet. -2016.- № 17. -S.84-89. [In Russ.].
4. Effektivnost' ibezopasnost' skhemy terapii, vlyuchayushchej raltegravir i kombinirovannyj preparat s fiksirovannymi dozami lamivudina i abakavira, u pacientov s tuberkulezom i vich-infekciej, poluchavshih rifabutin / A.V. Kravchenko [i dr.] // Terapevticheskij arhiv. -2014.-T. 86.-№ 11.- S.34-41.[In Russ.].

5. Bennett DE, Bertagnolio S, Sutherland D, Gilks CF. The World Health Organization's global strategy for prevention and assessment of HIV drug resistance. *AntivirTher.* 2008;13; Suppl 2: 1- 13.
6. Sayles JN, Wong MD, Kinsler JJ, Martins D, Cunningham WE. The association of stigma with self-reported access to medical care and antiretroviral therapy adherence in persons living with HIV/AIDS. *J Gen Intern Med.* 2009. Oct;24(10):1101-8.
7. Giannattasio A, Albano F, Giacomet V, Guarino A. The changing pattern of adherence to antiretroviral therapy assessed at two time points, 12 months apart, in a cohort of HIV-infected children. *Expert OpinPharmacother.* 2009. Dec;10(17):2773-8.

УДК 575.174.015.3

© Коллектив авторов, 2020

В.В. Эрдман¹, Т.Р. Насибуллин¹, И.А. Туктарова¹, С.Р. Казанцева²,
А.З. Матуа³, О.Е. Мустафина¹, А.В. Полоников⁴, Т.В. Викторова²

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОЛИМОРФНОГО МАРКЕРА RS1131341 ГЕНА NQO1 В ПОПУЛЯЦИЯХ ИЗ РАЗНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ РЕГИОНОВ

¹Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

³Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии
и терапии Академии наук Абхазии, г. Сухум

⁴ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Курск

С целью исследования роли генов ферментов метаболизма свободных радикалов и токсичных веществ в формировании адаптационного фона, степени восприимчивости к чужеродным агентам и устойчивости к инфекционным заболеваниям проведен сравнительный анализ аллельного состояния гена *NQO1* по полиморфному маркеру rs1131341 в популяциях из разных экологических регионов. Исследовано 2713 человек, принадлежащих к этническим группам русских (n=490), башкир (n=492), татар (n=1529) и абхазов (n=202). Аллельные варианты гена *NQO1* идентифицированы методом ПЦР-ПДРФ. Популяционная гетерогенность анализировалась в программе Arlequin (V. 3.0). Среди четырех этнических групп самый высокий уровень гетерогенности выявлен между группами лиц, проживающих в разных экологических условиях, – абхазами и жителями Республики Башкортостан (P<0,05). Этническая группа абхазов также существенно отличается от представителей других популяций мира (P<0,05). Схожий характер в распространении частот генотипов показали этнические группы татар, башкир и жителей Восточной Азии (P=1).

Ключевые слова: экологическая адаптация, этническая группа, свободные радикалы, метаболизм ксенобиотиков, ген *NQO1*, генетический полиморфизм.

V.V. Erdman, T.R. Nasibullin, I.A. Tuktarova, S.R. Kazantseva,
A.Z. Matua, O.E. Mustafina, A.V. Polonikov, T.V. Viktorova

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE POLYMORPHIC MARKER RS1131341 OF THE NQO1 GENE IN POPULATIONS FROM DIFFERENT ECOLOGICAL REGIONS

In order to study the role of the genes of the enzymes of free radical and toxic compounds metabolism in the development of the adaptive background, the susceptibility to extraneous agents and the resistance to infectious diseases, we carried out a comparative analysis of the allelic distribution in the *NQO1* gene of rs1131341 polymorphic marker in populations from different ecological regions. We studied 2713 people belonging to ethnic groups of Russians (n=490), Bashkirs (n=492), Tatars (n=1529) and Abkhazians (n=202). Allelic variants of the *NQO1* gene were identified by PCR-RFLP. Population heterogeneity was analyzed using the Arlequin program (V. 3.0). Among the four ethnic groups, the highest level of heterogeneity was found between groups of people living in different environmental conditions - Abkhazians and residents of the Republic of Bashkortostan (P<0.05). Abkhazians also differ significantly from individuals from other world populations (P<0.05). The ethnic groups of Tatars, Bashkirs, and residents of East Asia showed a similar character of genotypes frequencies distribution (P=1).

Key words: ecological adaptation, ethnic group, free radical, xenobiotic metabolism, *NQO1* gene, genetic polymorphism.

Способность организма противостоять инфекционным заболеваниям во многом зависит от степени его адаптационной устойчивости. В адаптации организма к воздействию разнообразных экзо- и эндогенных факторов активное участие принимает система ферментов, метаболизирующих токсичные продукты обмена веществ. В первую очередь речь идет о системе метаболизма активных форм кислорода (АФК), которые постоянно образуются в процессе дыхания. Поддержание внутриклеточного баланса АФК имеет решающее значение для жизнедеятельности клетки. Они

являются триггерами при запуске неспецифических защитных реакций в иммунном и воспалительном ответе организма, в частности при попадании чужеродных агентов (вирусов, бактерий) [1]. Кроме того, в ответе организма на токсичные вещества главное место занимает система метаболизма ксенобиотиков [2]. Изначально она отвечала за элиминацию из организма побочных продуктов обмена веществ, образующихся в нормальных физиологических условиях. И только с появлением техногенных факторов окружающей среды данная система взяла на себя роль борьбы с

ксенобиотиками, поступающими в организм из окружающей среды.

Эффективность работы ферментов системы детоксикации во многом определяется структурной особенностью кодирующих их генов, поскольку мутации в ДНК приводят к изменению структуры и, соответственно, характера функционирования белковых продуктов [3]. В связи с этим актуальным медико-генетическим направлением является выявление маркеров «генетической устойчивости» к развитию инфекционных заболеваний [4].

Общепризнано влияние этнической принадлежности на специфику функционирования тех или иных ферментов, а следовательно, и на спектр распространения определенных аллелей, ассоциированных с фенотипическими признаками, в частности с развитием конкретных патологий [5]. Таким образом, изучение полиморфных локусов генов ферментов метаболизма АФК и токсичных веществ у лиц, принадлежащих к разным этническим группам, является актуальной задачей для определения ДНК-маркеров инфекционных заболеваний.

Одним из участников системы метаболизма АФК и ксенобиотиков является НАД(Ф)Н-хиноноксидоредуктаза-1 (NAD(P)H quinone oxidoreductase-1 – NQO1), относящийся к классу оксидоредуктаз. Фермент восстанавливает нестабильную и реакционно активную молекулу семихинона до стабильного гидрохинона. Экспрессия гена NQO1 индуцируется в условиях окислительного стресса: содержащиеся в атмосферном смоге полициклические ароматические углеводороды запускают действие транскрипционных факторов (ТФ), участвующих в метаболизме ксенобиотиков [6]. Кроме того, активация NQO1 сопровождается индукцией ТФ Nrf2, который способен блокировать продукцию иммуноглобулина Е (IgE) в В-лимфоцитах [7], задействованного в воспалительной реакции при инфекционных заболеваниях [8].

Полиморфный маркер rs1131341 гена NQO1 обусловлен транзицией 465С>Т в 4-м экзоне, приводящей к замене аргинина на триптофан (139R>W). Было показано снижение активности фермента у носителей аллеля NQO1*Т [9]. Согласно базе данных The Ensembl Project (<http://grch37.ensembl.org/index.html>), характер распространения аллелей гена NQO1 по полиморфному маркеру rs1131341 в популяциях разных народов мира варьирует.

Цель исследования заключалась в сравнительном анализе аллельного состояния гена NQO1 по полиморфному маркеру rs1131341 в популяциях из разных экологических регионов.

Материал и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения медико-биологических исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Вся выборка сформирована из лиц, физически сохранных по сердечно-сосудистой и нервной системе. Она включила 2713 человек в возрасте от 1 года до 112 лет и принадлежащих к этническим группам русских (n=490), башкир (n=492), татар (n=1529) и абхазов (n=202). Исследованные лица были отнесены к определенному этносу в соответствии с анкетными данными, включающими сведения об этнической принадлежности предков в трех поколениях.

Забор крови (8 мл периферической венозной крови из локтевой вены) осуществляли в пробирки с глюцициром. ДНК выделяли методом фенольно-хлороформной экстракции. Аллельные варианты полиморфного сайта 465С>Т гена NQO1 определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей обработкой ампликонов эндонуклеазой рестрикции MspI. Условия проведения эксперимента и олигонуклеотидные последовательности подобраны с помощью приложения PrimerSelect 5.05 из пакета программы DNASTar Inc. Фрагменты ДНК электрофоретически разделяли в 7% полиакриламидном геле, окрашивали в 1% растворе этидия бромистого и визуализировали в ультрафиолетовом свете на гель-документирующей системе Mega-Bioprint 1100 (Vilber Lourmat, Франция).

Соответствие наблюдаемых частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга и анализ популяционной гетерогенности тестировали в программе Arlequin (V. 3.0).

Результаты и обсуждение

В этнических группах лиц, проживающих в разных экологических условиях, охарактеризовано аллельное состояние гена NQO1 по полиморфному маркеру rs1131341. Во всех исследованных группах наблюдаемое распределение частот генотипов соответствует теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга ($P > 0,05$), (табл. 1). Результаты этнической гетерогенности анализируемых групп приведены в табл. 2.

Таблица 1
Распределение частот аллелей и генотипов по полиморфному локусу rs1131341 гена NQO1 в четырех этнических группах

Этническая группа	N	Аллель		Генотип			PHWE
		С	Т	СС	СТ	ТТ	
Русские	490	96,04	3,96	92,07	7,93	0,00	0,954
Башкиры	492	96,81	3,19	93,61	6,39	0,00	0,947
Татары	1529	97,39	2,61	94,78	5,22	0,00	0,950
Абхазы	202	92,59	7,41	85,19	14,81	0,00	0,955

Примечание. N – объем выборки; p – частота аллеля (генотипа, %), PHWE – уровень статистической значимости соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов закону распределения Харди–Вайнберга.

Таблица 2

Анализ гетерогенности популяций по частотам rs1131341 гена NQO1

Этническая группа	P(χ^2)			
	Русские	Башкиры	Татары	Абхазы
Русские	–	0,449	0,073	0,03
Башкиры	0,049	–	0,385	0,005
Татары	0,004	1,000	–	0,0003
Абхазы	0,196	0,005	0,002	–

Примечание. P(χ^2) – показатели гетерогенности этнических групп по распределению частот аллелей (размещенные над диагональю) и генотипов (размещенные под диагональю).

По распределению частот генотипов исследуемого полиморфного локуса этническая группа русских отличается от группы татар (P=0,004) и башкир (P=0,049); группа башкир также отличается от абхазов (P=0,005). По спектру распространения аллелей в гене NQO1 по полиморфному маркеру rs1131341 этническая группа абхазов проявила наибольшую степень гетерогенности по сравнению с остальными изученными выборками – русскими (P=0,03), татарами (P=0,005) и башкирами (P=0,0003).

Найденные отличия популяции русских от популяций татар и башкир в распределении частот генотипов могут свидетельствовать об участии генов метаболизма свободных радикалов и токсичных соединений в генетической адаптации и формировании фенотипических особенностей этнических групп европеоидов и монголоидов. И хотя изучаемые группы русских, татар и башкир проживают на одной территории, по-видимому, выявленные различия являются результатом древних эволюционно-адаптивных процессов, приводящих к приспособлению генома к экологическим и социальным факторам, таким как, например, характер пищевого поведения, культурные традиции и образ жизни.

Проведен анализ гетерогенности этнических групп, проживающих в разных экологических условиях, – абхазами, с одной стороны, и жителями Республики Башкортостан, с другой. Кроме того, изучаемые нами этнические группы русских, башкир, татар и абхазов сопоставлены с некоторыми этническими группами других регионов планеты. Аллельный и генотипический профили по анализируемому ДНК-маркеру гена NQO1 в популяциях народов мира, а также сравнительный анализ их гетерогенности с изучаемыми нами этническими группа-

ми, населяющими территории Республики Башкортостан и Абхазии, отображены в табл. 3.

В целом этнические группы русских, татар и башкир по распределению частот генотипов изученного полиморфного локуса больше всего схожи с представителями европейских популяций. Группа абхазов проявила существенную гетерогенность по отношению ко всем проанализированным популяциям. Характер генетического профиля по полиморфному маркеру rs1131341 гена NQO1 оказался схож у представителей этнической группы татар, башкир и жителей Восточной Азии (P=1).

Гетерогенность популяций, проживающих в разных географических, климатических условиях, свидетельствует о важной роли триггеров внешней среды в формировании генетического профиля. Гены ферментов метаболизма свободных радикалов и токсичных соединений формируют внутриклеточный адаптационный фон, в котором важное место занимают процессы, участвующие в поддержании определенного уровня АФК. В абхазской популяции наблюдается высокая частота аллеля *Т полиморфного маркера rs1131341 гена NQO1. Данный аллель достаточно редко встречается в европейских популяциях и больше распространен среди коренного населения Южной Азии. Он ассоциирован с пониженной активностью фермента, приводящей, в частности, к повышению концентрации активного хинона. Показано, что хинон и его производные участвуют в противомикробных защитных механизмах организма [10]. Таким образом, полученные нами результаты могут свидетельствовать о генетической адаптации к условиям повышенного риска инфекций, характерного для южных регионов планеты, к которым можно отнести и Абхазию.

Анализ гетерогенности этнических групп русских, татар, башкир, абхазов с некоторыми популяциями мира по частотам генотипов полиморфного маркера rs1131341 гена NQO1

Географический регион	Популяция	N	Аллель	Генотип	Русские	Татары	Башкиры	Абхазы
			С/Т	СС/СТ/ТТ				
			n р		P(χ^2) _r			
Европа	Финны (FIN)	99	196/298,99/1,01	97/2/097,98/2,02/0	0,006	0,509	0,473	P<0,001
	Британцы (GBR)	91	176/696,7/3,3	85/6/093,41/6,59/0	0,302	0,369	0,540	0,038
	Испанцы (IBS)	107	207/796,73/3,27	100/7/093,46/6,54/0	0,254	0,419	0,548	0,038
	Итальянцы (TSI)	107	209/597,66/2,34	102/5/095,33/4,67/0	0,070	0,768	1	0,008
Южная Азия	Бенгальцы (BEB)	86	165/795,93/4,07	79/7/091,86/8,14/0	0,532	0,150	0,237	0,109
	Гуджаратцы (GIN)	103	195/1194,66/5,34	93/9/190,29/8,74/0,97	0,293	0,060	0,127	0,124
	Тамилы (STU)	102	194/1095,1/4,9	94/6/292,16/5,88/1,96	0,040	0,075	0,274	0,013
Южная Америка	Колумбийцы (CLM)	94	186/298,94/1,06	92/2/097,87/2,13/0	0,009	0,514	0,472	0,001
	Перуанцы (PEL)	85	168/298,82/1,18	83/2/097,65/2,35/0	0,012	0,728	0,702	0,002
Восточная Азия	Южные ханьцы (CHB)	105	202/498,06/1,94	99/4/096,12/3,88/0	0,035	1	1	0,003
	Японцы (JPT)	104	204/498,08/1,92	100/4/096,15/3,85/0	0,038	1	1	0,003
	Вьетнамцы (KHV)	99	195/398,48/1,52	96/3/096,97/3,03/0	0,015	1	0,736	0,003
Африка	Нигерийцы (ESN)	99	198/0100/0	99/0/0100/0/0	P<0,001	0,065	0,067	P<0,001
	Гамбийцы (GWD)	113	226/0100/0	113/0/0100/0/0	P<0,001	0,030	0,060	P<0,001
	Кенийцы (LWK)	99	197/199,49/0,51	98/1/098,99/1,01/0	P<0,001	P<0,001	P<0,001	P<0,001

Примечание. Аллели и генотипы представлены в абсолютных (n) и относительных (р, %) числах; N – объем выборки; P(χ^2)_r – показатели гетерогенности этнических групп по распределению частот генотипов.

Выводы

Анализ гетерогенности этнических групп русских, татар и башкир, жителей Республики Башкортостан, представителей коренного населения Абхазии, а также некоторых популяций мира позволил установить схожий спектр частот аллелей и генотипов у русских, татар, башкир и народов Европы. Группа абхазов проявила существенную гетерогенность по отношению ко всем анализируемым популяциям. Популяции татар и башкир оказались наиболее схожими с жителями Восточной Азии.

Работа заняла призовое место в конкурсе научно-исследовательских работ, проводимом в рамках проекта № 20-015-20013 орга-

низации Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные аспекты иммунологии, генетики и инфектологии», получившего поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований» (РФФИ).

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и АНА в рамках научного проекта № 19-54-40007; использовались образцы ДНК из коллекции биологических материалов человека ИБГ УФИЦ РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России (соглашение №007-030164/2); работа проведена на оборудовании ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК» (ИБГ УФИЦ РАН).

Сведения об авторах статьи:

Эрдман Вера Викторовна – к.б.н., старший научный сотрудник Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Тел. 8(347)235-60-88. E-mail: danivera@mail.ru.

Насибуллин Тимур Русланович – к.м.н., старший научный сотрудник Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Тел. 8(347)235-60-88. E-mail: nasibullintr@yandex.ru.

Туктарова Ильсияр Авхатовна – к.м.н., старший научный сотрудник Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Тел. 8(347)235-60-88. E-mail: iltuk@mail.ru.

Казанцева Светлана Римовна – ассистент кафедры биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: smitana1@mail.ru.

Матуа Алиса Зауровна – к.б.н., доцент НИИ ЭПИТ АНА. Адрес: 384900, Абхазия, г. Сухум, гора Трапезия, 66. E-mail: azmatua76@mail.ru.

Мустафина Ольга Евгеньевна – д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики УФИЦ РАН. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 71. Тел. 8(347)235-60-88. E-mail: anmareg@mail.ru.

Полоников Алексей Витальевич – д.м.н., профессор кафедры биологии, медицинской генетики и экологии КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д.3. Тел. 8(347)258-81-47. E-mail: polonikovav@kurskmu.net.

Викторова Татьяна Викторовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)273-58-75. E-mail: t_vict@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Plasma advanced oxidative protein products are associated with anti-oxidative stress pathway genes and malaria in a longitudinal cohort / Zhang G. [et al.] // *Malaria journal*. – 2014. – V. 13. – №1. – P. 134-144.
2. Козовый, Р.В. Частота полиморфных вариантов генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков GSTT1 и GSTM1 у долгожителей Прикарпатья / Р.В. Козовый, С.В. Подольская, Н.Г. Горovenko // *Успехи геронтологии*. – 2013. – Т. 26, №3. – С. 446-450.
3. Хасанова, Г.М. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков с тяжестью течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, Т.В. Викторова // *Сибирский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 92, №1. – С. 32-34.
4. 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.
5. Особенности процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у практически здоровых мужчин / Л.И. Колесникова [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2012. – №3. – С. 134-137.
6. NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms / Ross D. [et al.] // *Chemico-biological interactions*. – 2000. – V. 129. – №. 1-2. – P. 77-97. DOI: 10.1016/s0009-2797(00)00199-x.
7. Wan J., Diaz-Sanchez D. Phase II enzymes induction blocks the enhanced IgE production in B cells by diesel exhaust particles // *The Journal of Immunology*. – 2006. – V. 177. – №. 5. – P. 3477-3483. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3477.
8. Железникова, Г.Ф. Иммуноглобулин E: биологическая роль при инфекционных заболеваниях // *Медицинская иммунология*. – 2002. – Т. 4, № 4-5. – С. 515-534.
9. Association of NAD(P)H:quinine oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a notherm Chinese population / Zhang G. [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2003. – V. 24. – № 5. – P. 905-909.
10. Srijiwangsa P., Na-Bangchang K. Roles of NAD (P) H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) on cancer progression and chemoresistance // *J Clin Exp Oncol*. – 2017. – V. 4. – P. 2. doi: 10.4172/2324-9110.1000192

REFERENCES

1. Plasma advanced oxidative protein products are associated with anti-oxidative stress pathway genes and malaria in a longitudinal cohort / Zhang G. [et al.] // *Malaria journal*. – 2014. – V. 13. – №. 1. – P. 134-144.
2. Kozovy RV, Podolskaya SV, Gorovenko NG, et al. [Frequency of polymorphic gene variants of the second phase of biotransformation of xenobiotics GSTT1 and GSTM1 in long-livers of the Carpathians]. *Uspekh gerontologii*. 2013;26(3):446-450. Russian.
3. Khasanova, G.M. Assotsiatsiya polimorfnykh variantov genov fermentov biotransformatsii ksenobiotikov s tyazhest'yu techeniya gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom / G.M. Khasanova, T.V. Viktorova // *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. - 2010. - T. 92. № 1. - S. 32-34.
4. Khasanova, G.M. Aktual'nye aspekty immunopatogeneza, vitaminno-mikroelementnogo balansa i lecheniya gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. — Moskva, 2012. — 49 s.
5. Osobennosti protsessov perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoi zashchity u prakticheski zdorovykh muzhchin / Kolesnikova L. I. [i dr.] // *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. – 2012. – №. 3. – S. 134-137.
6. NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms / Ross D. [et al.] // *Chemico-biological interactions*. – 2000. – V. 129. – №. 1-2. – P. 77-97. DOI: 10.1016/s0009-2797(00)00199-x
7. Wan J., Diaz-Sanchez D. Phase II enzymes induction blocks the enhanced IgE production in B cells by diesel exhaust particles // *The Journal of Immunology*. – 2006. – V. 177. – №. 5. – P. 3477-3483. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.3477
8. Zheleznikova G.F. Immunoglobulin E: biologicheskaya rol' pri infektsionnykh zabolovaniyakh // *Meditsinskaya immunologiya*. – 2002. – Т. 4. – №. 4-5. S. 515-534
9. Association of NAD(P)H:quinine oxidoreductase 1 (NQO1) C609T polymorphism with esophageal squamous cell carcinoma in a German Caucasian and a notherm Chinese population / Zhang G. [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2003. – V. 24. – № 5. – P. 905-909.
10. Srijiwangsa P., Na-Bangchang K. Roles of NAD (P) H-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) on cancer progression and chemoresistance // *J Clin Exp Oncol*. – 2017. – V. 4. – P. 2. doi: 10.4172/2324-9110.1000192

УДК 616.12-008.46:616-08-035

© Т.А. Глебова, П.Ю. Галин, 2020

Т.А. Глебова¹, П.Ю. Галин²

ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА НА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПАРАМЕТРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ СО СРЕДНЕЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

¹ГАУЗ «Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова», г. Оренбург

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Оренбург

Цель. Определить эффективность эналаприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса с позиций влияния на клинику, параметры центральной гемодинамики и уровень натрийуретического пептида.

Материал и методы. В наше исследование включены 47 пациентов, которым проводилось комплексное клиническое обследование и стандартное эхокардиографическое исследование.

Результаты. За период наблюдения на фоне проводимой терапии выявлено значимое улучшение клинико-функционального состояния. У большинства пациентов применение эналаприла способствует улучшению параметров центральной гемодинамики, увеличению фракции выброса, уменьшению натрийуретического пептида.

Заключение. Использование эналаприла у основной массы пациентов приводит к улучшению клинического состояния и параметров центральной гемодинамики в течение года наблюдения.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, средняя фракция выброса левого желудочка, эналаприл.

T. A. Glebova, P. Yu. Galin
**INFLUENCE OF ENALAPRIL ON CLINICAL AND INSTRUMENTAL
 PARAMETERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE
 WITH MID RANGE EJECTION FRACTION**

Aim. To establish the effectiveness of enalapril in patients with chronic heart failure with mid range ejection fraction from the standpoint of influencing the clinical picture, the parameters of central hemodynamics and the level of the natriuretic peptide.

Materials and methods. The study included 47 patients with chronic heart failure with mid range ejection fraction. All patients underwent a comprehensive clinical examination, as well as a standard echocardiographic study.

Results. During the observation period, against the background of the therapy, a significant improvement in clinical and functional state was revealed, and in most patients the use of enalapril improves the parameters of central hemodynamics, increases the ejection fraction, and decreases of natriuretic peptide.

Conclusion. The use of enalapril in most patients with chronic heart failure of ischemic etiology with mid range ejection fraction helps to improve the clinical condition and central hemodynamic parameters during the year of observation.

Key words: chronic heart failure, mid range ejection fraction, enalapril.

В настоящее время хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой кардиологии и общественного здравоохранения [3].

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) использовался принципиально новый термин «сердечная недостаточность с промежуточной или средней фракцией выброса левого желудочка», согласно которого фракция выброса находится в диапазоне 40-49%. Выделение этой группы пациентов указывает на необходимость проведения новых исследований для получения данных по патофизиологии, характеристике и методам терапии этих пациентов, так как на настоящее время не существует научно обоснованных методов лечения [2,12,15]. Согласно рекомендациям ESC не исключается эффективность ингибиторов АПФ у данной категории больных.

Цель исследования – установить эффективность применения эналаприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса (ХСН-срФВ) при проспективном наблюдении.

Материал и методы

Под нашим наблюдением было 47 (40-49%) пациентов с ХСН-срФВ, которые не принимали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ) до включения в исследование. Диагноз СН-срФВ устанавливался в соответствии с последними рекомендациями ESC, включая определение предсердного натрийуретического пептида. Из 47 пациентов мужчины составили 66% (31 человек), 34% (16 человек) – женщины. Средний возраст пациентов составил 65,4±9,7 года. Все пациенты страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), постинфарктный кардиосклероз был у 44 (9,4%) больных. Наиболее часто встречающимися сопутствующими патологиями были артериальная гипертензия (42 человека – 96%) и сахарный диабет (12 пациентов – 25%). Функциональный

класс (ФК) ХСН оценивали в соответствии с критериями NYHA [12]. До лечения у 4 (9%) человек был III ФК ХСН, у 43 (91%) – II ФК ХСН. Для объективизации функционального класса ХСН использовался тест с шестиминутной ходьбой (ТШХ). Параметры центральной гемодинамики изучались методами эхокардиографии и доплерографии на аппарате фирмы SonoScape S8 (Корея). При эхокардиографии оценивались структурно-функциональные показатели миокарда. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку.

Всем больным для лечения стабильной ИБС, включая статины, β-блокаторы, антиромбоцитарные препараты, были назначены иАПФ эналаприл (Энап, KRKA) в титруемых дозировках до максимально переносимой или максимальной суточной (средняя доза по группе составила 10,0±5,0мг), а также диуретики при развитии признаков застоя. Длительность наблюдения составила 1 год.

Статистический анализ параметров пациентов проведён с помощью программы Statistica 10.0. Для представления количественных данных изначально проводился анализ соответствия их закону нормального распределения при помощи графической визуализации с расчётом критерия Шапиро–Уилко. В подавляющем большинстве случаев распределение было отличным от нормального. Ввиду этого характеристика центральной тенденции параметров проведена при помощи медианы, а вариабельность – квартилей. Результаты представлены в формате «Me (Q25-Q75)». Определение статистической значимости различий между переменными до и после лечения проведено при помощи расчёта критерия Вилкоксона.

Критерии включения в исследование – пациенты с показателями СН-срФВ (см. выше), ишемическая этиология СН, подписавшие согласие на исследование.

Критериями исключения из исследования явились: непереносимость иАПФ или

противопоказания к их применению, пациенты с нарушениями ритма и проводимости, активный онкологический процесс и другие заболевания и патологические состояния (психические, инфекционные и др.), влияющие на лабораторные и инструментальные признаки СН, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Результаты исследования

За период наблюдения на фоне проводимой терапии выявлено значимое улучшение клинико-функционального состояния у большинства пациентов. Улучшение ФК ХСН отмечалось уже через 3 месяца. К концу исследования положительная динамика сохранялась (табл. 1). На фоне лечения спустя год наблюдения I ФК достигли 30 пациентов, II ФК-15 и III ФК-2 пациента.

Таблица 1

Динамика функционального класса пациентов с ХСН-срФВ

Функциональный класс СН (по NYHA)	До лечения количество пациентов (%)	После лечения количество пациентов (%)	P
I	0	30 (64%)	<0,001
II	43 (91%)	15 (33%)	<0,001
III	4 (9%)	2 (4%)	<0,001
IV	0	0	0

При анализе динамики функционального класса в зависимости от исходного уровня установлено, что из 43 пациентов со II функциональным классом до лечения через год наблюдения у 30 клиника нивелировала до I ФК, у 13 функциональный класс остался прежним, но при этом увеличилась дистанция 6-минутной ходьбы с 415 ± 15 м до 434 ± 20 м ($p < 0,001$). Из 4 пациентов с исходным III ФК двое перешли во II ФК, а двое, перенесших инфаркт миокарда с развитием аневризмы левого желудочка, остались в III, ФК.

Изменение параметров центральной гемодинамики у этой категории больных в течение года наблюдения представлено в табл. 2, из которой видно, что лечение эналаприлом способствовало уменьшению конечно-диастолического размера, конечно-систолического размера и объема, уменьшению размеров предсердий и массы миокарда левого желудочка. Также в среднем по группе достоверно увеличилась фракция выброса левого желудочка, при этом из 47 пациентов у 40 (85%) ФВ стала нормальной ($\geq 50\%$), а у 7 (15%) – возросла, но не достигла нормы. Пациенты, у которых ФВ осталась в средних значениях, перенесли распространенный передний инфаркт миокарда с исходом в аневризму ЛЖ.

Таблица 2

Динамика параметров центральной гемодинамики пациентов с ХСН-срФВ

Показатели	До лечения			После лечения			P
	Me	Q25	Q75	Me	Q25	Q75	
КДР, мм	59,0	53,0	63,0	54,0	51,0	58,0	< 0,001
КСР, мм	44,0	38,0	48,0	37,0	32,0	40,0	< 0,001
КДО, мл	137,0	130,0	140,0	135,0	133,0	139,0	0,143
КСО, мл	72,0	69,0	77,0	60,0	57,0	67,0	< 0,001
ФВ, %	47,0	44,0	48,0	55,0	51,0	59,0	< 0,001
ЛП, мм	41,0	39,0	44,0	40,0	37,0	40,0	< 0,001
ПП, мм	46,0	37,0	51,0	43,0	36,0	48,0	< 0,001
объем ЛП, мл	55,0	48,0	60,0	54,0	46,0	58,0	0,026
МЖП, мм	12,0	12,0	14,0	11,0	10,0	12,0	< 0,001
ИММЛЖ, г/м ²	151,0	122,0	167,0	117,0	103,0	129,0	< 0,001
ЗСЛЖ, мм	11,0	10,0	12,0	10,0	10,0	11,0	< 0,001
ОТС	0,40	0,36	0,43	0,39	0,37	0,43	0,398

Также установлено влияние лечения на признаки диастолической дисфункции ЛЖ по данным эхокардиографии, которая встречалась у всех пациентов в нашем исследовании. Так, до лечения диастолическая дисфункция (ДД) 1-го типа была у 37 (79%) пациентов, 2-го типа – у 9 (19%), 3-го типа – у 1 (2%). После лечения у 1 (2%) пациента диастолическая функция не нарушена, у 37 (79%) – ДД 1-го типа, у 8 (17%) – ДД 2-го типа, у 1 (2%) – ДД 3-го типа.

Улучшение клинического состояния пациентов и параметров центральной гемодинамики сопровождалось снижением уровня предсердного натрийуретического пептида (НУП), который до лечения в среднем состав-

лял 498 пкг/мл (410:615), после лечения – 296 пкг/мл (210:356). Также установлено, что чем ниже фракция выброса и больше ЛП, тем выше уровень НУП.

Обсуждение полученных результатов

В настоящее время эналаприл широко изучен при ХСН с низкой фракцией выброса, он доказал свою эффективность с позиций влияния на прогноз и качество жизни [4,5,6], а при СН со средней ФВ эффективность этой группы препаратов не изучена, чему и посвящено наше исследование.

За период наблюдения на фоне проводимой терапии выявлено значимое улучшение клинико-функционального состояния у боль-

шинства пациентов в виде улучшения ФК ХСН, которое отмечалось уже через 3 месяца и сохранялось к концу исследования. Аналогичные данные получены и по больным со сниженной фракцией выброса [14,16]. Одной из первых работ, показавших эффективность эналаприла при ХСН, стало исследование, проведенное D.N.Sharpe и соавт. [13], при котором наблюдалось достоверное улучшение состояния по шкале NYHA. Также доказано, что ингибиторы АПФ повышают сердечный выброс и ударный объем, аналогичные данные получены у пациентов с низкой ФВ [8].

Отмечается положительное воздействие эналаприла на процессы ремоделирования левого желудочка: уменьшение конечного диастолического объема и конечного систолического объема, а также увеличение фракции выброса. Через год после лечения эналаприлом отмечается уменьшение переднезаднего размера левого предсердия, что свидетельствует об уменьшении нагрузки на левое предсердие. Аналогичные данные получены и в других исследованиях [7]. По данным мета-анализа [9] и АПФ на 10% снижают ИММЛЖ у пациентов с артериальной гипертонией.

В проведенном нами исследовании медикаментозное лечение эналаприлом привело к снижению ИММЛЖ на $34\text{г}/\text{м}^2$. По данным литературы диастолическая дисфункция

встречается у подавляющего числа пациентов с ФВ 40-49% [1]. По нашим данным у всех пациентов была диастолическая дисфункция.

Исследование, выполненное E.Morita и его коллегами, а также похожее исследование, выполненное Lubien, показали достоверное повышение уровня НУП у пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, а также зависимость НУП от гипертрофии ЛЖ, размеров левого предсердия и ФВ ЛЖ [11,10]. На фоне лечения спустя год уровень НУП уменьшился. При этом отмечена корреляция – чем ниже фракция выброса и больше ЛП, тем выше уровень НУП.

По данным настоящего исследования видно, что применение эналаприла у пациентов с сердечной недостаточностью со средней ФВ способствует улучшению параметров центральной гемодинамики, увеличению и нормализации фракции выброса, уменьшению клинических проявлений сердечной недостаточности. Аналогичных исследований ранее не было проведено.

Выводы

Таким образом, использование эналаприла у пациентов с ХСН ишемической этиологии со средней фракцией выброса приводит к улучшению клинического состояния и параметров центральной гемодинамики в течение года наблюдения.

Сведения об авторах статьи:

Глебова Татьяна Алексеевна – кардиолог взрослой поликлиники №1 ГАУЗ ГКБ имени Н.И. Пирогова. Адрес: 460048, г. Оренбург, проспект Победы, 140 В. E-mail: gnf22053@yandex.ru.

Галин Павел Юрьевич – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6 E-mail: pgalin@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев, Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства / Ф.Т. Агеев // Сердечная недостаточность. – 2010. – Т.11, №1. – С.69-76.
2. Агеев, Ф.Т. Что нового в современной классификации сердечной недостаточности? Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса / Ф.Т. Агеев, А.Г. Овчинников, З.В. Древя // Сердечная недостаточность. – 2017. – Т. 18, №1. – С. 67-71.
3. Гарганеева, А.А. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность – бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты / А.А. Гарганеева, В.А. Бауэр, К.Н. Брокель // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 29, №3. – С. 8-12.
4. Жиров, И.В. Эналаприл и хроническая сердечная недостаточность: старый друг лучше новых двух? / И.В. Жиров, С.Н. Терещенко // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. – №11. – С. 6-10.
5. Кириченко, А.А. Место эналаприла при лечении хронической сердечной недостаточности / А.А. Кириченко // Трудный пациент. – 2006. – №3. – Т. 4. – С.34-36.
6. Стуров, Н.В. Применение эналаприла при артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности: патофизиологическое обоснование и доказательная база / Н.В. Стуров // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. – №5. – С.13-16.
7. Татарченко, И.П. Диастолическая дисфункция левого желудочка при ишемической болезни сердца: оценка эффективности эналаприла и телмисартана в лечении / И.П. Татарченко [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2010. – №1 (81). – С.47-53.
8. Шевченко, О.П. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью / О.П. Шевченко, А.О. Шевченко // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 5 (73). – С.76-83.
9. Klingbel, A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / AU Klingbel [et al.] // Am J Med. – 2003 Jul. – 115 (1): 41-6.
10. Lubien, E. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction / E.Lubien, A.DeMaria, K.Krishnaswamy // Circ. – 2002. – V.105. – P.595-601.
11. Lukowucz, T. BNP as a marker of diastolic dysfunction in general population: Importance of left ventricular hypertrophy / T.Lukowucz [et.al.] // Eur.J.Heart Fail. – 2005. – V.7. – P.525-531.
12. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P.Ponikowski [et al.] // Eur. Heart J. - 2016; 37 (27): 2129-200.
13. Sharpe, D.N. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study / D.N.Sharpe [et.al.] // Circulation. – 1984; 70: 271-8.

14. Swedberg, K. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / K. Swedberg, J. Kjeksus // *N Engl J Med* 1987;316:1429—1435.
15. Tsuji, K. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction a report from the CHART-2 Study: Characterization of HFmrEF / K.Tsuji [et.al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2017;19(10):1258-69.
16. Yusuf, S. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure / S.Yusuf [et.al.] // *N Engl J Med* 1991;325:293–302.

REFERENCES

1. Ageev, F.T. Diastolicheskaya serdechnaya nedostatochnost': 10 let znakomstva / F.T. Ageev. – Moskva: Serdechnaya nedostatochnost', 2010; 11(1):69-76. (In Russ).
2. Ageev, F.T. Chto novogo v sovremennoi klassifikatsii serdechnoi nedostatochnosti? Serdechnaya nedostatochnost' s promezhutochnoi fraktsiei vybrosa / F.T. Ageev, A.G.Ovchinnikov, Z.V.Dreeva. – Moskva: Serdechnaya Nedostatochnost', 2017; 18(1):67-71. (In Russ).
3. Garganeeva, A.A. Pandemiya XXI veka: khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' – brenya sovremennogo obshchestva. Ehpide-miologicheskie aspekty. / A.A.Garganeeva, V.A.Baehr, K.N.Brokel'. - *Sibirskii meditsinskii zhurnal*, 2014. - Tom 29.- №3. - S. 8-12. (In Russ).
4. Zhirov, I.V. Ehnalaprili i khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost': staryi drug luchshe novykh dvukh? / I.V. Zhirov., S.N. Tereshchenko // *Trudnyi patsient*. – 2011.– Tom 9, №11.– S. 6-10. (In Russ).
5. Kirichenko, A.A. Mesto ehnaprila pri lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti / A.A. Kirichenko. - *Trudnyi patsient*, 2006. - №3. - Tom 4. – S.34-36. (In Russ).
6. Sturov, N.V. Primenenie ehnaprila pri arterial'noi gipertenzii i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti: patofiziologicheskoe obosnovanie i dokazatel'naya baza / N.V. Sturov // *Trudnyi patsient*. – 2011. – Tom 9, №5. – s.13-16. (In Russ).
7. Tatarchenko, I.P. Diastolicheskaya disfunktsiya levogo zheludochka pri ishemicheskoi bolezni serdtsa: otsenka ehffektivnosti ehnaprila i telmisartana v lechenii/ I.P. Tatarchenko [i dr.] // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. – 2010. - №1 (81). (In Russ).
8. Shevchenko, O.P. Inhibitory APF u bol'nykh serdechnoi nedostatochnost'yu / O.P. Shevchenko, A.O. Shevchenko // *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. – 2008. - № 5 (73). (In Russ).
9. Klingbel, A.U. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension / AU Klingbel [et al.] // *Am J Med*. – 2003 Jul. – 115 (1): 41-6.
10. Lubien, E. Utility of B-natriuretic peptide in diagnosing diastolic dysfunction / E.Lubien, A.DeMaria, K.Krishnaswamy // *Circ*. – 2002. – V.105. – P.595-601.
11. Lukowucz, T. BNP as a marker of diastolic dysfunction in general population: Importance of left ventricular hypertrophy / T.Lukowucz [et.al.] // *Eur.J.Heart Fail*. – 2005. – V.7. – P.525-531.
12. Ponikowski, R. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P.Ponikowski [et al] // *Eur. Heart J*. - 2016; 37 (27): 2129-200.
13. Sharpe, D.N. Enalapril in patients with chronic heart failure: a placebo-controlled, randomized, double-blind study / D.N.Sharpe [et.al.] // *Circulation*. – 1984; 70: 271-8.
14. Swedberg, K. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) / K. Swedberg, J. Kjeksus // *N Engl J Med* 1987;316:1429—1435.
15. Tsuji, K. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction a report from the CHART-2 Study: Characterization of HFmrEF / K.Tsuji [et.al.] // *European Journal of Heart Failure*. - 2017;19(10):1258-69.
16. Yusuf, S. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure / S.Yusuf [et.al.] // *N Engl J Med* 1991;325:293–302.

УДК 575.113: 576.316:577.21
© Коллектив авторов, 2020

Е.М. Малиновская¹, Е.А. Кожина¹, Е.С. Ершова¹,
М.С. Конькова¹, В.П. Вейко^{1,2}, П.А. Бобровский³, В.Н. Лазарев³,
Л.В. Каменева¹, В.М. Писарев⁴, Н.Н. Вейко¹, С.В. Костюк^{1,4}

ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНАМ TLR9 И AIM2 В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ MCF7 НА ИЗМЕНЕНИЕ ТРАНСКРИПЦИОННОЙ АКТИВНОСТИ МАРКЕРНЫХ ГЕНОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ГИПОКСИИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ГЦ-ОБОГАЩЕННЫХ ФРАГМЕНТОВ ДНК

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», г. Москва

²ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии Российской академии наук», г. Москва

³ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России, г. Москва

⁴Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», г. Москва

Цель исследования. Определить влияние GC-богатых фрагментов ДНК (GC-ДНК) на экспрессию маркерных генов гипоксии и окислительного стресса в клетках рака молочной железы MCF7, нокаутированных по генам TLR9 и AIM2, кодирующих внутриклеточные сенсорные молекулы ДНК.

Материал и методы. Исследование проведено на интактных клетках MCF7, четырех клонах клеток MCF7, нокаутированных по гену TLR9 (TLR9^{-/-}), и двух клонах клеток MCF7, нокаутированных по гену AIM2 (AIM2^{-/-}). Уровень экспрессии белков определяли методом проточной цитофлуориметрии. Уровень экспрессии генов определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени.

Результаты. Нокаутные культуры MCF7, в отличие от интактных, отвечают на стимуляцию фрагментов GC-ДНК снижением окислительного стресса и транскрипционной активности генов маркеров гипоксии, что приводит к увеличению выживаемости раковых клеток.

Выводы. Доказана ключевая роль сенсоров ДНК TLR9 и AIM2 как триггеров, способствующих выживанию адаптивных реакций злокачественных клеток на GC-обогатенные фрагменты ДНК опухолевого ландшафта.

Ключевые слова: GC-вкДНК, клеточная линия MCF7, геновые регуляторные сети.

E.M. Malinovskaya, E.A. Kozhina, E.S. Ershova,
M.S. Kon'kova, V.P. Veiko, P.A. Bobrovsky, V.N. Lazarev,
L.V. Kameneva, V.M. Pisarev, N.N. Veiko, S.V. Kostyuk

EFFECT OF TLR9/AIM2 GENE KNOCKOUT IN MCF7 TUMOR CELLS ON ALTERATIONS OF OXIDATIVE STRESS AND HYPOXIA MARKER GENE EXPRESSION IN RESPONSE TO GC-ENRICHED DNA FRAGMENTS

The purpose of this study was to determine the influence of GC-DNA on the expression of hypoxia and oxidative stress marker genes in breast cancer MCF7 cells knocked out for the TLR9 and AIM2 encoding intracellular DNA sensor molecules.

Material and methods. The study was conducted on intact MCF7 cells, four clones of MCF7 cells knocked out by the TLR9 gene (TLR9^{-/-}), and two clones of MCF7 cells knocked out by the AIM2 gene (AIM2^{-/-}). The protein expression was determined by flow cytometry. The gene expression in cells was studied by real-time PCR.

Results. The results of the study showed that knockout MCF7 cultures, in contrast to intact ones, respond to GC-DNA fragments stimulation by reducing the oxidative stress and hypoxia marker genes transcriptional activity both resulted in increased survival of cancer cells.

Conclusions. The key role of TLR9 and AIM2 DNA sensors as triggers of adaptive survival-promoting responses of malignant cells to the GC-DNA fragments originated from the tumor landscape has been proved.

Key words: GC-DNA, cell line MCF7, gene regulatory networks.

Циркулирующая внеклеточная ДНК (вкДНК) является потенциальным диагностическим и прогностическим биомаркером при многих видах рака. Фрагменты циркулирующей вкДНК высвобождаются как из тканей здоровых людей, так и из опухолевых клеток онкологических больных [1]. В недавних исследованиях отмечалось, что вкДНК может стимулировать пролиферацию некоторых раковых клеток [2].

Ранее нами были получены данные, что во вкДНК, выделенной из крови больных раком молочной железы, накапливаются фрагменты GC-богатой транскрибируемой области рибосомного повтора (рДНК), устойчивые к действию нуклеаз крови [3]. Кроме того, многократное увеличение количества копий рДНК в составе вкДНК наблюдается при процессах, сопровождающихся повышенным уровнем гибели клеток, таких как хронические патологи-

ческие состояния [4], хронические внешние повреждающие воздействия [5,6].

ВкДНК, высвобождающаяся из стрессовых, некротических или поврежденных клеток, является эндогенным сигналом повреждения, активирующим клетки врожденной иммунной системы [3,7]. Многие ДНК-сенсоры служат рецепторами распознавания таких сигналов. Прежде всего, к ДНК-сенсорам относят трансмембранный рецептор TLR9 (toll-like receptor 9), а также цитозольный рецептор AIM2 (absent in melanoma 2).

Активация TLR9 повышает выживаемость раковых клеток путем активации сигнального пути TLR9-MыD88-NF-кВ, вызывающего блокаду апоптоза и усиление аутофагии [7,8]. В то же время экспрессия AIM2 в опухолевых клетках выполняет противоположную роль, подавляя пролиферацию клеток, а также повышая чувствительность к проводимой противоопухолевой терапии [9].

Данное исследование методически основано на экспериментальном нокауте обоих типов ДНК-сенсоров с целью их «выключения» из процессов регуляции транскрипционной активности генов.

Целью работы было выяснение адаптивных реакций транскриптома злокачественных клеток на эффекты ГЦ-богатых фрагментов ДНК (ГС-ДНК). В качестве маркерных адаптивных реакций генной активности определяли транскрипцию генов оксидативного стресса и гипоксии, экспрессия которых может способствовать повышенной выживаемости раковых клеток при фармако- и радиотерапии опухолей.

Материал и методы

В экспериментах *in vitro* использованы культивируемые клетки MCF7 (аденокарциномы молочной железы человека) из коллекции клеточных культур ФГБНУ «МГНЦ». С помощью системы редактирования генома CRISPR/Cas9 был осуществлен нокаут генов, рецепторов TLR9 и AIM2, в клетках линии MCF7 и получено четыре клона клеток MCF7, нокаутированных по гену TLR9 (TLR9^{-/-}), и два клона клеток MCF7, нокаутированных по гену AIM2 (AIM2^{-/-}).

Интактные и нокаутированные клетки культивировали в среде DMEM с 10% фетальной телячьей сывороткой, 2 мл L-глутамина, 100 мкг/мл стрептомицина и 100 ед/мл пенициллина. Клетки MCF7 выращивали в увлажненной атмосфере при 37°C в атмосфере 5% CO₂.

В качестве источника ГС-ДНК использовали плазмидную ДНК (10197 п.н.), содер-

жащую последовательности рДНК (5836 п.н., 73% ГЦ-пар), клонированные в сайт EcoRI вектора pBR322 (Sigma-Aldrich, США). Перед обработкой плазмидной ДНК клетки выращивали в течение 24 ч в слайд-флаконах. ГС-ДНК добавляли в клеточную культуральную среду в конечной концентрации 50 нг/мл. Клетки культивировали в присутствии ГС-ДНК в течение трех часов. Эксперименты повторяли не менее трех раз.

Уровень экспрессии белков определяли методом проточной цитофлуориметрии (цитофлуориметр CyFlow PARTEC, Германия).

Уровень экспрессии генов в клетках оценивали методом ПЦР в реальном времени с помощью прибора StepOnePlus (Applied Biosystems, США), используя набор SybrGreen PCR Master Mix (Applied Biosystems, США). Общую мРНК выделяли с помощью наборов Rneasy Mini (Qiagen, Германия), затем обрабатывали ДНКазой I и проводили обратную транскрипцию с помощью набора обратной транскриптазы (Силекс, Россия). Техническая ошибка составляла не более 2%.

Статистическую обработку проводили с использованием программы Excel Microsoft Office, Statistica 6.0, StatGraph. Для сравнения полученных данных использовали U-критерий Манна-Уитни. Данный параметр позволяет выявить различия между малыми выборками. Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны.

Результаты

Интактная культура клеток

Стимуляция интактных (ненокаутированных) клеточных культур фрагментами ГС-ДНК повышала транскрипционную активность генов NOX4 (в 2,6 раз), HMOX1 (в 2,9 раз) и HIF1A (в 3,2 раза) $p < 0,01$ во всех случаях (см. рисунок 1А). Как видно из рисунка, повышению транскрипционной активности генов NOX4 и HIF1A соответствовало повышение уровня соответствующих белков. Так, после добавления ГС-ДНК в ненокаутированные культуры MCF7 содержание белков NOX4 и HIF1A в клетках повышалось, соответственно, в 3,0 и в 2,2 раза ($p < 0,05$ в обоих случаях) (см. рисунок 1Б).

Уровень транскрипционной активности гена *NRF2*, кодирующего одноименный белок, который является ключевым регулятором антиоксидантного ответа, не зависел от стимуляции фрагментами ГС-ДНК и был низок как в интактной культуре MCF7, так и в нокаутированных клетках.

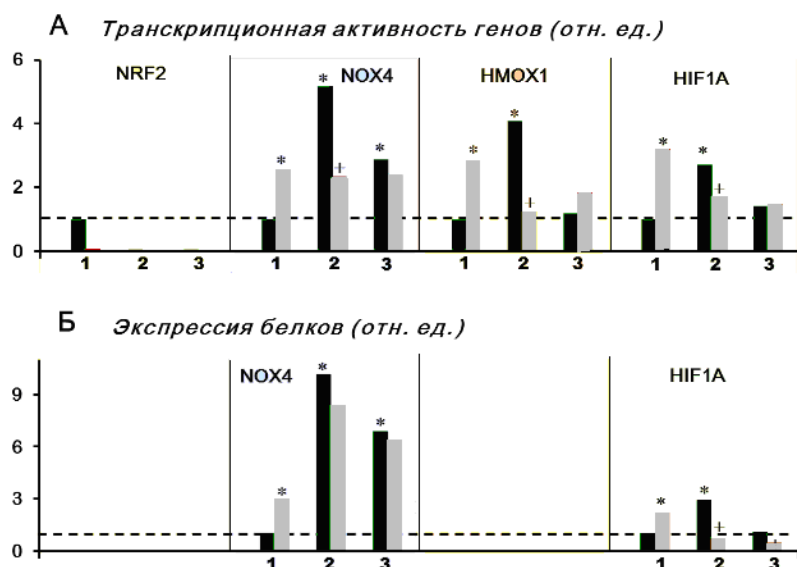


Рис. Транскрипционная активность генов, маркеров оксидативного стресса и гипоксии, в нокаутированных культурах клеток MCF7. Примечание. Данные представлены в условных единицах; 1 – интактные клетки MCF7; 2 – TLR9^{-/-} клетки MCF7 (нокаут по TLR9); 3 – AIM2^{-/-} клетки MCF7 (нокаут по AIM2); черные столбцы – необработанные клетки, серые столбцы – клетки через 3 часа после добавления GC-ДНК (50 нг/мл); * $p < 0,05$ по сравнению с интактными клетками MCF7; + $p < 0,05$ по сравнению с культурами, не обработанными GC-ДНК.

Клетки TLR9^{-/-}

В культуре клеток MCF7, подвергшихся нокаутированию по гену TLR9, по сравнению с интактными (ненокаутированными) клетками было отмечено существенное повышение транскрипционной активности генов NOX4 и HIF1A (см. рисунок 1А). Так, уровень транскрипционной активности гена NOX4 в TLR9^{-/-} клетках был в 5,2 раза выше, чем в интактных культурах MCF7 ($p < 0,001$). Транскрипционная активность гена HIF1A в TLR9^{-/-} культурах была повышена в 2,7 раза ($p < 0,05$). Транскрипционная активность гена HMOX1 в TLR9^{-/-} клетках была значительно выше соответствующих параметров в интактных (ненокаутированных) ($p < 0,05$).

В TLR9^{-/-}-клетках в присутствии фрагментов GC-ДНК уровни транскрипционной активности генов NOX4, HMOX1 и HIF1A существенно снижались – в 2,2, в 3,3 и в 1,6 раза соответственно (все $p < 0,01$).

Уровень экспрессии белка NOX4 соответствовал повышенной транскрипционной активности соответствующего гена в TLR9^{-/-} клетках (рис. 1Б). Содержание белка NOX4 в TLR9^{-/-} культурах было в 10,2 раза выше, чем в интактных MCF7 ($p < 0,001$). В TLR9^{-/-} клетках уровень экспрессии белка HIF1A был повышен в 2,9 раза ($p = 0,045$).

При стимуляции GC-ДНК уровень экспрессии белка HIF1A в этих клетках снижался в 4,1 раза, а уровень экспрессии белка NOX4 не претерпевал существенных изменений.

Клетки AIM2^{-/-}

В клетках AIM2^{-/-} по сравнению с интактными (ненокаутированными) клетками было отмечено существенное повышение

транскрипционной активности генов NOX4 и HIF1A (см. рисунок 1А). Так, уровень транскрипционной активности гена NOX4 был в 2,9 раза выше, чем в интактных культурах MCF7 ($p < 0,001$). Транскрипционная активность гена HIF1A в AIM2^{-/-} культурах была повышена в 1,4 раза ($p < 0,05$). Транскрипционная активность гена HMOX1 практически не отличалась от таковой в интактных культурах.

В AIM2^{-/-}-клетках, стимулированных GC-ДНК, транскрипционная активность генов NOX4 и HIF1A существенно не изменялась, а транскрипционная активность гена HMOX1 характеризовалась тенденцией к некоторому возрастанию (в 1,5 раза, $p = 0,065$).

Уровень экспрессии белка NOX4 соответствовал повышенной транскрипционной активности соответствующего гена в AIM2^{-/-} клетках (рис. 1Б). Содержание белка NOX4 в AIM2^{-/-} культурах было в 6,7 раза выше, чем в интактных MCF7 ($p < 0,001$). В то же время содержание белка HIF1A не отличалось от такового в интактных MCF7.

При стимуляции GC-ДНК уровень экспрессии белка HIF1A в нокаутированных клетках снижался в 2,4 раза, а уровень экспрессии белка NOX4 не претерпевал существенных изменений.

Обсуждение

Окислительный стресс тесно связан с возникновением и развитием различных заболеваний, таких как рак, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания. В нашем исследовании мы изучали изменения экспрессии генов, маркеров оксидативного стресса (NRF2 и NOX4), и гипоксии

(HMOX1 и HIF1A) в клетках рака молочной железы MCF7, интактных и нокаутированных по генам ДНК-сенсоров TLR9 или AIM2 под воздействием GC-ДНК.

Известно, что недостаточность кислорода в тканях, развивающаяся при гипоксических патологических состояниях (сепсис, ишемия жизненно важных органов, рак) может приводить к молекулярным и даже генетическим изменениям в клетках [10]. В злокачественных клетках гипоксия может способствовать прогрессированию опухоли и возникновению резистентности к химио- и радиотерапии [11]. HIF-1 – ген-маркер гипоксии, активирует транскрипцию генов, которые участвуют в канцерогенезе, контролируя ангиогенез, выживание клеток (включая наиболее злокачественные – стволоподобные клетки рака), метаболизм глюкозы, инвазию и метастазирование [12]. При многих типах рака, например, при глиобластоме, наблюдается гиперэкспрессия HIF-1 [12]. Чрезмерная экспрессия при таких типах рака, как глиобластома, характерна и для гена HMOX1 [13]. Еще один ген, экспрессия которого изменялась в нашем исследовании под влиянием GC-ДНК – NOX4, вносит вклад в геномную нестабильность при раке у человека на основе его способности конститутивно генерировать H₂O₂ [14].

В нашем исследовании при добавлении GC-ДНК к интактным клеткам наблюдалось значительное увеличение экспрессии всех трех генов, при этом содержание белков NOX4 и HIF1A коррелировало с высоким уровнем транскрипции соответствующих генов. Во всех культурах MCF7 с нокаутом генов TLR9 или AIM2 экспрессия этих генов значительно повышалась в 1,2–5 раз по сравнению с интактными клетками (во всех случаях $p < 0,05$). Однако стимуляция фрагментами GC-ДНК в нокаутных клетках TLR9^{-/-} вызывала снижение транскрипционной активности этих генов в 1,6–3,3 раза ($p < 0,05$ во всех случаях) и не оказывала существенного влияния на транскрипционную активность этих генов в клетках AIM2^{-/-}.

NRF2 является главным регулятором окислительно-восстановительного гомеостаза

и обеспечивает клеточную защиту от окислителей и электрофилов, индуцируя экспрессию широкого спектра цитопротекторных генов фазы II [15]. Однако ряд данных свидетельствует о том, что NRF2 может способствовать развитию химио- и радиорезистентности опухолей, а его высокая экспрессия коррелирует с плохим прогнозом для пациентов при раке [15]. В нашей работе уровень транскрипционной активности данного гена не зависел от стимуляции фрагментами GC-ДНК и был низок как в интактной культуре клеток, так и в нокаутированных по любому из обоих генов.

Заключение

Таким образом, исследование показало, что нокаутированные по генам TLR9 и AIM2 культуры MCF7, в отличие от интактных клеток, отвечают на стимуляцию фрагментами GC-ДНК снижением транскрипционной активности маркерных генов оксидативного стресса и гипоксии, повышенная экспрессия которых усиливает выживаемость раковых клеток. Данные результаты вносят существенный вклад в понимание взаимосвязи такого фактора опухолевого ландшафта, как GC-ДНК и сигнальных каскадов, контролируемых генами антиоксидантного ответа и гипоксии в опухолевых клетках. Полученные данные служат обоснованием для разработки средств стратегии целенаправленного воздействия на механизмы развития резистентности раковых клеток к проводимой терапии, используя в качестве молекулярных мишеней сенсорные молекулы TLR9 и AIM2.

Финансовая поддержка. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ 17-29-06017 офи_м (создание генетических конструкций для исследования воздействий на интактные и нокаутированные злокачественные клетки) и проекта № 0517-2018-0003 программы Президиума РАН.

Благодарности

Авторы выражают благодарность В.Н. Лазареву и П.А. Бобровскому (ФГБУ ФНКЦ физико-химической медицины ФМБА России) за предоставленные культуры нокаутированных клеток MCF7.

Сведения об авторах статьи:

Малиновская Елена Михайловна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова. Адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1. E-mail: m.elena.0402@gmail.com.

Кожина Екатерина Алексеевна – м.н.с. лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1. E-mail: e_kozhina@mail.ru.

Ершова Елизавета Сергеевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1. E-mail: es-ershova@gambler.ru.

Конькова Марина Сергеевна – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1. E-mail: mkonkova@gmail.com.

Вейко Владимир Петрович – д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова»; главный научный сотрудник лаборатории молекулярной инженерии ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии Российской академии наук». Адрес: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 33, стр. 2. E-mail: vladveiko@yahoo.com.

Бобровский Павел Александрович – м.н.с. лаборатории геномной инженерии ФГБУ ФНКЦ Физико-химической медицины ФМБА России. Адрес: 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а. E-mail: pbobrovskiy@gmail.com.

Лазарев Василий Николаевич – д.б.н., заведующий лабораторией геномной инженерии ФГБУ ФНКЦ Физико-химической медицины ФМБА России. Адрес: 119435, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а. E-mail: lazar0@mail.ru.

Каменева Лариса Владимировна – научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1. E-mail: larisa.kameneva@yandex.ru.

Писарев Владимир Митрофанович – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией молекулярных механизмов критических состояний НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского ФГБНУ ФНКЦ РР Минобрнауки России. Адрес: 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25, стр. 2. E-mail: vprisarev@gmail.com.

Вейко Наталья Николаевна – д.б.н., главный научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1. E-mail: satelit32006@yandex.ru.

Костюк Светлана Викторовна – д.б.н., заведующая лабораторией молекулярной биологии ФГБНУ МГНЦ им. академика Н.П. Бочкова». Адрес: 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1. E-mail: svet-vk@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications / A.L. Volckmar [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2018. – Vol.5 7, № 3. – P. 123-139.
2. Characterization of the release and biological significance of cell-free DNA from breast cancer cell lines / W. Wang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 26. – P. 43180-43191.
3. Ribosomal DNA as DAMPs signal for MCF7 cancer cells / E.M. Malinovskaya [et al.] // *Front Oncol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 445.
4. Delayed appearance of hypertension in spontaneously hypertensive rat (SHR) injected with CpG-rich DNA early in ontogenesis / N.N. Veiko [et al.] // *Biomed Khim*. – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 686-699.
5. Human circulating ribosomal DNA content significantly increases while circulating satellite III (1q12) content decreases under chronic occupational exposure to low-dose gamma- neutron and tritium beta-radiation / I.B. Korzeneva [et al.] // *Mutat Res*. – 2016. – Vol. 791-792. – P. 49-60.
6. The method for analysis of the copy number variations of GC-rich repeat of human genome in damaged DNA. Detection of increasing copy number of ribosomal genes in extracellular DNA circulating in blood plasma of smokers` humans / I.V. Chestkov [et al.] // *Meditsinskaya genetika*. – 2016. – Vol. 15. – P. 43-50.
7. Extracellular DNA promotes colorectal tumor cell survival after cytotoxic chemotherapy / R. Anunobi [et al.] // *J Surg Res*. – 2018. – Vol. 226. – P. 181-191.
8. Extracellular DNA containing (dG)n motifs penetrates into MCF7 breast cancer cells, induces the adaptive response, and can be expressed / E.A. Kozhina [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7853492.
9. Absent in melanoma 2 regulates tumor cell proliferation in glioblastoma multiforme / P.A. Chen [et al.] // *J Neurooncol*. – 2019. – Vol. 144, № 2. – P. 265-273.
10. Continuous hypoxia and glucose metabolism, the effects on genes expression in MCF7 breast cancer cell line / A.Q. Al Bawab [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2020. [Epub ahead of print]
11. Vaupel, P. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome / P. Vaupel, M. Arnulf // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2007. – Vol. 26. – P. 225-239.
12. Semenza, G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy / G.L. Semenza // *Nat Rev Cancer*. – 2003. – Vol. 3, № 10. – P. 721-322003.
13. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide regulate growth and progression in glioblastoma cells / C. Castruccio Castracani [et al.] // *Mol Neurobiol*. – 2020. – Vol. 57, № 5. – P. 2436-2446.
14. Decoding NADPH oxidase 4 expression in human tumors / J.L. Meitzler [et al.] // *Redox Biol*. – 2017. – Vol. 13. – P. 182-195.
15. Molecular mechanisms and systemic targeting of NRF2 dysregulation in cancer / J.S. Kang [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 2020. – Vol. 177. – P. 114002.

REFERENCES

1. A field guide for cancer diagnostics using cell-free DNA: From principles to practice and clinical applications / A.L. Volckmar [et al.] // *Genes Chromosomes Cancer*. – 2018. – Vol.5 7, № 3. – P. 123-139.
2. Characterization of the release and biological significance of cell-free DNA from breast cancer cell lines / W. Wang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 26. – P. 43180-43191.
3. Ribosomal DNA as DAMPs signal for MCF7 cancer cells / E.M. Malinovskaya [et al.] // *Front Oncol*. – 2019. – Vol. 9. – P. 445.
4. Delayed appearance of hypertension in spontaneously hypertensive rat (SHR) injected with CpG-rich DNA early in ontogenesis / N.N. Veiko [et al.] // *Biomed Khim*. – 2010. – Vol. 56, № 6. – P. 686-699.
5. Human circulating ribosomal DNA content significantly increases while circulating satellite III (1q12) content decreases under chronic occupational exposure to low-dose gamma- neutron and tritium beta-radiation / I.B. Korzeneva [et al.] // *Mutat Res*. – 2016. – Vol. 791-792. – P. 49-60.
6. The method for analysis of the copy number variations of GC-rich repeat of human genome in damaged DNA. Detection of increasing copy number of ribosomal genes in extracellular DNA circulating in blood plasma of smokers` humans / I.V. Chestkov [et al.] // *Meditsinskaya genetika*. – 2016. – Vol. 15. – P. 43-50.
7. Extracellular DNA promotes colorectal tumor cell survival after cytotoxic chemotherapy / R. Anunobi [et al.] // *J Surg Res*. – 2018. – Vol. 226. – P. 181-191.
8. Extracellular DNA containing (dG)n motifs penetrates into MCF7 breast cancer cells, induces the adaptive response, and can be expressed / E.A. Kozhina [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 7853492.
9. Absent in melanoma 2 regulates tumor cell proliferation in glioblastoma multiforme / P.A. Chen [et al.] // *J Neurooncol*. – 2019. – Vol. 144, № 2. – P. 265-273.
10. Continuous hypoxia and glucose metabolism, the effects on genes expression in MCF7 breast cancer cell line / A.Q. Al Bawab [et al.] // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2020. [Epub ahead of print]
11. Vaupel, P. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome / P. Vaupel, M. Arnulf // *Cancer and Metastasis Reviews*. – 2007. – Vol. 26. – P. 225-239.
12. Semenza, G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy / G.L. Semenza // *Nat Rev Cancer*. – 2003. – Vol. 3, № 10. – P. 721-322003.
13. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide regulate growth and progression in glioblastoma cells / C. Castruccio Castracani [et al.] // *Mol Neurobiol*. – 2020. – Vol. 57, № 5. – P. 2436-2446.
14. Decoding NADPH oxidase 4 expression in human tumors / J.L. Meitzler [et al.] // *Redox Biol*. – 2017. – Vol. 13. – P. 182-195.
15. Molecular mechanisms and systemic targeting of NRF2 dysregulation in cancer / J.S. Kang [et al.] // *Biochem Pharmacol*. – 2020. – Vol. 177. – P. 114002.

С.Г. Абдуллина, Е.А. Калинкина, И.К. Тухбатуллина
**ВАЛИДАЦИЯ КУЛОНОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВОДЫ
 В СУБСТАНЦИИ РОЗУВАСТАТИНА**

*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Казань*

Одним из обязательных контролируемых параметров пригодности фармацевтических субстанций является вода, содержание которой может меняться при неправильном хранении и приводить не только к развитию таких нежелательных процессов, как гидролиз, окисление лекарственного вещества, но и, что особенно опасно, к появлению токсичных примесей.

Цель работы – разработка и валидация методики кулонометрического определения содержания воды в фармацевтической субстанции розувастатина по методу Фишера.

Материал и методы. Объектом исследования служила фармацевтическая субстанция розувастатина («Amoli Organics Pvt. Ltd.», Индия). Ее измерения проводили на кулонометре «Эксперт-007» («Эконикс-Эксперт», Россия) с использованием модифицированных реактивов Фишера: КФИ-Анод и КФИ-Катод («Акваметрия», Россия). Контроль герметичности кулонометрической ячейки проводили путем измерения дрейфа, который не превышал 0,05 мг H₂O/мин. Правильность определения воды проверяли по стандартному раствору HYDRANAL - Check Solution 1.00 с содержанием 1,00 мг H₂O/г.

Результаты. Проведена валидационная оценка методики по показателям: специфичность, линейность ($r=0,9991$) и диапазон применения, правильность и прецизионность (относительное стандартное отклонение (S_r) не превышает 0,02).

Вывод. Валидационная оценка показала обоснованность методики кулонометрического определения содержания воды в субстанции розувастатина по методу Фишера.

Ключевые слова: вода, розувастатин, кулонометрическое титрование по Фишеру, валидация.

S.G. Abdullina, E.A. Kalinkina, I.K. Tukhbatullina
**VALIDATION OF THE COULOMETRIC METHOD FOR WATER
 DETERMINATION IN THE SUBSTANCE OF ROSUVASTATIN**

One of the mandatory controlled parameters of pharmaceutical substances is «water». Water content can change with improper storage and lead to the occurrence of such undesirable processes as hydrolysis, oxidation of the drug and the appearance of toxic impurities.

The purpose of this study is development and validation of coulometric method for determination of the water content in the substance of rosuvastatin by the Fisher method.

Material and methods: The object of the study was the pharmaceutical substance rosuvastatin (Amoli Organics Pvt. Ltd., India). The measurements were carried out on the coulometer «Expert-007» («Econix-Expert», Russia) using modified Fisher's reagents: KFI-Anode and KFI-Cathode («Aquametria», Russia). The leakage test of the coulometric cell was carried out by measuring the drift, which did not exceed 0.05 mg H₂O/min. The accuracy of the water determination was checked using a standard solution HYDRANAL - Check Solution 1.00 with a content of 1.00 mg H₂O/g.

Results: The method was validated in terms of the following indicators: specificity, linearity ($r = 0.9991$) and application range, accuracy and precision (relative standard deviation (S_r) does not exceed 0.02).

Conclusion: The validation assessment showed the validity of the coulometric determination of the water content in the substance of rosuvastatin according to the Fisher method.

Key words: water, rosuvastatin, coulometric Fischer titration, validation.

Оптимизация терапии статинами больных с гиперлипидемией и высоким индексом атерогенности для снижения сердечно-сосудистой смертности и увеличения продолжительности жизни в нашей стране – одна из приоритетных задач отечественной медицины. Нарушение липидного обмена относится к важнейшим факторам риска развития болезней системы кровообращения. Статины являются ключевыми препаратами для профилактики и лечения атеросклероза. Розувастатин относится к статинам 4-го поколения с максимальной липидснижающей активностью в отношении холестерина липопротеинов низкой плотности, хорошей переносимостью и безопасностью, включая высокие дозы [1].

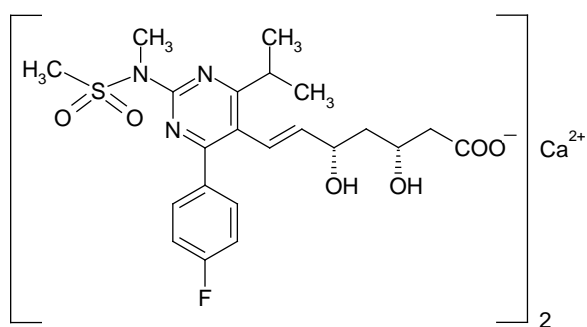
Эффективность лечения любых заболеваний напрямую связана с качеством применяемых лекарственных средств, в основе изготовления которых лежит субстанция лекарственного вещества. Одним из обязательных

контролируемых параметров пригодности фармацевтических субстанций является вода, содержание которой может меняться при неправильном хранении. Повышенная влажность воздуха, особенно в сочетании с повышенной температурой или действием света, может вызвать не только протекание таких нежелательных процессов, как гидролиз, окисление лекарственного вещества, но и, что особенно опасно, появление токсичных примесей.

Перспективным методом определения воды на основе реакции Фишера является кулонометрическое титрование при постоянной силе тока (гальваностатическая кулонометрия), отличающееся высокой точностью и воспроизводимостью. В отличие от классического волюмометрического титрования йод в кулонометрическую ячейку не поступает извне, а генерируется на аноде в процессе электролиза по схеме: $2\Gamma - 2\bar{e} \rightarrow I_2$ йодсодер-

жащих соединений, входящих в состав фонового электролита. В связи с этим исключается необходимость в стандартизации титранта. Контролирование таких параметров, как сила тока и время электролиза, влияющих на количество электрогенерированного на аноде йода, в свою очередь вступающего в реакцию с водой, позволяет определять содержание воды в лекарственном веществе. Следует отметить возможность проведения в кулонометрической ячейке многократных измерений без замены фонового электролита, что значительно уменьшает стоимость анализа [2-4].

Розувастатин является гигроскопичным аморфным порошком белого или почти белого цвета, который по химической структуре представляет собой (3R,5S,6E)-3,5-дигидрокси-7-{2-[N-метилметансульфонамидо]-4-(пропан-2-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-5-ил}гепт-6-еноат кальция (2:1):



Нормативная документация регламентирует содержание воды в субстанции розувастатина не более 6% и рекомендует определять ее волюмометрическим титрованием по методу К. Фишера [5,6]. Метод достаточно трудоёмок, требует предварительной стандартизации титранта, что увеличивает продолжительность анализа и достаточно большой расход реактивов. Целью настоящего исследования является разработка и валидация методики кулонометрического определения содержания воды в субстанции розувастатина по методу Фишера.

Материал и методы

Объектом исследования являлась субстанция розувастатина («Amoli Organics Pvt. Ltd.», Индия). В качестве анолита использовали модифицированный реактив Фишера – КФИ-Анод, в качестве католита – КФИ-Катод («Акваметрия», Россия). Правильность определения воды проверяли по стандартному раствору HYDRANAL®–Check Solution 1.00 с содержанием воды $1,00 \pm 0,03$ мг $\text{H}_2\text{O}/\text{г}$ («Fluka», Германия). В качестве растворителя использовали метанол (х.ч.) с содержанием

воды не более 0,05%. Определение воды по методу Фишера проводили на кулонометре «Эксперт-007» («Эконикс-Эксперт», Россия). Одним из основных блоков прибора является кулонометрическая ячейка, состоящая из большего по объему анодного отделения, в котором протекает реакция Фишера, и меньшего катодного отделения. В каждое отделение опущен платиновый электрод. Камеры разделены диафрагмой, предотвращающей смешение двух растворов. Конечную точку титрования определяли бипотенциометрически. Изоляция внутреннего объема ячейки от атмосферной влаги достигалась герметизацией шлифовых соединений и использованием осушительной трубки, которую заполняли индикаторным силикагелем (ГОСТ 8984-75). Для удаления влаги, содержащейся в ячейке, предварительно проводили предэлектролиз. Контроль герметичности кулонометрической ячейки осуществляли путем измерения дрейфа, который не превышал 0,05 мг $\text{H}_2\text{O}/\text{мин}$. Растворы готовили с содержанием воды 1 мг в 1 г раствора. Для уменьшения времени растворения субстанции использовали лабораторный шейкер «Vortex Genius 3» («IKA», Германия). Взвешивание проводили на аналитических весах HTR-220CE («Shinko Denshi», Япония) с дискретностью измерения 0,1 мг. Время кулонометрического титрования пробы с содержанием воды 1 мг составляет около 4 минут.

Методика кулонометрического определения воды в субстанции розувастатина. Около 0,15 г (точная навеска) субстанции розувастатина растворяют в 5 мл метанола в течение 1 минуты. В кулонометрическую ячейку шприцем вносят 1 мл приготовленного раствора, который взвешивают до и после ввода пробы. По окончании измерения содержание воды в пробе выводится на цифровой дисплей кулонометра. Параллельно проводят контрольный опыт.

Статистическую обработку данных проводили по ГФ XIV [7], используя программу Microsoft Excel.

Результаты и обсуждение

Проведена валидационная оценка разработанной методики кулонометрического определения воды в субстанции розувастатина по показателям: специфичность, линейность и диапазон применения, правильность и прецизионность в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методов» [7].

Реакция, лежащая в основе метода Фишера, специфична в отношении воды, так как вода не вступает в окислительно-восстановительную реакцию, а выполняет

роль источника ионов водорода и кислорода, поэтому без воды данная реакция не протекает [4,8]. Результаты определения содержания воды на трех уровнях концентрации розувастатина во вводимой пробе в диапазоне 70–130% от уровня, принятого за 100% (табл. 1) свидетельствуют о специфичности предложенной методики. Относительное стандартное отклонение (S_r) не превышает 0,02.

Таблица 1
Результаты кулонометрического определения воды на трёх уровнях концентрации в субстанции розувастатина (n=5, P=95%)

Содержание субстанции в пробе, %	Найдено воды, %	S_r
2,0	3,32±0,05	0,011
3,0	3,30±0,05	0,014
4,0	3,34±0,04	0,009

Линейность и диапазон применения методики устанавливали путем статистической обработки выборки, полученной в результате анализа 7 модельных проб с добавлением известного количества стандартного раствора на 7 уровнях концентрации в диапазоне от кон-

центрации воды, обнаруженной в розувастатине (3,32%), до 120% от нормируемого содержания воды в розувастатине (7,2%). Исследование зависимости между найденным и рассчитанным содержанием воды показало, что она имеет линейный характер и описывается уравнением: $y=1,02x-0,10$. Значение тангенса угла наклона (1,02) входит в допустимые пределы 0,975–1,025 [9]. Рассчитанное значение коэффициента линейной корреляции составляет 0,9991, что свидетельствует об удовлетворительной линейной зависимости.

Правильность предлагаемой методики оценивали методом добавок путем внесения в субстанцию розувастатина стандартного раствора на трёх уровнях концентрации. Она характеризуется величиной отношения найденного количества воды к введенному количеству в процентах, которая входит в доверительный интервал 97,5–102,5, что позволяет считать предлагаемую методику соответствующей критерию «правильность» (табл. 2).

Таблица 2

Результаты определения содержания воды в субстанции розувастатина с добавками стандарта воды на трех уровнях концентрации воды (P=95%)

Содержание воды в субстанции розувастатина, %	Добавлено стандарта воды от найденного, %	Рассчитанное содержание воды в пробе, %	Найденное содержание воды в пробе, %	Правильность, %	Метрологические характеристики
3,3	+25%	4,34	4,30	99,08	$X_{cp} = 100,2$ $\Delta X_{cp} = 0,9$ $S = 1,1766$ $S_{xcp} = 0,3922$ $S_r = 0,012$ $\varepsilon_{cp} = 0,9\%$
		4,31	4,26	98,84	
		4,66	4,61	98,93	
	+50%	5,24	5,33	101,72	
		6,14	6,16	100,33	
		5,00	5,06	101,20	
	+75%	6,27	6,37	101,59	
		6,22	6,28	100,96	
		5,61	5,58	99,47	

Таблица 3
Определение содержания воды в субстанции розувастатина на среднем уровне концентрации (n=6, P=95%)

Содержание вещества в пробе, %	Найдено воды, %	Метрологические характеристики
2,68	3,38	$X_{cp} = 3,30$
2,33	3,28	$\Delta X_{cp} = 0,05$
2,34	3,27	$S = 0,0443$
3,21	3,26	$S_{xcp} = 0,0181$
3,15	3,29	$S_r = 0,013$
3,23	3,32	$\varepsilon_{cp} = 1,4\%$

Прецизионность оценивали, определяя повторяемость (сходимость) предлагаемой методики по результатам 6 определений на одном уровне концентрации (табл. 3). Относительное стандартное отклонение не пре-

вышает 0,02. Относительная ошибка среднего составила 1,4%. На основании полученных результатов можно считать предлагаемую методику валидной по показателю «прецизионность».

Заключение

Разработанная методика кулонометрического определения воды на основе реакции Фишера валидна по показателям: специфичность, линейность ($r=0,9991$), правильность и прецизионность (относительное стандартное отклонение не превышает 0,02) – и может быть рекомендована для определения воды в субстанции розувастатина.

Сведения об авторах статьи:

Абдуллина Светлана Геннадиевна – д.фарм.н., профессор Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, 16. Тел. 8(843)521-37-22. E-mail: s.abdullina@mail.ru.

Калинкина Елена Александровна – к.фарм.н., научный сотрудник Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, 16. Тел. 8(843)521-37-22. E-mail: kalinkina.ea@gmail.com.

Тухбатуллина Ирина Константиновна – к.фарм.наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Фатыха Амирхана, 16. Тел. 8(843)521-37-22.. E-mail: petrova-farm@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сусеков, А.В. Клинические исследования розувастатина в контексте актуальных Рекомендаций EAS/ESC по дислипидемиям / А.В. Сусеков // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2019. – №1(II). – С. 93-98.
2. Абдуллина, С.Г. Кулонометрическое определение воды в лекарственных препаратах / С.Г. Абдуллина, О.А. Лира, И.К. Петрова // Фармация. – 2011. – №5. – С. 15-16.
3. Петров, С.И. Контроль правильности определения воды в кулонометрической акваметрии / С.И. Петров, О.А. Жарикова // Заводская лаборатория: диагностика материалов. – 2005. – Т.71, №12. – С. 3-6.
4. Scholz, E. Karl-Fischer-Titration: Methoden zur Wasserbestimmung. Berlin: Shringger-Verlag, 1984. – 133 p.
5. Нормативная документация ЛРС-008601/09-281009. Субстанция розувастатина кальция МСН Лабораториес Лимитед, Индия.
6. Проект фармакопейной статьи «Розувастатин кальция» / <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/proekty-ofs-i-fs-dlya-publichnogo-obsuzhdeniya> (дата обращения: 22.04.20).
7. Государственная фармакопея РФ XIV изд. [Электронный ресурс] / <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 22.04.20).
8. Fisher, K. Neues Verfahren zur mass analytischen Bestimmungen des Wassergehaltes von Flüssigkeiten und festen Körpern / K. Fisher // Angew. Chem. – 1935. – Vol.48. – P. 394-396.
9. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств / Н.В. Юргель [и др.]. – М.: «Спорт и культура – 2000», 2007. – 192 с.

REFERENCES

1. Susekov, A.V. Current ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias – rosuvastatin clinical studies. /A.V. Susecov // RMJ. Medical Review. – 2019. – №1(II). – P. 93-98.
2. Abdullina S.G., Lira O.A., Petrova I.K. Coulometric determination of water in medications // Pharmacy. – 2011. – №5. – P. 15–16.
3. Petrov, S.I. The control of the correct determination of water in coulometric aquametry / S.I. Petrov, O.A. Zharikova // Factory laboratory: Diagnostics of materials. – 2005. – Vol. 71 – №12. – P. 3–6.
4. Scholz, E. Karl-Fischer-Titration: Methoden zur Wasserbestimmung. Berlin: Shringger-Verlag, 1984. – 133 p.
5. Regulatory documentation LRS-008601 / 09-281009. Calcium rosuvastatin substance MCH Laboratory Limited, India
6. The draft pharmacopeial article «Rosuvastatin calcium» / <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/proekty-ofs-i-fs-dlya-publichnogo-obsuzhdeniya> (accessed date: 22.04.20).
7. State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV ed. [electronic resource] / <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (accessed date: 22.04.20).
8. Fisher, K. Neues Verfahren zur mass analytischen Bestimmungen des Wassergehaltes von Flüssigkeiten und festen Körpern / K. Fisher // Angew. Chem. – 1935. – Vol.48. – P. 394–396.
9. Guidance on the validation of drug analysis methods // N.V. Yurgel [et al.]. – М.: “Sport and Culture – 2000”, 2007. – 192 p.

УДК 543.42.062:615.07

© Коллектив авторов, 2020

Т.А. Кобелева, А.И. Сичко, Н.С. Бессонова, Т.Г. Евстафьева
**СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КЕТОКОНАЗОЛА
 В МАЗИ НА ТИТАНСОДЕРЖАЩЕЙ ОСНОВЕ**
*ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Тюмень*

В связи с тенденцией к созданию персонализированной медицины особое внимание уделяется комплаентности пациента, уровень которой высок для трансдермального пути введения противогрибкового средства в мягкой лекарственной форме. Кетоконазол, являющийся одним из представителей антифунгицидной группы, был использован нами для изготовления мази на основе геля «Тизоль», названной «Кетоконазол». Для внедрения ее в медицинскую практику была поставлена **цель исследования** – разработать способы качественного и количественного спектрофотометрического анализа кетоконазола в мягкой лекарственной форме «Кетоконазол».

Материал и методы. Для исследования применены фармацевтическая субстанция кетоконазола (Индия), 95% этиловый спирт, мазь, содержащая 0,1 г кетоконазола и 9,9 г геля «Тизоль», кислоты и сильные основания, приготовленные по Государственной Фармакопее РФ XIV издания. Спектры поглощения изучали в ближней ультрафиолетовой области, используя отечественный спектрофотометр СФ-2000. Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли согласно требованиям, описанным в Государственной Фармакопее РФ XIV издания, с применением персонального компьютера и пакета приложений MS Office.

Результаты. Идентификацию кетоконазола в субстанции и мази предложено осуществлять по оптическим характеристикам спектра поглощения кислого раствора препарата. Согласно методике количественного определения кетоконазола спектрофотометрический анализ проводят при длине волны 241 нм, рассчитывая содержание препарата по уравнению калибровочного графика. Чувствительность метода составляет 0,755 мкг/мл, относительная погрешность – $\pm 1,42\%$.

Заключение. Разработанные способы качественного и количественного спектрофотометрического анализа кетоконазола в мягкой лекарственной форме «Кетоконазол» позволяют идентифицировать препарат и устанавливать его содержание в пределах допустимых нормативных отклонений без предварительного отделения от титансодержащей основы мази.

Ключевые слова: кетоконазол, тизоль, мазь, спектрофотометрия, качественный и количественный анализы.

T.A. Kobeleva, A.I. Sichko, N.S. Bessonova, T.G. Evstafieva
**SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF KETOCONAZOLE IN OINTMENT ON
 THE TITANIUM-CONTAINING BASIS**

Due to the trend towards creating personalized medicine, special attention is paid to patient compliance, the level of which is high for the transdermal route of administration of an antifungal agent in a soft medicinal form. One of the representatives of the an-

tifungicide group – ketoconazole was used for the production of an ointment based on the gel «Tizol», called «Ketoconazole». To implement it in medical practice, the aim of the study was established – to develop methods for qualitative and quantitative spectrophotometric analysis of ketoconazole in the soft drug form «Ketoconazole».

Material and methods. For the study, the pharmaceutical substance ketoconazole (India), 95% ethyl alcohol, ointment containing 0.1 g of ketoconazole and 9.9 g of Tizol gel, acids and strong bases prepared according to the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition were used. The absorption spectra were studied in the near UV region, using domestic spectrophotometer SF-2000. Statistical processing of the experiment results was performed in accordance with the requirements described in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV edition, using a personal computer and MS Office application package.

Results. Identification of ketoconazole in the substance and ointment is proposed to be carried out by the optical characteristics of the absorption spectrum of the acid solution of the drug. According to the method of quantitative determination of ketoconazole, spectrophotometric analysis is performed at a wavelength of 241 nm, calculating the drug content according to the equation of the calibration graph. The sensitivity of the method has a value of 0.755 µg/ml, the relative error is $\pm 1.42\%$.

Conclusion. The developed methods of qualitative and quantitative spectrophotometric analysis of ketoconazole in the soft drug form «Ketoconazole» allow to identify the drug and establish its content within acceptable regulatory deviations without prior separation from the titanium-containing base of the ointment.

Key words: ketoconazole, tizol, ointment, spectrophotometry, qualitative, quantitative analysis.

В современной медицине и фармации развивается тенденция к повышению комплаентности пациентов, уровень которой высок для трансдермального пути введения лекарственного средства, что положительно сказывается при его воздействии на глубокие грибковые поражения кожи и слизистых оболочек [1]. Прицельное действие мягких лекарственных форм без значительного риска системных побочных эффектов повышает потребность в прописях с высоким уровнем проникновения фармакологически активного вещества в ткани, что является актуальным и перспективным направлением антифунгицидной терапии [3]. Одним из представителей противогрибковой группы является кетоконазол, проявляющий активность против дерматофитов, плесневелых и дрожжеподобных грибов [2]. Использование данного препарата в сумме с проводящим, противовоспалительным, антимикробным, местноанестезирующим действиями геля «Тизоль» будет эффективнее существующих в настоящее время мягких лекарственных форм [4,5]. Аквакомплекс глицеро-сольвата титана как основа с 1% кетоконазола в смеси является новым лекарственным средством, названным нами «Кетоконазол». Внедрение предлагаемой прописи в медицинскую практику предполагает разработку нормативной документации по установлению качества ее изготовления с применением востребованных в фармации современных физико-химических методов анализа [5,6]. Исходя из этого, нами была поставлена цель исследования – разработать способы качественного и количественного спектрофотометрического анализа кетоконазола в мягкой лекарственной форме «Кетоконазол».

Материал и методы

Для исследования применены фармацевтическая субстанция кетоконазола (Индия), 95% этиловый спирт, мазь, содержащая 0,1г кетоконазола, и 9,9г геля «Тизоль», кислоты и щелочи, приготовленные по Государственной Фармакопее РФ XIV издания. Спек-

тры поглощения изучали в ближней УФ-области, используя отечественный спектрофотометр СФ-2000. Статистическую обработку результатов эксперимента осуществляли согласно требованиям, описанным в Государственной Фармакопее РФ XIV издания с применением персонального компьютера и пакета приложений MS Office. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Аквакомплекс глицеро-сольвата титана растворяется в растворах сильных кислот и щелочей, поэтому осуществляли выбор оптимальных условий анализа кетоконазола в мази путем изучения спектров поглощения препарата в средах с различным значением показателя концентрации ионов водорода. При построении спектров использовали растворы с молярной концентрацией компонентов (С) для нахождения молярных коэффициентов светопоглощения (ϵ) в экстремальных точках. Для исключения влияния протонизации ионизированных групп фармакологически активного вещества с гелем «Тизоль» исследовали спектры поглощения катионной и молекулярной форм лекарственного препарата, которые готовили на 0,1 моль/л растворах хлористоводородной кислоты и гидроксида натрия (рис. 1 и 2).

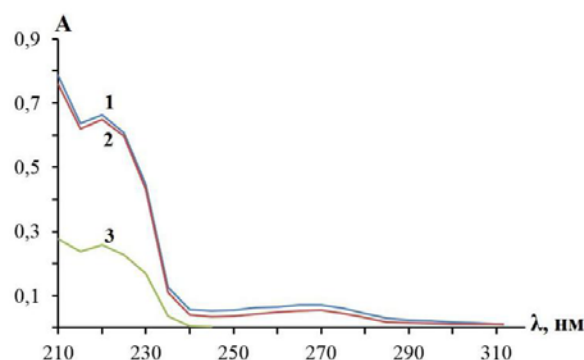


Рис. 1. Зависимость оптической плотности растворов катионной формы кетоконазола (рН=1) от длины волны. 1 – $C(\text{кет})=2,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 – $C(\text{кет})=2,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз})=1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 – $C(\text{кет})=1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз})=5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

Из рис. 1 видно, что ультрафиолетовый спектр катионной формы кетоконазола характеризуется интенсивной полосой поглощения с максимумом при $\lambda=221-222\text{нм}$ ($\epsilon=26608$) и менее интенсивной – с максимумом при $\lambda=265\text{ нм}$ ($\epsilon=2852$). На спектре наблюдается минимальное поглощение при $\lambda=245\text{нм}$ ($\epsilon=2120$). При введении в раствор лекарственного препарата геля «Тизоль» экстремальные полосы не изменяются (рис. 1-2,3). На спектре поглощения молекулярной формы лекарственного препарата ($\text{pH}=13$) наблюдается один максимум поглощения при $\lambda=215\text{нм}$ ($\epsilon=32724$), который смещен в коротковолновую область на 6 нм и 50нм относительно первого и второго максимумов поглощения катионной формы кетоконазола соответственно. При этом наблюдается гиперхромный эффект по сравнению со спектром поглощения ионизированной формы лекарственного препарата (рис. 2).

Спектр поглощения этанольного раствора кетоконазола (рис. 3-1) в УФ-области имеет одну высокоинтенсивную полосу с максимумом при длине волны 241нм ($\epsilon=14085$). При наличии в растворе лекарственного препарата мазевой основы оптическая плотность его повышается с увеличением концентрации геля, однако экстремальные точки не смещаются (рис. 3-2,3).

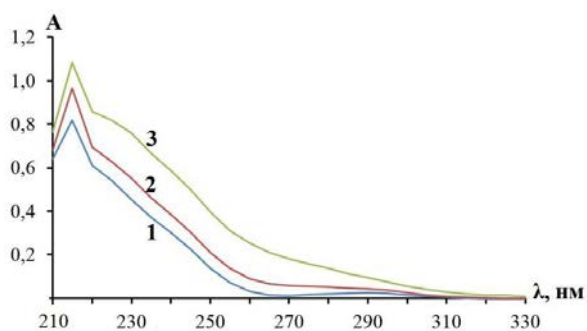


Рис. 2. Зависимость оптической плотности растворов молекулярной формы кетоконазола ($\text{pH}=13$) от длины волны. 1 – $C(\text{кет})=2,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 – $C(\text{кет})=2,5 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз})=1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 – $C(\text{кет})=1,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз})=5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л

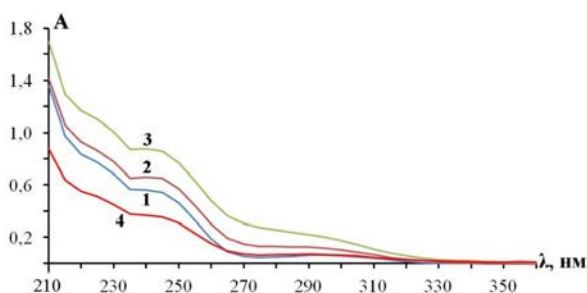


Рис. 3. Зависимость оптической плотности этанольных растворов кетоконазола от длины волны. 1 – $C(\text{кет})=4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 2 – $C(\text{кет})=4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз})=2,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 3 – $C(\text{кет})=4,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л, $C(\text{тиз})=5,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л; 4 – этанольная вытяжка кетоконазола из мази ($C(\text{кет})=5,0 \cdot 10^{-6}$ моль/л)

В ходе исследования было установлено, что в кислой, щелочной и этанольной средах в присутствии геля «Тизоль» различной концентрации максимумы и минимумы на спектрах поглощения кетоконазола не смещаются, что свидетельствует об отсутствии разрушения лекарственного препарата титансодержащей основой. Кроме того, можно предположить, что на геле «Тизоль» фиксируется кетоконазол за счет химических связей и основа препарата осуществляет транскутанную доставку препарата в болезненный очаг, а также обеспечивает пролонгирование его фармакологических свойств.

Цифровые значения молярных и удельных коэффициентов ионизируемой формы кетоконазола в экстремальных точках предложено использовать для его идентификации в мази (табл. 1).

Таблица 1

Оптические характеристики спектра поглощения кетоконазола при $\text{pH} = 1$

Константы	Цифровые значения	Константы	Цифровые значения
$\epsilon_{\text{max}}(221)$	26608	$\lg \epsilon_{\text{max}}(221)$	4,43
$\epsilon_{\text{max}}(265)$	2852	$\lg \epsilon_{\text{max}}(265)$	3,96
$\epsilon_{\text{min}}(245)$	2120	$\lg \epsilon_{\text{min}}(245)$	3,45
$\epsilon_{\text{max}}(221) \cdot \epsilon_{\text{min}}(245)$	12,55	$E_{1\text{см}}^{1\%}(221)$	500,69
$\epsilon_{\text{max}}(265) \cdot \epsilon_{\text{min}}(245)$	1,35	$E_{1\text{см}}^{1\%}(265)$	53,67

Методика качественного анализа кетоконазола в мази заключается в следующем: точную массу мази (около 0,1г) помещают в стеклянный стаканчик, добавляют 25мл этанола, перемешивают смесь и фильтруют. К 2,5мл фильтрата прибавляют 0,1моль/л раствор хлористо-водородной кислоты до общего объема 25мл. Измеряют оптические плотности растворов с помощью спектрофотометра при длине волн 221нм, 245нм и 265нм. Рассчитанные молярные коэффициенты светопоглощения должны иметь значения: $\epsilon(221)=26608 \pm 130,4$; $\epsilon(245)=2120 \pm 10,4$; $\epsilon(265)=2852 \pm 13,9$.

Экспериментальные исследования показали, что количественное спектрофотометрическое определение кетоконазола в субстанции и мази следует осуществлять в области длины волн 241нм, где мазевая основа минимально поглощает свет. В качестве растворителя необходимо использовать этанол (рис. 3–4). При этом чувствительность анализа препарата составляет 0,755 мкг/мл. Содержание кетоконазола предложено находить способом калибровочного графика. Для его построения использовали стандартные растворы, приготовленные из 0,02% этанольного раствора препарата путем разбавления аликвотных проб этиловым спиртом в мерных колбах емкостью 25мл. Установлено, что этанольные

растворы кетоконазола подчиняются основному закону светопоглощения в пределах концентраций препарата 2,0–28,0 мкг/мл. Итоги опытов модельной смеси (1,0% этанольный раствор кетоконазола) и статистиче-

ская обработка полученных данных приведены в табл. 2. Метрологические характеристики результатов анализа находили общепринятым способом математической статистики для малого числа измерений.

Таблица 2

Результаты спектрофотометрического анализа кетоконазола в искусственной смеси

А	Найдено				Метрологические характеристики
	содержание, мкг/мл	массовая доля, %	$\bar{w} - W$	$(\bar{w} - W)^2$	
0,425	15,67	101,19	-1,78	3,168	$\bar{w} = 99,41 \%$ $S = 1,683$ $S_{\bar{w}} = 0,595$ $\varepsilon_{\alpha} = 1,41$ $A = \pm 1,42 \%$ $\Delta = 99,41 \pm 1,41 \%$
0,415	15,30	98,81	0,60	0,360	
0,425	15,67	101,19	-1,78	3,168	
0,410	15,12	97,62	1,79	3,204	
0,410	15,12	97,62	1,79	3,204	
0,415	15,30	98,81	0,60	0,360	
0,425	15,67	101,19	-1,78	3,168	
0,415	15,30	98,81	0,60	0,360	
0,415	15,30	98,81	0,60	0,360	

Исходя из опытных данных, мы разработали способ количественного анализа мази (кетоконазол 0,1г, гель «Тизоль» 9,9г). Способ: готовится смесь, состоящая из точной навески мази (около 0,1г) и 25мл этанола, фильтруется через фильтр (белая лента). К 4мл фильтрата прибавляется 6 мл этанола и

измеряется оптическая плотность смеси с помощью спектрофотометра СФ-2000 при длине волны 241нм относительно этанольной вытяжки из геля «Тизоль», полученной в аналогичных условиях. Расчет массы кетоконазола в мази находили способом уравнения калибровочного графика.

Таблица 3

Результаты количественного определения кетоконазола в мази ($A = 0,0265 \cdot C$)

А	С, мкг/мл	Найдено		Допустимые нормы	
		%	г	%	г
0,44	16,60	1,04	0,1037	±15,0	0,085-0,115
0,44	16,60	1,04	0,1037		
0,43	16,23	1,01	0,1013		
0,43	16,23	1,01	0,1013		
0,42	15,85	1,00	0,0990		
0,42	15,85	1,00	0,0990		
0,42	15,85	1,00	0,0990		

Содержание кетоконазола в мягкой лекарственной форме находится в пределах 0,0990-0,1037г (табл. 3), что не противоречит допустимым нормам, представленным в приказе МЗ РФ № 751н от 26 октября 2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

Заключение

В результате исследований предложен способ качественного анализа кетоконазола в

субстанции и мази по оптическим параметрам экстремумов спектра поглощения кислого раствора лекарственного препарата. Показано, что количественный анализ кетоконазола рационально проводить спектрофотометрически при длине волны 241нм с чувствительностью метода 0,755мкг/мл и погрешностью ±1,42%. Разработанная методика анализа кетоконазола в мази с помощью уравнения калибровочного графика позволяет устанавливать содержание препарата в лекарственной форме в пределах допустимых нормативных отклонений.

Сведения об авторах статьи:

Кобелева Татьяна Алексеевна – д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

Сичко Алик Иванович – д.фарм.н., профессор кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: sichko@tyumsmu.ru.

Бессонова Наталья Сергеевна – к.б.н., доцент кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: Bessonova@tyumsmu.ru.

Евстафьева Татьяна Геннадьевна – аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел.: 8(345)220-89-65. E-mail: evst.tany@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальность модели персонализированной медицины для врача-инфекциониста / Н.Д. Юшук [и др.] // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т.7, № 2. – С. 19-29.
2. A highly sensitive LC-MS/MS method for determination of ketoconazole in human plasma: Application to a clinical study of the exposure to ketoconazole in patients after topical administration / K. Wang [et al.] // J. Pharm. and Biomed. Analysis – 2016 – Vol.128. – P. 504-509.

3. Бойко-Максимова, Г.И. Современные методы диагностики и лечения кандидоза слизистой оболочки полости рта / Г.И. Бойко-Максимова, Л.И. Палий, В.А. Черныш // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – №3 (14). – С. 40-45.
4. Илиев, К.И. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозол» / К.И. Илиев, Н.Н. Бачева, Л.П. Ларионов // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, № 2(86). – С. 127–131.
5. Применение спектрофотометрического анализа для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метамизооль» и «Фенилбутазол» / Т.Г. Евстафьева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2018. – Т. 19, № 3(95). – С. 56-62.
6. Илиев, К.И. Спектрофотометрический анализ анестезина в лекарственной форме с тизолом / К.И. Илиев // Актуальные проблемы управления здоровьем населения. – 2014. – №7. – С. 352-354.

REFERENCES

1. The relevance of the personalized medicine model for the infectious disease doctor / N.D. Yushchuk [et al.] // Infections Diseases: News, Opinions, Training – 2018. – Vol.7, № 2. – P. 19-29.
2. A highly sensitive LC-MS/MS method for determination of ketoconazole in human plasma: Application to a clinical study of the exposure to ketoconazole in patients after topical administration / K. Wang [et al.] // J. Pharm. and Biomed. Analysis – 2016 – Vol.128. – P. 504-509.
3. Vojko-Maksimova, G.I. The morden method of diagnosis and management of candidiasis / G.I. Boyko-Maksimova, L.I. Paliy, V.A. Chernish // Clinical infectology and parasitology. – 2015. - № 3(14). – P. 40-45.
4. Iliiev, K.I. Biopharmactic and pharmacological research of «Lidodiclozol» ointment / K.I. Iliiev, N.N. Bacheva, L.P. Larionov // Medical science and education of the Ural. – 2016. – Vol. 17, № 2(86). – P. 127-131.
5. Application of spectrophotometric analysis to establish osmotic and transcutated activity of new dosage forms «Metamiozol» and «Phenylbutazol» / T.G. Evstafieva [et al.] // Medical science and education of the Ural. – 2018. – Vol. 19, № 3(95). – P. 56-62.
6. Iliiev, K.I. Spectrophotometric analysis of anestezin in dosage from with tizol / K.I. Iliiev // Actual problems of public health management. - 2014. - №7. – P. 352-354.

УДК 674.032.477.624.2

© В.В. Чемпосов, А.Г. Васильева, Н.К. Чирикова, 2020

В.В. Чемпосов, А.Г. Васильева, Н.К. Чирикова

ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ИЗ *JUNIPERUS COMMUNIS L. VAR. SAXATILIS*

ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет имени
М.К. Аммосова», г. Якутск

Род *Juniperus L.* – самый многочисленный в семействе *Cupressaceae*, виды которого широко применяются в народной медицине разных стран.

Цель – определение количественного и качественного содержания фенольных соединений у *Juniperus communis*, произрастающего в Якутии.

Материал и методы: объектом исследования служила хвоя *J. communis*, собранная в Верхоянском районе Республики Саха (Якутия) в 2019 г. Общее содержание фенольных соединений определяли по методу Фолина-Чокальтеу. Качественный и количественный состав фенольных соединений изучали с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектором (ВЭЖХ-УФ).

Результаты. В результате метаболомного анализа идентифицировано наличие в хвое *J. communis* 17 различных соединений, включая фенилпропаноиды и их гликозиды, флавоноиды как в форме гликозида, так и в форме агликона, а также катехин, процианидины и терпены. Доминирующими соединениями в *J. communis* являются эллаговая кислота (14,97±0,31 мг/г), катехин (5,71±0,11 мг/г) и рутин (3,54±0,07 мг/г).

Выводы. Спиртовое извлечение хвои *J. communis* содержит до 37,7%±0,5 фенольных соединений. Результаты исследования доказывают перспективность применения хвои *J. communis* в качестве лекарственного растительного сырья.

Ключевые слова: *Juniper communis*, биологически активные соединения, фенольные соединения, терпены, ВЭЖХ-УФ.

V.V. Chemposov, A.G. Vasilieva, N.K. Chirikova

PHENOL COMPOUNDS FROM *JUNIPERUS COMMUNIS L. VAR. SAXATILIS*

The genus *Juniperus L.* is the largest in the *Cupressaceae* family, the species of which are widely used in folk medicine of different countries.

The goal is to determine the quantitative and qualitative content of phenolic compounds in *Juniperus communis* growing in Yakutia.

Material and methods: The needles of *J. communis*, collected in the Verkhoyansk district of the Republic of Sakha (Yakutia) in 2019, were the object of the study. The total content of phenolic compounds was determined by the Folin-Ciocalteu method. The qualitative and quantitative composition of phenolic compounds was studied using HPLC-UV.

Results: As a result of metabolic analysis, the presence of 17 different compounds in the needles of *J. communis* was identified, including phenylpropanoids and their glycosides, flavonoids both in the form of glycoside and in the form of aglycon, catechin, pro-cyanidins and terpenes. The dominant compounds in *J. communis* are ellagic acid (14,97 ± 0,31 mg / g), catechin (5,71 ± 0,11 mg / g) and rutin (3,54 ± 0,07 mg / g).

Conclusions: Alcohol extraction of needles of *J. communis* contains up to 37,7% ± 0,5 phenolic compounds. The results prove the promise of the use of needles *J. communis* as a medicinal plant material.

Key words: *Juniper communis*, biologically active compounds, phenolic compounds, terpenes, HPLC-UV.

Можжевельник обыкновенный (*J. communis L.*) – один из распространённых видов на всей территории России. Это вечнозеленые хвойные деревья и кустарники, произрастаю-

щие в разнообразных экологических условиях (от субарктической тундры до субтропических полупустынь и высокогорий). Общая занимаемая площадь в Сибири составляет 7,8

млн. км² [1]. Следует также отметить, что среди разновидностей можжевельника обыкновенного, только *J. communis* L. var. *saxatilis* (*J. sibirica*) растет в субарктической климатической зоне [2,3]. В настоящее время шишкоягоды *J. communis* признаны Государственной Фармакопеей РФ и стандартизация плодов (цельное сырье) осуществляется определением количественного содержания эфирных масел (не менее 0,5%) [4]. *J. communis* широко используется в народной медицине благодаря значительному содержанию в хвое и шишкоягодах эфирных масел. Население применяет *J. communis* при лечении таких заболеваний как астма, асцит, геморрой, чесотка, ревматизм, нервные болезни и болезни печени. *J. communis* обладает фитонцидными, противовоспалительными, желчегонными и отхаркивающими свойствами [5]. В якутской традиционной медицине настоем из хвои *J. communis* применяется в качестве мочегонного средства, а отвар хвои с ветками используется при болезнях печени и желтухе [6,7]. В настоящее время средства, получаемые из *J. Communis*, используются в качестве антибактериальных, противовирусных, антиоксидантных, противораковых, антидиабетических препаратов, а также применяются в парфюмерии и пищевой промышленности [8-11].

В плодах *J. communis* были обнаружены, терпеноиды, кумарины, флавоноиды, жиры и липофильные вещества [12]. Характерной особенностью *J. communis* от других видов можжевельника является преобладание в составе эфирного масла моноциклических монотерпенов [13,14]. Этанольный экстракт хвои *J. communis* обладает мощной гепатопротективной активностью у крыс благодаря фенольным соединениям [15]. Итальянские ученые в метанольном экстракте хвои *J. communis* с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ВЭЖХ-МС) установили присутствие 8 флавоноидов (катехин, апигенин, кверцетин, изокверцетин, апигетрин, кемпферол-7-О-Д-глюкопиранозид), корхинозид С и лигнин. Данный экстракт оказывает цитотоксическое действие, влияющее на морфологию раковых клеток и подавляет их рост [16]. В образцах хвои *J. Communis*, произрастающего в Сербии наблюдается более высокое содержание галловой кислоты (0,34 мг/г) и аментофлавона (0,392 мг/г) [17]. Тем не менее, сведений о фенольных соединениях хвои *J. communis* в доступной литературе немного, чаще всего ученые уделяют внимание к изучению терпеноидов [18-20].

Целью данной работы является исследование качественного и количественного состава фенольных соединений хвои *J. communis*, произрастающего на территории Якутии.

Материал и методы

Образцы хвои *J. communis* были собраны в Верхоянском районе Республики Саха (Якутия) – 03.07.2019, 67°09'10.6»N, 134°41'21.5»E). Сбор, сушка и хранение растительного сырья осуществлялись согласно требованиям Государственной фармакопеи XIII [4]. Гербарные образцы исследуемого растения хранятся в лаборатории им. А.А. Макарова Института естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова. Измельченное сырье экстрагировали 70% этанолом (соотношение 1:40) при 80°С. Общее содержание фенольных соединений определяли методом Фолина–Чокальтеу [21]. В колбе на 25 мл смешивали исследуемый раствор, 0,3 мл реактива, 3 мл 20% Na₂CO₃, доводили объем до метки. Светопоглощение растворов измеряли через 20 минут при 720 нм на спектрофотометре СФ-2000 (ОКБ Спектр, Санкт-Петербург). Результаты расчета общего содержания фенольных соединений представлены в виде среднего значения из трех параллельных определений по методике ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [4]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы Excel.

Условия проведения анализа на ВЭЖХ-УФ.

Для аналитической ВЭЖХ использовали микроколоночный жидкостный хроматограф Милихром А-02 (ООО ИХ «ЭкоНова», Новосибирск), снабженный колонкой ProntoSIL-120-5-C18 AQ (2×75 мм, 5 мкм; Metrohm AG, Herisau, Switzerland). Условия анализа: элюент А – (4.1 М LiClO₄ в 0.1 М HClO₄) и H₂O 5:95, элюент В – MeCN; градиентный режим (% В): линейный градиент 0–20 мин 5–100%; ν 200 мкл/мин; температура колонки 40°С; длина волн: 230, 250, 270, 290, 310, 330, 350 нм. Расчет содержания индивидуальных компонентов проводили по градуировочным графикам, построенным по коммерческим образцам стандартных соединений.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования получены новые данные по количественному и качественному содержанию фенольных соединений в хвое *J. communis*, произрастающего в Якутии. Установлено, что содер-

жание фенольных соединений в 70% этаноловом извлечении хвои *J. communis* составляет $37,7\% \pm 0,5$. Высокое содержание фенольных соединений может быть связано с защитным механизмом растения к суровым климатическим условиям региона.

В результате метаболомного анализа методом ВЭЖХ-УФ спиртового извлечения хвои *J. communis* установлено содержание 17 соединений (14 фенольных соединений и 3 терпена), идентификация которых проведена в сравнении с коммерческими образцами (см. рисунок и таблицу). Доминирующим соединением в *J. communis* является эллаговая кислота, основной компонент гидролизующих дубильных веществ. В *J. communis* галловая кислота идентифицирована в виде агликона и гликозида и ее содержание незначительно.

Флавоноиды представлены как в форме гликозида, так и в форме агликона. Иденти-

фицированы следующие гликозиды: гликозид кемпферола (никотифлорин), гликозид кверцетина (рутин) и изоскутелляреин-7-О-гликозид. Имеются литературные данные о содержании аментофлавона и рутина в *J. oxycedrus* subsp. *macrocarpa* [22]. Yaglioglu и Eser описали рутин как одно из самых распространенных соединений в листьях *J. communis* и *J. oxycedrus* [23].

В ходе дальнейшей идентификации флавоноидов в спиртовом извлечении хвои *J. communis* установлено присутствие бифлавоноидов-агликонов, таких как купрессуфлавоны, аментофлавоны и хинокифлавоны. Бифлавоноиды хвои *J. communis* образованы в результате конденсации двух молекул апигенина. Купрессуфлавоны и хинокифлавоны ранее были выделены и описаны только в надземной части *J. drupacea* (см. рисунок) [24].

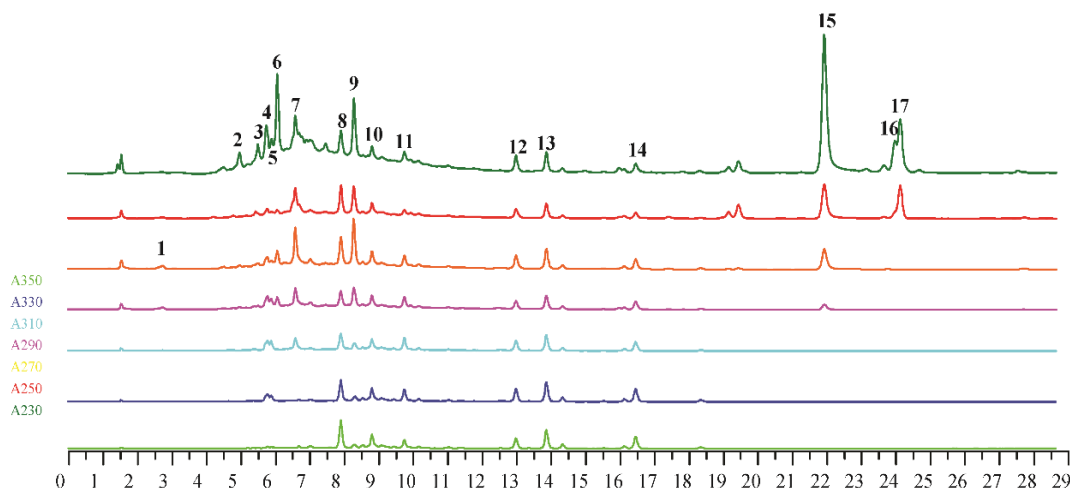


Рис. Хроматограммы хвои *J. communis* (ВЭЖХ; детектирование при 230, 250, 270, 290, 310, 330, 350 нм). Числами обозначено положение соединений: 1 – галловая кислота; 2 – моногаллоил-глюкоза; 3 – галлокатехин; 4 – процианидин В₁; 5 – эпигаллокатехин; 6 – катехин; 7 – процианидин В₂; 8 – рутин; 9 – эллаговая кислота; 10 – никотифлорин; 11 – изоскутелляреин-7-О-гликозид; 12 – купрессуфлавоны; 13 – аментофлавоны; 14 – хинокифлавоны; 15 – α-пинен; 16 – сабинен; 17 – лимонен

Таблица

Количественное содержание биологически активных веществ в хвое <i>J. communis</i>	
Соединение	Содержание, мг/г
Эллаговая кислота	$14,97 \pm 0,31$
Катехин	$5,71 \pm 0,11$
Рутин	$3,54 \pm 0,07$
Процианидин В ₁	$1,87 \pm 0,03$
Моногаллоил-глюкоза	$1,71 \pm 0,03$
Процианидин В ₂	$1,55 \pm 0,03$
Галлокатехин	$1,32 \pm 0,02$
Изоскутелляреин-7-О-гликозид	$1,27 \pm 0,02$
Аментофлавоны	$1,24 \pm 0,02$
Хинокифлавоны	$1,12 \pm 0,02$
Эпигаллокатехин	$0,83 \pm 0,02$
Купрессуфлавоны	$0,75 \pm 0,02$
Никотифлорин	$0,69 \pm 0,02$
Галловая кислота	$0,14 \pm 0,00$

В доступной нам литературе не обнаружены данные о содержании в хвое *J. communis* эпигаллокатехина, процианидинов

В₁ и В₂. Восстановленные формы флавоноидов в спиртовом извлечении хвои *J. communis* представлены катехином, галлокатехином и эпигаллокатехином, а также установлено содержание процианидинов В₁ и В₂ в исследуемом объекте. По литературным данным основными компонентами эфирного масла хвои *J. communis* являются α-пинен (от 42,5 до 47,1%), лимонен (от 6,1 до 34,7%) и сабинен (от 3,6 до 29,8%) [25-28]. В исследуемой *J. communis* кроме фенольных соединений нами выявлено присутствие терпенов с доминированием пинена (см. таблицу).

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования получены новые данные по количественному и качественному содер-

жанию фенольных соединений в хвое *J. communis*, произрастающего в Якутии. Методом ВЭЖХ-УФ установлено содержание в исследуемом объекте 14 фенольных соединений (фенилпропаноиды, флавоноиды и процианидины). В спиртовом извлечении хвои *J. communis* преобладают эллаговая кислота, катехин и рутин. В растительном сырье идентифицировано присутствие бифлавоноидов, таких как купрессуфлавоноид, аментофлавоноид и хинокифлавоноид. Полученные данные свиде-

тельствуют о накоплении в хвое *J. communis* 3-х терпенов: α -пинена, лимонена и сабинена. Высокое содержание фенольных соединений в хвое *J. communis* дает возможность применения не только плодов, но и надземной части данного растения.

Информация о финансировании

Результаты были получены в рамках выполнения государственного задания Минобрнауки РФ (FSRG-2020-0019) и при поддержке РФФИ, проект № 19-09-00361.

Сведения об авторах статьи:

Чемпосов Владимир Виталиевич – аспирант биологического отделения института естественных наук Северо-Восточного федерального университета. Адрес: 677000, г. Якутск, ул. Кулаковского 48. E-mail: soulkage94@gmail.com.

Васильева Айна Григорьевна – студент биологического отделения института естественных наук Северо-Восточного федерального университета. Адрес: 677000, г. Якутск, ул. Кулаковского 48. E-mail: kagamisatou@gmail.com.

Чирикова Надежда Константиновна – д.фарм.н., профессор биологического отделения, зам. директора института естественных наук Северо-Восточного федерального университета. Адрес: 677000, г. Якутск, ул. Кулаковского, 48. E-mail: hofnung@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Князева С.Г. Внутрипопуляционная изменчивость можжевельника обыкновенного / С.Г. Князева // Хвойные бореальной зоны. – 2010. – №1-2. – С. 91-96.
2. Атлас лекарственных растений Якутии / Л.В. Кузнецов [и др.] – Якутск: Изд-во СО РАН, 2003 – 194 с.
3. Adams R. P. Junipers of the World: The genus *Juniperus* / R. P. Adams / 4th Ed. Trafford Publishing Co., Bloomington, IN. – 2014. – 417 p.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации / МЗ РФ. – XIII изд. – М., 2015. – 1470 с.
5. Кароматов, И.Д. Можжевельник в народной и научной медицине / И.Д. Кароматов, М.С. Давлатова // Биология и интегративная медицина. – 2018. – №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mozhzhvevelnik-v-narodnoy-i-nauchnoy-meditisine/viewer> (дата обращения: 16.11.2020).
6. Макаров, А.А. Растительные лечебные средства якутской народной медицины / А.А. Макаров. – Якутск: Якут. кн. изд-во, 1974. – С. 42-43.
7. Макаров, А.А. Лекарственные растения Якутии и перспективы их освоения / А.А. Макаров. – Новосибирск: Изд-во Сибирского отделения РАН, 2002. – 264 с.
8. Genoprotective, antioxidant, antifungal and anti-inflammatory evaluation of hydroalcoholic extract of wild-growing *Juniperus communis* L. (Cupressaceae) native to Romanian southern sub-Carpathian hills / I. Fierascu [et al]. // BMC complementary and alternative medicine. – 2018. – Т. 18. – №. 1. – 3 p.
9. Ložienė K. Juniper (*Juniperus communis* L.) Oils / K. Ložienė, P.R. Venskutonis // Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety. – 2016.
10. Chemical characterization, antioxidant, genotoxic and in vitro cytotoxic activity assessment of *Juniperus communis* var. *saxatilis* / B. Vasiljević [et al] // Food and chemical toxicology. – 2018. – Т. 112. – P. 118-125.
11. Raasmaja A. The Water Extract of *Juniperus communis* L. Induces Cell Death and Sensitizes Cancer Cells to Cytostatic Drugs through p53 and PI3K/Akt Pathways / A. Raasmaja, U. Stenius, A. Ghalali // International journal of molecular sciences. – 2019. – Т. 20. – №. 9. – 2054 p.
12. Кожанова, К.К. Фитохимические исследования СО₂ экстракта из плодов можжевельника обыкновенного (*Juniperus communis*) / К.К. Кожанова, Г.Ф. Полотова // Вестник КазНМУ. – 2018. – №2. – С. 269-271.
13. Зырянова, Ю.В. Химический состав можжевельника сибирского, каллусной ткани и послеэкстракционного остатка / Ю.В. Зырянова, Е.Н. Аёшина, Н.А. Величко // Химия растительного сырья. – 2012. – №2. – С. 145-150.
14. Компонентный состав и антибактериальная активность эфирного масла древесной зелени *juniperus communis* L. субарктической зоны России / Н.А. Самсонова [и др.] // Сибирский лесной журнал. 2020. – №2. – С. 31-39.
15. Ved A. Antioxidant and hepatoprotective potential of phenol-rich fraction of *Juniperus communis* Linn. leaves / A. Ved, A. Gupta, A. K. S. Rawat // Pharmacognosy magazine. – 2017. – Т. 13. – №. 49. – 108 p.
16. Polyphenolic profile and targeted bioactivity of methanolic extracts from Mediterranean ethnomedicinal plants on human cancer cell lines / Pollio A. [et al.] // Molecules. – 2016. – Т. 21. – №. 4. – 395 p.
17. Chemical characterization, antioxidant, genotoxic and in vitro cytotoxic activity assessment of *Juniperus communis* var. *saxatilis* / Vasiljević B. [et al] // Food and chemical toxicology. – 2018. – Т. 112. – P. 118-125.
18. Baerheim Svendsen A. A comparative study of the composition of the essential needle oils of Norwegian low lands Juniper and high mountains Juniper / A. Baerheim Svendsen, J. J. C. Scheffer, A. Looman // Scientia Pharmaceutica. – 1985. – Т. 53. – P. 159-161.
19. Kallio H. Maritime influence on the volatile terpenes in the berries of different ecotypes of juniper (*Juniperus communis* L.) in Finland / H. Kallio, K. Junger-Mannermaa // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 1989. – Т. 37. – №. 4. – P. 1013-1016.
20. Effect of latitude and altitude on the terpenoid and soluble phenolic composition of juniper (*Juniperus communis*) needles and evaluation of their antibacterial activity in the boreal zone / Martz F. [et al.] // Journal of agricultural and food chemistry. – 2009. – Т. 57. – №. 20. – P. 9575-9584.
21. Singleton V.L. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. / V.L. Singleton, R. Orthofer, R.M. Lamuela-Raventos // Methods in Enzymology. – 1999. – Vol.299. – P. 152-178.
22. Polyphenolic compounds from the leaves of *Juniperus oxycedrus* L. subsp. *macrocarpa* (Sm.) Ball. / Stassi V. [et. al.] // Pharmaceutica Acta Helveticae. – 1998. – Т. 72. – №. 5. – P. 311-312.
23. Yaglioglu A. S. Screening of some *Juniperus* extracts for the phenolic compounds and their antiproliferative activities / A. S. Yaglioglu, F. Eser // South African Journal of Botany. – 2017. – Т. 113. – P. 29-33.
24. Sakar M. K. Flavonoide in Blättern von *Juniperus drupacea* / M. K. Sakar, H. Friedrich // Planta medica. – 1984. – Т. 50. – №. 01. – P. 108-109.
25. Chemical Composition, Cytotoxic and Antibacterial Activities of Essential Oils of Cultivated Clones of *Juniperus communis* and Wild *Juniperus* Species / A. K. Maurya [et al] // Chemistry & biodiversity. – 2018. – Т. 15. – №. 9. – P. e1800183.

26. Antifungal and repellent activities of the essential oils from three aromatic herbs from western Himalaya / I. Stappen [et al.] // *Open Chemistry*. – 2018. – T. 16. – №. 1. – P. 306-316.
27. Antibacterial and biofilm inhibitory activity of medicinal plant essential oils against *Escherichia coli* isolated from UTI patients / R. Latha [et al.] // *Molecules*. – 2019. – T. 24. – №. 6. – 1161 p.
28. A colorimetric broth microdilution method for assessment of *Helicobacter pylori* sensitivity to antimicrobial agents / P. Knezevic [et al.] // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2018. – T. 152. – P. 271-278.

REFERENCES

1. Knyazeva S.G. Vnutripopolyacionnaya izmenchivost' mozhzhevel'nika obyknovennogo / S.G. Knyazeva. – Hvojnye boreal'noj zony. 2010. №1-2. – S. 91-96. (In Russ).
2. Atlas lekarstvennyh rastenij YAkutii / L.V. Kuznecov [i dr.] – YAkutsk: izd-va SO RAN, 2003 – 194 s. (In Russ).
3. Adams R. P. Junipers of the World: The genus *Juniperus* / R. P. Adams / 4th Ed. Trafford Publishing Co., Bloomington, IN. - 2014. - 417 p.
4. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossijskoj Federacii / MZ RF. – XIII izd. – Moskva, 2015. – 1470 s. (In Russ).
5. Karomatov I.D. Mozhzhevel'nik v narodnoj i nauchnoj medicine / I. D. Karomatov, M.S. Davlatova // *Biologiya i integrativnaya medicina*. – 2018. – №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/mozhzhevelnik-v-narodnoj-i-nauchnoj-medsine/viewer> (In Russ).
6. Makarov, A.A. Rastitel'nye lechebnye sredstva yakutskoj narodnoj mediciny / A.A. Makarov. - YAkutsk: YAkut. kn. izd-vo. -1974. – S. 42-43. (In Russ).
7. Makarov, A.A. Lekarstvennye rasteniya YAkutii i perspektivy ih osvoeniya. / A.A. Makarov. - Novosibirsk: Izd-vo Sibirskogo otdeleniya RAN. - 2002. – 264 s. (In Russ).
8. Genoprotective, antioxidant, antifungal and anti-inflammatory evaluation of hydroalcoholic extract of wild-growing *Juniperus communis* L. (Cupressaceae) native to Romanian southern sub-Carpathian hills / I. Fierascu [et al.] // *BMC complementary and alternative medicine*. – 2018. – T. 18. – №. 1. – 3 p.
9. Ložienė K. Juniper (*Juniperus communis* L.) Oils / K. Ložienė, P.R. Venskutonis // *Essential Oils in Food Preservation, Flavor and Safety*. – 2016.
10. Chemical characterization, antioxidant, genotoxic and in vitro cytotoxic activity assessment of *Juniperus communis* var. *saxatilis* / B. Vasilijević [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2018. – T. 112. – P. 118-125.
11. Raasmaja A. The Water Extract of *Juniperus communis* L. Induces Cell Death and Sensitizes Cancer Cells to Cytostatic Drugs through p53 and PI3K/Akt Pathways / A. Raasmaja, U. Stenius, A. Ghalali // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – T. 20. – №. 9. – 2054 p.
12. Kozhanova K.K. Fitohimicheskie issledovaniya SO2 ekstrakta iz plodov mozhzhevel'nika obyknovennogo (*Juniperus communis*) / K.K. Kozhanova, G.F. Polatova // *Vestnik KazNMU*. 2018. №2. – S. 269-271. (In Russ).
13. Zyryanova YU. V. Himicheskij sostav mozhzhevel'nika sibirskogo, kallusnoj tkani i posleekstrakcionnogo ostatka / YU. V. Zyryanova, E. N. Ayoshina, N. A. Velichko // *Himiya rastitel'nogo syr'ya*. – 2012. – №2- P. 145-150. (In Russ)
14. Komponentnyj sostav i antibakterial'naya aktivnost' efirnoogo masla drevesnoj zeleni juniperus communis l. subarkticheskoj zony rossii / Samsonova N.A [i dr.] // *Sibirskij lesnoj zhurnal*. 2020. – №2. – S. 31-39. (In Russ).
15. Ved A. Antioxidant and hepatoprotective potential of phenol-rich fraction of *Juniperus communis* Linn. leaves / A. Ved, A. Gupta, A. K. S. Rawat // *Pharmacognosy magazine*. – 2017. – T. 13. – №. 49. – 108 p.
16. Polyphenolic profile and targeted bioactivity of methanolic extracts from Mediterranean ethnomedicinal plants on human cancer cell lines / Pollio A. [et al.] // *Molecules*. – 2016. – T. 21. – №. 4. – 395 p.
17. Chemical characterization, antioxidant, genotoxic and in vitro cytotoxic activity assessment of *Juniperus communis* var. *saxatilis* / Vasilijević B. [et al.] // *Food and chemical toxicology*. – 2018. – T. 112. – P. 118-125.
18. Baerheim Svendsen A. A comparative study of the composition of the essential needle oils of Norwegian low lands Juniper and high mountains Juniper / A. Baerheim Svendsen, J. J. C. Scheffer, A. Looman // *Scientia Pharmaceutica*. – 1985. – T. 53. – P. 159-161.
19. Kallio H. Maritime influence on the volatile terpenes in the berries of different ecotypes of juniper (*Juniperus communis* L.) in Finland / H. Kallio, K. Junger-Mannermaa // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 1989. – T. 37. – №. 4. – P. 1013-1016.
20. Effect of latitude and altitude on the terpenoid and soluble phenolic composition of juniper (*Juniperus communis*) needles and evaluation of their antibacterial activity in the boreal zone / Martz F. [et al.] // *Journal of agricultural and food chemistry*. – 2009. – T. 57. – №. 20. – P. 9575-9584.
21. Singleton V.L. Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. / V.L. Singleton, R. Orthofer, R.M. Lamuela-Raventos // *Methods in Enzymology*. – 1999. – Vol.299. – P. 152-178.
22. Polyphenolic compounds from the leaves of *Juniperus oxycedrus* L. subsp. *macrocarpa* (Sm.) Ball. / Stassi V. [et. al.] // *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. – 1998. – T. 72. – №. 5. – P. 311-312.
23. Yaglioglu A. S. Screening of some *Juniperus* extracts for the phenolic compounds and their antiproliferative activities / A. S. Yaglioglu, F. Eser // *South African Journal of Botany*. – 2017. – T. 113. – P. 29-33.
24. Sakar M. K. Flavonoide in Blättern von *Juniperus drupacea* / M. K. Sakar, H. Friedrich // *Planta medica*. – 1984. – T. 50. – №. 01. – P. 108-109.
25. Chemical Composition, Cytotoxic and Antibacterial Activities of Essential Oils of Cultivated Clones of *Juniperus communis* and Wild *Juniperus* Species / A. K. Maurya [et al.] // *Chemistry & biodiversity*. – 2018. – T. 15. – №. 9. – P. e1800183.
26. Antifungal and repellent activities of the essential oils from three aromatic herbs from western Himalaya / I. Stappen [et al.] // *Open Chemistry*. – 2018. – T. 16. – №. 1. – P. 306-316.
27. Antibacterial and biofilm inhibitory activity of medicinal plant essential oils against *Escherichia coli* isolated from UTI patients / R. Latha [et al.] // *Molecules*. – 2019. – T. 24. – №. 6. – 1161 p.
28. A colorimetric broth microdilution method for assessment of *Helicobacter pylori* sensitivity to antimicrobial agents / P. Knezevic [et al.] // *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. – 2018. – T. 152. – P. 271-278.

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.15

© М.А. Курылёва, И.А. Кирщина, 2020

М.А. Курылёва, И.А. Кирщина
**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
 ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДЕТЕЙ БЕЗРЕЦЕПТУРНОГО ОТПУСКА
 (НА ПРИМЕРЕ ПРОТИВОКОНГЕСТИВНЫХ СРЕДСТВ)**
 ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
 Минздрава России, г. Пермь

Цель. Разработать научный подход к формированию рекомендаций по выбору лекарственных препаратов для детей в рамках ответственного самолечения.

Материал и методы. В исследовании использовался системный подход, состоящий из 2 этапов:

– контент – анализ международных и российских публикаций, рекомендаций, инструкций по медицинскому применению противоконгестивных средств;

– сравнительный анализ 5 международных непатентованных наименований – нафазолина, фенилэфрина, трамазолина, ксилометазолина и оксиметазолина, включая комбинации с добавлением консервантов и/или других фармакологически активных компонентов.

Результаты. Сформированы критерии выбора лекарственных препаратов безрецептурного отпуска с позиций предупреждения фармакотерапевтических рисков в детской практике. Проведена балльная оценка действующих веществ из фармакотерапевтической группы противоконгестивных средств по сформированным критериям выбора. Рассмотрены вспомогательные вещества, входящие в состав противоконгестивных лекарственных препаратов, и их действие на организм ребенка.

Выводы. На основании проведенных исследований предложен методический подход к выбору лекарственных препаратов для детей безрецептурного отпуска на примере противоконгестивных средств, позволяющий фармацевтическим специалистам осуществлять профессиональные рекомендации наиболее безопасных лекарственных препаратов безрецептурного отпуска с учетом возрастных и физиологических особенностей конкретного ребенка.

Ключевые слова: рациональный выбор, лекарственный препарат, международное непатентованное наименование, фармацевтический специалист, дети, противоконгестивные средства.

М.А. Kurylyova, I.A. Kirshchina
**PROFESSIONAL APPROACH TO THE CHOICE OF OVER-THE-COUNTER
 MEDICINES FOR CHILDREN (ON THE EXAMPLE OF ANTICONGESTIVES)**

Objective. Develop a scientific approach to the development of recommendations on the choice of medicines for children in the framework of responsible self-treatment.

Material and methods. The study used a system approach consisting of 2 steps:

- Content-analysis of international and Russian publications, recommendations, instructions on the medical use of anti-congestive agents;

- Comparative analysis of 5 international generic names - naphazoline, phenylephrine, tramazoline, xylomethazoline and oxymethazoline, including combinations with addition of preservatives and/or other pharmacologically active components.

Results. Selection criteria are created for drugs of non-prescription dispensing from positions of prevention pharmacotherapeutic risks in children's practice. The score assessment of active substances from the pharmacotherapeutic group of anticongestive agents was carried out according to formed selection criteria. Excipients included in anticongestive drugs and their effect on the child's body are considered.

Conclusions. Based on the studies carried out, a methodical approach to the selection of drugs of non-prescription dispensing for children (on the example of anti-congestive agents) is proposed, which allows pharmaceutical specialists to carry out professional recommendations of the safest drugs of non-prescription dispensing taking into account the age and physiological characteristics of a particular child.

Key words: Rational choice, medicine, international generic name, pharmaceutical specialist, children, anticongestive agents.

Противоконгестивные средства – лекарственные препараты (ЛП) безрецептурного отпуска (БРО), зачастую используемые родителями для самостоятельного устранения заложенности и облегчения носового дыхания у детей, в том числе грудного возраста. Данная фармакотерапевтическая группа (ФТГ) представлена достаточным количеством лекарственных средств (ЛС) с международными непатентованными наименованиями (МНН), которые характеризуются неоднородным профилем безопасности и различными рекомендациями к использованию. Следует отметить, что нерациональное использование противоконгестивных средств может приводить к нежелательным последствиям, что обуслов-

ливает ограничения их использования в детской практике [5,6,9]. С целью минимизации рисков причинения вреда здоровью от нерационального применения противоконгестивных ЛС (особенно детям) фармацевтическим специалистам целесообразно использовать пациентоориентированный подход к выбору ЛП для их рекомендаций к применению в рамках ответственного самолечения детей с учетом их возрастных, физиологических и других особенностей, оказывающих влияние на развитие нежелательных реакций от использования противоконгестивных ЛП [8].

Целью исследования является разработка подхода к выбору лекарственных средств для детей с позиций рационального и без-

опасного использования на примере противоконгестивных средств.

Материал и методы

Проведен контент-анализ клинических рекомендаций, стандартов лечения, публикаций, инструкций по медицинскому применению, на основе которого сформированы критерии выбора ЛП с позиций минимизации фармакотерапевтических рисков. Методом систематизации проведена группировка МНН противоконгестивных ЛС (нафазолин, фенилэфрин, трамазолин, ксилометазолин и оксиметазолин) по разработанным критериям и сформированы предложения для рекомендаций противоконгестивных ЛП БРО детям.

Результаты и обсуждение

В ходе исследования проведен сравнительный анализ 5 МНН – нафазолин, фенилэфрин, трамазолин, ксилометазолин и оксиметазолин.

По результатам контент-анализа современных российских и зарубежных источников литературы нами определены фармакотерапевтические критерии для сравнительного анализа МНН: начало и продолжительность действия; длительность использования; соотношение возраста пациента и дозировки ЛС; лекарственная форма/форма выпуска; возможные нежелательные реакции; наличие/отсутствие вспомогательных веществ.

В процессе изучения инструкций по медицинскому применению ЛП установлено, что по критериям «начало действия» и «длительность использования ЛП» анализируемые ЛС сопоставимы. Анализ клинических рекомендаций показал, что рационально назначать ЛС коротким курсом до 5 дней [2,3], поскольку длительное использование (более 7-10 дней) может вызвать медикаментозный ринит и/или атрофию назальной слизистой оболочки [6].

Изучение продолжительности действия противоконгестивных средств показало, что по данному критерию они классифицируются на следующие группы: короткого (4-6 ч), средней продолжительности (6-8 ч) и длительного (8-12 ч) действия [6,9]. Отмечено, что предпочтнее следует отдавать ЛС с более длительным действием, так как уменьшение кратности приема снижает риск передозировки и развития лекарственной зависимости [3].

Анализ лекарственных форм (ЛФ) противоконгестивных средств показал, что при использовании назальных капель и недозированных спреев возможен риск передозировки препарата ввиду затруднения точности дозирования и равномерности орошения слизи-

стой оболочки носа, что обуславливает преимущество назначения дозированных назальных спреев, предпочтительно снабженных помпой [1,3,5].

В ходе изучения возрастных ограничений для использования определенных ЛС установлено, что согласно информации, полученной из инструкций по медицинскому применению, оксиметазолин в концентрации 0,01% и фенилэфрин в концентрации 0,125% в каплях разрешено применять детям до года, ксилометазолин и нафазолин в каплях с 2-летнего возраста, трамазолин – с 6 лет.

В процессе анализа ранее опубликованных работ российских и зарубежных авторов установлено, что противоконгестивные средства в различной степени замедляют частоту биения ресничек слизистой оболочки носа, однако наибольшей цилиотоксичностью обладает нафазолин [5,9], наименьшей - ксилометазолин [1,4]. Вместе с тем встречаются данные, что возникновение подобного нежелательного эффекта вызвано наличием консервантов, входящих в состав ЛП, таких как бензалкония хлорид и моногидрат лимонной кислоты [1,5,7]. Следует отметить, что растворы ксилометазолина и оксиметазолина без содержания консерванта не снижают частоту биения ресничек слизистой оболочки носа [1,9].

Анализ инструкций по медицинскому применению показал, что в состав некоторых противоконгестивных средств наряду с сосудосуживающим компонентом входят и другие фармакологически активные вещества. Так, морская вода увлажняет слизистую носа и повышает местный иммунитет и в сочетании с ксилометазолином снижает негативное воздействие на функцию мерцательного эпителия [4,7]. Декспантенол обладает регенеративным действием, способствуя естественному заживлению слизистой носа, в комбинации с ксилометазолином нивелирует цилиотоксический эффект входящего в состав консерванта бензалкония хлорида [9]. Эфирные масла (ментол, эвкалиптол) оказывают охлаждающее действие на слизистую оболочку носа и вызывают ощущение свежести.

Таким образом, все вышеперечисленные критерии влияют на безопасность применения ЛС в детской практике и обуславливают необходимость систематизации полученной информации с целью разработки дальнейших профессиональных рекомендаций для фармацевтических специалистов, осуществляющих отпуск ЛП и фармацевтическое консультирование населения. Для систематизации полученной информации, нами примене-

на балльная система, положенная в основу оценки потенциальной безопасности противоконгестивных средств для детей. Максималь-

ный балл присваивался наиболее безопасной характеристике этих средств. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Балльная оценка противоконгестивных средств с позиций безопасности применения у детей

ЛС	Критерии выбора ЛС				Сумма баллов
	минимальный возраст	продолжительность эффекта	вспомогательные вещества	лекарственная форма	
О _{БКФ}	3	3	3	2	11
О _{КФ}	3	3	1	2	9
К _{БКФ}	2	2	3	3	10
К + Д	2	2	2	3	9
К + МВ	2	2	2	3	9
К _{КФ}	2	2	1	3	8
Т	1	3	2	3	9
Ф	3	1	1	2	7
Н	2	1	1	2	6

Примечание. О – оксиметазолин, К – ксилометазолин, Д – декспантенол, МВ – морская вода, Т – трамазолин, Ф – фенилэфрин, Н – нафазолин, БКФ – бесконсервантная форма, КФ – с содержанием консервантов.

Из табл.1 видно, что каждому ЛС, включая комбинации с добавлением консервантов и/или других фармакологически активных компонентов, присвоена балльная оценка по каждому критерию, исходя из потенциальных рисков для здоровья ребенка. Данные по критериям «начало действия» и «длительность использования» в таблицу не заносились, так как у всех ЛС они примерно равны и не влияют на общую сумму оценки ЛС. В рамках оценки ЛФ нами учитывались следующие составляющие: полнота ассортимента, то есть количество зарегистрированных лекарственных форм у анализируемого ЛС, и минимально допустимый возраст ребенка при применении каждой ЛФ. Таким образом, ЛС, набравшее наибольшее количество баллов, характеризуется наиболее высоким профилем безопасности по анализируемым критериям.

Для оптимального выбора ЛП БРО в каждой конкретной ситуации нами предложен

методический подход, в основу которого положен «принцип светофора», названный нами «GOR» как аббревиатура от английских слов соответствующих цветов (G – green – зеленый, O – orange – оранжевый, R – red – красный) и возраст ребенка. В рамках предложенного подхода произведена дифференциация противоконгестивных ЛС на 3 категории, в основу которой легли вышерассмотренные критерии:

G – ЛС, рекомендованные к применению в детской практике;

O – ЛС следует применять с осторожностью в детской практике;

R – ЛС следует избегать для применения в детской практике.

На основании «принципа светофора» сформированы обобщенные рекомендации по выбору противоконгестивных средств для детей с позиций минимизации фармакотерапевтических рисков (табл. 2).

Таблица 2

Рекомендации по выбору противоконгестивных средств для детей

Группы «GOR»	Возраст, лет		
	с 0 до 2	с 2 до 6	с 6 до 18
G – green	Оксиметазолин _{БКФ} 0,01% капли до года, 0,025% капли и спрей с года	Оксиметазолин _{БКФ} 0,025% капли, спрей	Оксиметазолин _{БКФ} 0,05% капли, спрей
		Ксилометазолин _{БКФ} 0,05% капли, спрей	Ксилометазолин _{БКФ} 0,1% капли, спрей
O – orange	Оксиметазолин _{КФ} 0,01% капли до года, 0,025% капли и спрей с года	Ксилометазолин+ декспантенол 0,05% спрей	Ксилометазолин+ декспантенол 0,1% спрей
		Ксилометазолин+ морская вода 0,05% спрей	Ксилометазолин+ морская вода 0,1% спрей
		Оксиметазолин _{КФ} 0,025% капли, спрей	Оксиметазолин _{КФ} 0,05% капли, спрей
		Ксилометазолин _{КФ} 0,05% капли, спрей	Ксилометазолин _{КФ} 0,1% капли, спрей
R – red	Фенилэфрин 0,125% капли	Фенилэфрин 0,125% капли, спрей с 4 лет	Фенилэфрин 0,125% капли, спрей
		Нафазолин 0,05% капли, спрей с 3 лет	Нафазолин 0,05% капли, спрей

Примечание. БКФ – бесконсервантная форма, КФ – с содержанием консервантов.

ЛС располагаются согласно возрастным рекомендациям в соответствующих дозировках. Необходимо отметить, что при отпуске ЛС с конкретным торговым наименованием фармацевтическому специалисту необходимо

уточнить возрастные ограничения в инструкции по медицинскому применению ЛП:

- в категорию выбора попадают только разрешенные к применению в определенной возрастной группе ЛС;

- в категорию G и O отнесены ЛС с более длительным действием;

- в категорию G отнесены ЛС, представленные на российском рынке бесконсервантными формами;

- в первую линию выбора категории O определены ЛС с содержанием вспомогательных веществ, нивелирующих нежелательные реакции, во вторую – с содержанием консервантов;

- для детей 6+ допустимо применение ЛС с содержанием эфирных масел при отсутствии аллергии на входящие компоненты.

Кроме того, одним из критериев выбора является ЛФ противоконгестивного средства, что следует учитывать во время проведения фармацевтических консультаций.

Метод «GOR» положен в основу методических рекомендаций для специалистов фармацевтического профиля, внедрение которых направлено на повышение фармацевтической безопасности при использовании ЛП для самостоятельного облегчения симптомов заложен-

ности носа у детей до оказания медицинской помощи, обеспечение доступности фармацевтической информации и повышение фармацевтической компетентности пациентов при оказании фармацевтического консультирования.

Заключение

Проведен сравнительный анализ ЛС, включая комбинации с добавлением консервантов и/или других фармакологически активных компонентов. С помощью разработанного метода «GOR» проведена дифференциация ЛС и сделан вывод, что предпочтительнее рекомендовать бесконсервантные формы ЛС длительного действия в соответствующих возрасту дозировках, выпускаемых в форме назального дозированного спрея. Предложенный подход имеет универсальный характер и может быть использован при формировании рекомендаций по выбору ЛП БРО независимо от принадлежности к ФТГ для минимизации фармакотерапевтических рисков и сохранения здоровья ребенка в рамках ответственного самолечения.

Сведения об авторах статьи:

Курьялёва Маргарита Андреевна – соискатель кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. E-mail: fedeneva-margo@mail.ru.

Кирищина Ирина Анатольевна – к.ф.н, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России. Адрес: 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2. Тел. 8(342)233-31-39, 8(342)233-53-79, E-mail: irina.kirshina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варьянская, А.В. Топические назальные деконгестанты: сравнительная характеристика и обзор побочных эффектов/А.В. Варьянская, А.С. Лопатин//Российская ринология. – 2015. – №4. – С. 50-56.
2. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации / Баранов А.А. [и др.]// Союз педиатров России. – М.: МЗ РФ, 2018. – 33 с.
3. Острый риносинусит: клинические рекомендации / А.С. Лопатин [и др.]// Российское общество ринологов. – М., 2017. – 36 с.
4. Мерцательный эпителий и топические деконгестанты: как минимизировать нежелательные явления? /Е.Л. Лаберко [и др.]//Вестник оториноларингологии. – 2014. – №5. – С. 76-79.
5. О безопасности применения назальных деконгестантов в педиатрической практике/Е.П. Карпова [и др.]//Вестник оториноларингологии. – 2018. – №2. – С. 46-50.
6. Пшеничная, Е.В. Деконгестанты и их побочные действия в лечении острого ринита у детей (клинический пример) /Е.В. Пшеничная, А.П. Дудчак, Н.А. Усенко // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – №3 (74). – С. 50- 53.
7. Радциг, Е.Ю. Эффективность комбинации ксилометазолина и морской воды в амбулаторной практике врача – педиатра и оториноларинголога/ Е.Ю. Радциг, Н.В. Ермилова//Педиатрия. – 2015. – №5(94). – С. 96-101.
8. Рыжова, О.А. Проблемы консультационного сопровождения безрецептурного отпуска лекарственных препаратов/О.А. Рыжова, Т.Л. Мороз//Медицинский вестник Башкортостана – 2016. – №5(65). – С. 49-53.
9. Современные аспекты применения назальных сосудосуживающих и вспомогательных препаратов в педиатрической практике/Д.А. Тулупов [и др.]//Медицинский совет. – 2018. – №2. – С. 114-117.

REFERENCES

1. Varyanskaya A.V., Lopatin A.S. Topical nasal decongestants: Comparative characteristics and a review of side effects //Russian rhinology. – 2015 - №4. – S. 50-56 (in Russ.).
2. Klinicheskie rekomendacii «Ostraja respiratornaja virusnaja infekcija (ORVI) u detej» (Acute respiratory viral infection (ORVI) at children) / Baranov A.A. [i dr.]// Sojuz pediatrov Rossii - M - 2018g. – 33 s (in Russ.).
3. Klinicheskie rekomendacii «Ostryj rinosinusit» (Acute rinosinusit) / A.S. Lopatin [i dr.]// Rossijskoe obshhestvo rinologov - M., 2017. – 36 s (in Russ.).
4. Mercatel'nyj jepitelij i topicheskie dekonjestanty: kak minimizirovat' nezhelatel'nye javlenija? (Mercurial epithelium and topical decongestants: how to minimize unwanted phenomena?)/E.L. Laberko [i dr.]//Vestnik otorinolaringologii. – 2014 - №5. – S. 76-79 (in Russ.).
5. Karpova E.P., Tulupov D.A., Vorob'eva M.P., Fedotov F.A., Dolginov D.M., Bykov M.V., Grabovskaya V.A. About the safety of application of nasal decongestants in the practice of pediatricians// Messenger of otorhinolaryngology. - 2018 - №2. – S. 46-50 (in Russ.).
6. Pshenichnaja E.V. Dekongestanty i ih pobochnye dejstvija v lechenii ostrogo rinita u detej (klinicheskij primer) /E.V. Pshenichnaja, A.P. Dudchak, N.A. Usenko // Mat' i ditja v Kuzbasse. – 2018 - №3 (74). - S. 50 – 53 (in Russ.).
7. Radtsig E. Y, Ermilova N.V. Efficacy of xylometazoline and seawater combination in pediatrician and otolaryngologist outpatient practice // Pediatrics. Magazine in the practice of pediatricians// Messenger of otorhinolaryngology. - 2015. - №5 (94). - S. 96-101 (in Russ.).
8. Ryzhova O.A., Moroz T.L. Problems of consulting support for over-the-counter medicines// Bashkortostan Medical Journal. – 2016 - №5(65) – S. 49-53 (in Russ.).
9. Tulupov D.A., Fedotov F.A., Karpova E.P., Grabovskaya V.A. Current aspects of use of nasal vasoconstrictors and adjunctive agents in pediatric practice// Medical council. – 2018. - №2. - S. 114 – 117 (in Russ.).

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.132-007.64:616.13-089+616.62-006
© Коллектив авторов, 2020

М.Ш. Кашаев^{1,2}, В.Ш. Ишметов^{1,2}, А.В. Павлов^{1,2}, Ф.А. Ашуров²,
Р.Ф. Сафин^{1,2}, И.Р. Каримов², А.Ф. Нагаев², А.Р. Якупов^{1,2}, М.Р. Нигматуллин^{1,2}
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТА С ИЗОЛИРОВАННЫМИ АНЕВРИЗМАМИ БРЮШНОЙ АОРТЫ,
ОБЩИХ ПОДВЗДОШНЫХ И ОБЩИХ БЕДРЕННЫХ АРТЕРИЙ
С СОПУТСТВУЮЩИМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

Представляем клинический случай успешного оперативного лечения пациента с изолированными аневризмами брюшной аорты, общих подвздошных и общих бедренных артерий с сопутствующим раком мочевого пузыря. Выполнено оперативное лечение в объеме: резекция брюшного отдела аорты, аортобифemorальное протезирование с реимплантацией нижней брыжеечной артерии – в связи с выраженным спаечным процессом. Для уменьшения операционной травмы и кровопотери аневризматический мешок аорты и подвздошных артерий не иссекался. Послеоперационный период протекал без особенностей. Пациент выписан на восьмые сутки в отделение медицинской реабилитации. Представленный случай нестандартного вмешательства позволил избежать грозного осложнения аневризм – разрыва аневризмы брюшного отдела аорты (АБА) и подвздошных артерий при тяжелой сопутствующей патологии.

Ключевые слова: аневризма брюшного отдела аорты, аневризма подвздошных артерий, аневризма бедренных артерий, резекция аневризмы, аортобифemorальное протезирование.

M.Sh. Kashaev, V.Sh. Ishmetov, A.V. Pavlov, F.A. Ashurov,
R.F. Safin, I.R. Karimov, A.F. Nagaev, A.R. Yakupov, M.R. Nigmatullin
**A CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL SURGICAL TREATMENT
OF A PATIENT WITH ISOLATED ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS,
COMMON ILIAC AND COMMON FEMORAL ARTERIES
WITH CONCOMITANT BLADDER CANCER**

We present a clinical case of successful surgical treatment of a patient with isolated abdominal aortic aneurysms, common iliac and common femoral arteries and associated bladder cancer. Surgical treatment was performed in the following areas: resection of the abdominal aorta, aorto-bifemoral prosthetics with reimplantation of the lower mesenteric artery, in connection with a pronounced adhesion process, to reduce surgical trauma and blood loss, aneurysmatic bag of the aorta and iliac arteries was not dissected. The postoperative period proceeded without any special features. The patient was discharged for the eighth day into the medical rehabilitation department. The presented case of non-standard intervention allowed to avoid a terrible complication of the aneurysm - rupture of the abdominal aortic aneurysm (AAA) and iliac arteries in case of severe accompanying pathology.

Key words: aneurysm of the abdominal aorta, aneurysm of the iliac arteries, aneurysm of the femoral arteries, resection of the aneurysm, aorto-bifemoral prosthetics.

Приблизительно 80% аневризм брюшного отдела аорты встречаются в инфраренальном отделе [1]. Факторами риска, связанными с аневризмой брюшного отдела аорты являются возраст, пол, этническая принадлежность, курение, гипертоническая болезнь. Риск аневризмы брюшного отдела аорты резко возрастает у лиц старше 60 лет [2,3]. Клинически значимые аневризмы (более 4 см в диаметре) встречаются примерно у 1% мужчин в возрасте от 55 до 64 лет, и их распространенность возрастает на 2-4% за каждые последующие 10 лет [2,3]. Аневризма брюшного отдела аорты в 4-6 раз чаще встречается у мужчин [4,5]. При аневризмах диаметром более 5 см риск разрывов в течение 5 лет составляет 25-40%, 1-7% при аневризмах от 4 до 5 см, 30-50% при аневризмах 8 см и более [6,7]. Кроме того, факторами, увеличивающими риск разрыва аневризм, являются продол-

жающееся курение, неконтролируемая гипертония и наличие других факторов [8].



Рис. 1. КТ-снимок 3-D реконструкции аневризмы брюшной аорты и подвздошных артерий

Нами представлен клинический случай успешного оперативного лечения пациента с изолированными аневризмами брюшной аорты, общих подвздошных (см. рис. 1) и общих бедренных артерий с сопутствующим онкологическим заболеванием.

Пациент К. 70 лет поступил с жалобами на пульсирующее образование в животе, в правой паховой области, перемежающую хромоту при ходьбе менее 100 метров. Со слов: болеет около 2 лет, когда начали проявляться вышеописанные жалобы. Из анамнеза известно: стаж курильщика 40 лет. Бросил курить 15 лет назад. Последние 5 лет до отказа от курения выкуривал по 3-4 пачки в день. Операции: иссечение паховой грыжи в 1998г., 2000г., 2003г., 2005г. Перенесенные заболевания: Ишемическая болезнь сердца. ХСН 1 ФК2. Гипертоническая болезнь стадия III, степень 1, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Рак мочевого пузыря Т3N0M0 стадия 3, группа 3. Получает курсы полихимиотерапии по поводу рака мочевого пузыря, последний 8-й курс от 09.2019 г. в режиме Гемцитабин–Карбоплатин. Гидронефроз. Хроническая болезнь почек, III стадия (СКФ 57,03 мл/мин/1,73м²).

По данным коронарографии гемодинамически незначимое поражение коронарного русла. По данным УЗДС брахиоцефальных артерий имеются гемодинамически незначимые стенозы. По данным эхокардиографии: дилатация всех камер сердца, уплотнение аорты с расширением в основании и восходящем отделе, фракция выброса (ФВ) 52%. По данным мультиспиральной компьютерной томографии от 02.2020: инфраренальный отдел аорты 47мм, правая общая подвздошная артерия увеличилась от 70 (по данным КТ от 12.2019 г.) до 119 мм (рис. 2), левая общая подвздошная артерия – 36 мм, правая общая бедренная артерия (ОБА) – 93 мм (рис. 3), левая общая бедренная артерия – 49 мм. Нижняя брыжеечная артерия проходима. Расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточников.

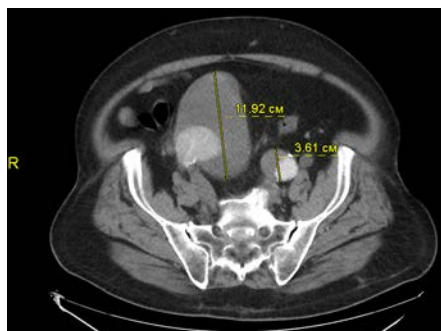


Рис. 2. Аневризма общих подвздошных артерий



Рис. 3. Аневризма общих бедренных артерий

Данные объективного осмотра: рост 178 см, вес 112 кг, ИМТ 35кг/м². Гемодинамика стабильная, тоны сердца приглушены, ритмичные с ЧСС 75 ударов в минуту. Пульсация на лучевых артериях удовлетворительная, хорошего наполнения и напряжения, ритмичная, с частотой 75 ударов в минуту. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Status localis: кожные покровы голеней и стоп справа и слева цианотичной окраски. Стопы обеих нижних конечностей прохладные на ощупь. В правой паховой области определяется пульсирующее образование до 6 см, умеренно болезненное, слева пульсовой толчок расширен до 2 см. Пульс на подколенной артерии слева и справа удовлетворительный, дистальнее – не определяется. Умеренный отек голеней и стоп.

На основании жалоб, анамнеза, клинических и параклинических методов исследования был выставлен диагноз, основной – атеросклероз, аневризма брюшной аорты, аневризма обеих общих подвздошных артерий и общих бедренных артерий. хроническая артериальная недостаточность 2Б ст. Сопутствующий: ИБС. ХСН 1 ФК2; гипертоническая болезнь стадия III, степень 1, риск сердечно-сосудистых осложнений 4; рак мочевого пузыря Т3N0M0 стадия 3, группа 3. Проведено 8 курсов полихимиотерапии в режиме Гемцитабин–Карбоплатин. Гидронефроз. Хроническая болезнь почек, III стадия (СКФ 57,03 мл/мин/1,73м²)

Поскольку у пациента имелся высокий риск ухудшения состояния по хронической болезни почек при большой кровопотере и массивной гемотрансфузии, решено выполнить нетипичный объем оперативного вмешательства.

Учитывая наличие у пациента аневризмы брюшного отдела аорты, быстрого роста аневризмы правой подвздошной артерии (+5см за 2 месяца), риска разрыва аневризмы, были определены показания к оперативному вмешательству по жизненным показаниям. На операции (рис. 4): паховыми доступами выделены аневризма общей бедренной артерии

(ОБА), поверхностная, глубокая артерии бедра с обеих сторон. Справа ОБА расширена от паховой связки до бифуркации диаметром до 10 см (рис. 5), слева ОБА до 5 см. Системная гепаринизация 2,5 тыс. ед. Продольная артериотомия. Аневризмы общих бедренных артерий резецированы, иссечены по глубокой артерии бедра и поверхностной бедренной артерии удовлетворительный ретроградный кровоток. Срединная лапаротомия. В брюшной полости спаечный процесс, нисходящая ободочная и сигмовидная кишки подпаяны к корню брыжейки тонкой кишки, висцеролиз.



Рис. 4. Схема операции

Имеется аневризма инфраренальной аорты диаметром до 5 см, которая распространяется на подвздошные артерии, правая общая подвздошная артерия аневризматически расширена диаметром до 12 см. Слева от брыжейки тонкой кишки выделена шейка аневризмы. Наложены зажимы. Дистальный отдел аорты с аневризмой прошит. Нижняя брыжеечная артерия проходима, ретроградный кровоток слабый. Наложен проксимальный анастомоз протеза 20×10×10 с шейкой аневризмы конец в конец проленом 4-0. Бранши протеза забрюшинно проведены на бедра. Наложены дистальные анастомозы справа и слева с бифуркацией общей бедренной артерии проленом 5-0. Пущен кровоток. На боковом зажиме в левую браншу протеза имплантирована нижняя брыжеечная артерия (рис. 6) проленом 6-0. Surgicell. Аневризма общей подвздошной артерии справа вскрыта, эвакуированы старые тромботические массы (рис. 7), полость аневризмы частично ушита. Интраоперационно перелито 2 дозы свежемороженой плазмы и эритроцитарной массы. Интраоперационная кровопотеря 2000 мл, реинфузия 750 мл. Длительность операции 260 минут. На следующие сутки после операции пациент переведен в палату. Ранний послеоперационный и госпитальный периоды без особенностей. При поступлении гемоглобин 112 г/л, креатинин 167 мкмоль/л. Перед выпиской гемоглобин 82 г/л,

креатинин 112 мкмоль/л. Выписан на восьмые сутки в отделение медицинской реабилитации.

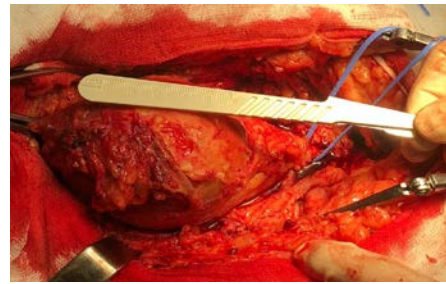


Рис. 5. Правая общая бедренная артерия. Интраоперационное фото

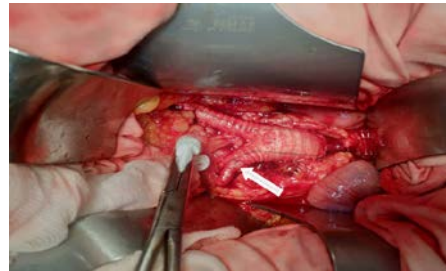


Рис. 6. Реимплантированная нижняя брыжеечная артерия (указана стрелкой) в левую браншу протеза. Интраоперационное фото



Рис. 7. Тромботические массы из полости аневризмы правой общей подвздошной артерии. Интраоперационное фото

Гистологическое исследование участка аневризматического мешка: стенка утолщена, склерозирована и гиалинизирована с обширными очагами кальциатов; очаговое разрушение эндотелия; атеросклеротические изменения. Гофрирование стенки интимы. В мышечном слое явления склероза, в адвентиции множество сосудов синусоидного типа с паравазальными кровоизлияниями и диффузной нейтрофильной инфильтрацией.

Обсуждение

Относительным противопоказанием для больших сосудистых реконструкций являются онкологические заболевания. Однако быстрый рост аневризмы являлся непосредственной угрозой для жизни пациента. Стандартное вмешательство при аневризме брюшной аорты (АБА) заключается в иссечении аневризматического мешка или вскрытии аневризмы. В данном случае, учитывая тяжесть состояния, оперативное лечение заключалось в выключении аневризм аорты, общих подвздошных артерий с целью уменьшения кровопотери, длительности операции и риска поврежде-

ния мочеточников (см. схему). Таким образом, удалось избежать грозного осложнения аневризм – разрыва аневризмы брюшной аорты и подвздошных артерий при тяжелой сопутствующей патологии.

Вывод

Нестандартные вмешательства при множественных аневризмах магистральных

артерий с тяжелой сопутствующей патологией позволяет минимизировать риски стандартных оперативных вмешательств и продолжить дальнейшую терапию основного заболевания.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

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

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н. профессор кафедры госпитальной хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий отделением сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Павлов Алексей Валерьевич – к.м.н. ассистент кафедры госпитальной хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий кардиохирургическим отделением отделения сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ашуров Фатали Ашурович – врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: fatali.ashurov@bk.ru.

Сафин Руслан Фанильевич – аспирант кафедры госпитальной хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Каримов Ильдар Ришатович – аспирант кафедры анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реаниматологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Нагаев Айрат Фильхатович – врач-рентгенолог отделения лаборатории РК и МРТ Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Якупов Артур Ринатович – аспирант кафедры госпитальной хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Нигматуллин Марсель Радикович – аспирант кафедры госпитальной хирургии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. CA Cancer J Clin. 1990;40:9–26.
2. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, et al. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromso Study. Am J Epidemiol. 2001;154:236–44.
3. Powell JT, Greenhalgh RM. Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med. 2003;348:1895–901.
4. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, et al. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. Br J Surg. 1995;82:1066–70.
5. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. Abdominal aortic aneurysm in women. J Vasc Surg. 2001;34:122–6.
6. Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW., Jr Prognosis of abdominal aortic aneurysms. A population-based study. N Engl J Med. 1989;321:1009–14.
7. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Lancet. 1998;352:1649–55.
8. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, Jr, et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg. 2003;37:1106–17.

REFERENCES

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. CA Cancer J Clin. 1990;40:9–26.
2. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, et al. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromso Study. Am J Epidemiol. 2001;154:236–44.
3. Powell JT, Greenhalgh RM. Clinical practice. Small abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med. 2003;348:1895–901.
4. Scott RA, Wilson NM, Ashton HA, et al. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. Br J Surg. 1995;82:1066–70.
5. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study. Abdominal aortic aneurysm in women. J Vasc Surg. 2001;34:122–6.
6. Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW., Jr Prognosis of abdominal aortic aneurysms. A population-based study. N Engl J Med. 1989;321:1009–14.
7. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Lancet. 1998;352:1649–55.
8. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW, Jr, et al. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. J Vasc Surg. 2003;37:1106–17.

И.Е. Николаева, Р.Р. Раянова, Л.В. Яковлева
СЛУЧАЙ ГИПЕРТРОФИИ МИОКАРДА ПРИ СИНДРОМЕ ПРОТЕЯ
ГБУЗ «Республиканский кардиологический центр» МЗ РБ, г. Уфа
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье представлен клинический случай синдрома Протея у девочки 16 лет, которая поступила в кардиологическое детское отделение Республиканского кардиологического центра (г. Уфа) в декабре 2019 года с жалобами на боли в области сердца. Из анамнеза: с рождения имелась деформация пальцев рук, по поводу чего в 2 года была прооперирована. В возрасте 6 лет обследовалась в Федеральном центре, где был поставлен диагноз синдром Протея. Повторно была проведена операция – корригирующая остеотомия, иссечение избытка мягких тканей и пластика на левой кисти.

Ключевые слова: синдром Протея, гипертрофия миокарда, синусовая тахикардия.

I.E. Nikolaeva, R.R. Rayanova, L.V. Yakovleva
A CASE OF MYOCARDIAL HYPERTROPHY IN PROTEUS SYNDROME

The article presents a clinical case of Proteus syndrome in a 16-year-old girl who was admitted to the cardiology children's department of the Republican cardiology center (Ufa) in December 2019 with complaints of pain in the heart area. From anamnesis: since birth there was a deformity of the hand fingers, for which she was operated on at 2 years old. At the age of 6, she was examined at the Federal center where she was diagnosed with Proteus syndrome. The operation was repeated – corrective osteotomy, excision of excess soft tissue and plasty on the left hand.

Key words: Proteus syndrome, myocardial hypertrophy, sinus tachycardia.

Синдром Протея – это крайне редкое заболевание, при котором наблюдается чрезмерный рост кожи, необычное развитие костей, появление опухолей на более чем половине тела, страдают этим заболеванием лишь более 200 человек в мире [1,2]. Едва заметные изменения при рождении в затронутых органах и тканях перерастают и проявляются в возрасте от 6 до 18 месяцев. Существует риск преждевременной смерти из-за пороков развития сосудов.

Синдром Протея не передается ни от одного из родителей, не вызван факторами окружающей среды до или во время беременности. Предполагается, что этот синдром вызывается происходящей в постзиготной стадии развития эмбриона летальной доминантной соматической мутацией гена АКТ1, расположенного в 14q32.33-хромосоме. С мозаичностью мутации гена АКТ1 связывают выраженную вариабельность клинических проявлений синдрома Протея у разных больных [3]. Молекулярно-генетические исследования показали, что около 20% пробандов имеют мутацию гена-супрессора опухолевого роста PTEN, расположенного в локусе 10q X хромосомы, в остальных случаях этиология синдрома Протея остается неизвестной. Мутация проявляет себя как ускоритель роста клеток, но не во всех тканях тела, что становится причиной увеличения в размерах конечности, органа, кости или сосуда. Тяжесть болезни напрямую зависит от периода эмбрионального развития, когда именно возникла генетическая мутация, приводящая, как минимум, к образованию трех подвидов клеток – нор-

мальных, атрофических и гипертрофических. Диагностика включает генетическое тестирование. Помимо чрезмерного увеличения конечностей при заболевании имеет место множественное поражение кожи, утолщение подошв ног. У некоторых пациентов имеются неврологические осложнения – умственная отсталость, судороги, потеря зрения. При этом заболевании значительно повышен риск развития тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии.

Каждый человек с синдромом Протея имеет различные проявления заболевания, требующие индивидуального лечения и сопровождения несколькими специалистами, такими как генетик, педиатр, дерматолог и другие, чтобы вовремя предотвратить возможные осложнения. Лечение предусматривает раннее выявление серьезных медицинских проблем, применение профилактического и симптоматического лечения. Лечение также включает хирургическое вмешательство для задержки или остановки линейного роста кости и коррекции деформаций скелета.

Заболевание оказывает выраженное негативное влияние на качество жизни больных как из-за внешнего обезображивания, так и вследствие нарушений функций пораженных частей тела. Многие больные погибают в молодом возрасте из-за злокачественных неоплазий, тромбозов крупных сосудов, тромбоэмболии легочной артерии.

Клинический случай

В кардиологическое детское отделение Республиканского кардиологического центра (г. Уфа) в декабре 2019 год поступила девочка

16 лет с диагнозом синдром Протея (Гипертрофическая кардиомиопатия? ФК1. Нарушение ритма сердца и проводимости (редкая желудочковая экстрасистолия, эпизоды атрио-вентрикулярной (АВ) блокады 2-й степени, Мобитц 1. Варикозное расширение вен нижних конечностей. Гигантизм левой кисти и обеих стоп). Сопутствующий диагноз: инфекция мочевыводящих путей.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок родился в срок путем кесарева сечения от первой беременности, отягощенной острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в третьем триместре. Масса при рождении 3300 г, рост 53 см. Нервно-психическое развитие на первом году жизни соответствовало возрасту. Перенесенные заболевания: ОРВИ, бронхит, отит, анемия средней степени тяжести, герпес предплечья (2016 г), ветряная оспа. Пациентка привита по возрасту, реакция Манту отрицательная. Наследственность не отягощена. Mensis с 12 лет, регулярный.

У пациентки с рождения имелись наросты на пальцах рук. В возрасте 2-х лет в Республиканской детской клинической больнице (г. Уфа) оперирована по поводу утолщения, наростов, искривления пальцев правой руки, впоследствии появились более грубые изменения на пальцах рук и ног. В 2009 году в возрасте 6 лет обследовалась в Федеральном центре, где был поставлен диагноз синдром Протея: гигантизм левой кисти и обеих стоп, идиопатическое утолщение межжелудочковой перегородки, синусовая тахикардия; двухсторонняя пиелозктазия; липомы передней брюшной и грудной стенок; гемангиома селезенки; дисплазия поверхностных и глубоких вен левой конечности. Пациентке была проведена операция – корригирующие остеотомии левой кисти – основной фаланги 4-го пальца, основной и средней фаланги 3-го пальца, 3 пястной кости; иссечение избытка мягких тканей и пластика местными тканями.

По данным компьютерной томографии (КТ) были выявлены признаки очаговых образований селезенки (доброкачественные образования типа фибромы, миксомы), липом грудной и брюшной стенки, пиелэктазии.

При магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов брюшной полости выявлены признаки очагового поражения селезенки, вероятнее всего, данные свидетельствуют о пороках развития сосудов – телеангиозктазии. На МРТ видны множественные очаги до 10-13 овальной и округлой форм размерами от 2,34×2,7 до 8,7×6,9 мм с повышенным сигналом на T2 ВИ и изоинтенсивным на T1 ВИ. В

более крупных очагах отмечается мелкая зернистость.

В дальнейшем девочка была консультирована в Медико-диагностическом центре Санкт-Петербурга и заочно специалистами Joseph Upton, MD (Children's Hospital Boston, Harvard medical School). По данным консультирования синдром Протея был подтвержден и выдано заключение о том, что тип наследования не известен; нельзя исключить тканевый мозаицизм, высокий риск венозных тромбозов, эмболий, прогрессирующих липом, фибром, нейрофиброзных гиперостозов, дермоидов, риск малигнизации Нео.

В 2010 году у ребенка 7 лет при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) выявили утолщение межжелудочковой перегородки 0,8 см, в средней трети – до 1,5 см, задней стенки левого желудочка – 0,9 см, боковой стенки – 1,1 см, увеличение обоих предсердий: правое предсердие (ПП) – 3,6×3,2 см, левое предсердие (ЛП) – 3,4×3,3 см, асинергию межжелудочковой перегородки. У детского кардиолога данный ребенок не наблюдался.

В ноябре 2019 года на уроке в школе у пациентки появились колющие боли в области сердца. Выявлено повышение артериального давления (АД) до 140/70 мм рт.ст. В декабре 2019 года девочка впервые поступила в ГБУЗ Республиканский кардиологический центр МЗ РБ. Объективный статус: состояние средней тяжести, стабильное. Температура тела 36,6 °С. Рост 181 см, масса 80 кг, индекс массы тела (ИМТ) 24,42. При осмотре обращает на себя внимание выраженная тревожность. Кожные покровы бледные, осанка нарушена, гигантизм обеих стоп, грубо деформированы пальцы кистей и стоп, часть пальцев ампутирована. На передней брюшной и грудной стенках слева плотное образование до 4-5 см (липома). Границы сердца не расширены в поперечнике. Тоны сердца ясные, неинтенсивный систолический шум на верхушке. Ритм сердца правильный. Артерии нормальные. Пульсация на бедренных артериях сохранена. Шумы на сонных артериях не выслушиваются. Варикозно расширенные вены нижних конечностей. Склонность к тахикардии в покое до 110-120 уд/мин, АД 120/70 мм рт. ст. В легких дыхание везикулярное, патологических шумов нет. Одышки нет. Печень и селезенка не увеличены.

На электрокардиограмме (ЭКГ): синусовый ритм с частотой сердечного сокращения (ЧСС) 100 уд/мин, электрическая ось сердца не отклонена. По результатам анализов на содержание аминокислот, электролитов

крови, мозгового натрийуретического пептида, общего анализа крови отклонений от нормы не выявлено. Ревматологические пробы отрицательные. В анализах мочи – умеренная лейкоцитурия как проявление инфекции мочевыводящих путей.

ЭхоКГ: выявлены локальное уплотнение эндокарда левого и правого желудочков, участки уплотнения перикарда, в проекции средней и апикальной трети межжелудочковой перегородки участок утолщения до 1,6 см на протяжении 4,8 см с повышением эхогенности эндокарда.

На рентгенограмме органов грудной клетки: С-образный сколиоз влево шейно-грудного отдела позвоночника, тень средостения не расширена, кардиоторакальный индекс (КТИ) = 42%.

По результатам ультразвукового дуплексного сканирования артерий (УЗДС) нижних конечностей артериальный кровоток обеих нижних конечностей магистральный, неизмененный.

При УЗДС вен нижних конечностей выявлена варикозная трансформация ствола большой подкожной вены (БПВ) (справа расширен до 12-15-20мм, слева – единично варикозно расширенные притоки) и малой подкожной вены (МПВ) правой нижней конечности (по задней поверхности правой голени множественные варикозно расширенные притоки), притоков БПВ обеих нижних конечностей. В средней трети левой голени лоцируется несостоятельная перфорантная вена диаметром 2,8мм. Справа по передней, медиальной, латеральной поверхности голени, на тыльной поверхности стопы лоцируются множественные варикозно расширенные проходимые притоки БПВ; в средней трети голени по медиальной и задней поверхности бедра лоцируются несостоятельные перфорантные вены диаметром 5,8-4,5мм; малая подкожная вена расширена до 12-15мм; видна клапанная недостаточность глубоких вен правой голени.

По результатам суточного мониторирования сердечного ритма – синусовый ритм с эпизодами синусовой аритмии и миграции

водителя ритма по предсердиям с ЧСС 79-173 уд/мин (средняя ЧСС 106 уд/мин); эктопическая активность представлена редкими одиночными мономорфными желудочковыми экстрасистолами с эпизодом аллоритмии по типу тригеминии; сегмент ST без патологически значимого смещения за весь период наблюдения; эпизоды нестабильной полярности зубца Т, снижение variability ритма сердца; в ночное время зафиксированы 3 эпизода АВ блокады 2-й степени Мобитц I.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости печень увеличена, желчный пузырь S-образной формы.

Биоэлектрическая активность головного мозга на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) соответствует возрасту.

Пациентка консультирована неврологом, выявлено: неврологический статус на момент осмотра без особенностей. Осмотрена ангиохирургом, рекомендована консервативная терапия (компрессионный трикотаж I-II класса компрессии).

Лечение: аспаркам, глицин, гидроксизин, магнелис в возрастной дозировке. На фоне терапии самочувствие улучшилось, больная стала спокойнее, ритм сердца правильный, ЧСС 80-90 уд/мин. АД 110/70-120/80 мм рт.ст. Выписана с рекомендациями: наблюдение генетика, хирурга, ангиохирурга, кардиолога, контроль ЧСС, АД, УЗДС вен нижних конечностей, проведение коагулограммы, общий анализ мочи.

Заключение

Таким образом, представленный случай демонстрирует сложность диагностического поиска синдрома Протея. Диагноз был верифицирован только в возрасте ребенка 6 лет. Синдром Протея – крайне редкая патология с трудной генетической идентификацией. Заболевание нередко становится причиной ранней смерти из-за высокой вероятности развития злокачественных опухолей, склонности к тромбозам глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Большое значение имеет своевременная диагностика для прогноза течения заболевания и качества жизни ребенка.

Сведения об авторах статьи:

Николаева Ирина Евгеньевна – главный врач ГБУЗ РКЦ МЗ РБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 96. E-mail: rkd@ufacom.ru.

Раянова Рима Раисовна – к.м.н., зав. кардиологическим (детским) отделением ГБУЗ РКЦ МЗ РБ. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Ст. Кувыкина, 96. E-mail: rimmarr@mail.ru.

Яковлева Людмила Викторовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fock20051@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benyan, A.K. Proteus syndrome: a case report in Basra Iraq/ A.K. Benyan, Z.F. Fatehala, FA.A. AL-Hassani// J. Kufa Medical. – 2011. – Vol. 14, № 2. – P. 28–33.
2. Cohen, M.M. Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features/ M.M. Cohen// Clin Genet. – 2014. – Vol. 85, №2. – P. 111–9. doi: 10.1111/cge.12266.

3. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome / M.J. Lindhurst [et al.] // J. Med. – 2011. – Vol. 365, №7. – P. 611–9. doi: 10.1056/NEJMoa1104017.

REFERENCES

1. Benyan AK, Fatehala ZF, AL-Hassani FAA. Proteus syndrome: a case report in Basra Iraq. Kufa Medical Journal. 2011;14(2):28–33. (in English).
2. Cohen MM Jr. Proteus syndrome review: molecular, clinical, and pathologic features. Clin Genet. 2014;85(2): 111–9. (in English).
3. A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome / M.J. Lindhurst [et al.] // J. Med. – 2011. – Vol. 365, №7. – P. 611–9. doi: 10.1056/NEJMoa1104017 (in English).

УДК 616.613-003.7

© М.М. Кутлуев, Р.И. Сафиуллин, И.М. Насибуллин, 2020

М.М. Кутлуев¹, Р.И. Сафиуллин^{1,2}, И.М. Насибуллин² СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ: ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА С ДВУХСТОРОННИМ УРОЛИТИАЗОМ

¹Клинический госпиталь ГК «Мать и дитя», г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Исследование Global Prevalence of Infections in Urology Study (глобальная распространенность инфекции, выявленной в урологическом исследовании) показало, что у 10-12% больных урологических отделений различных клиник развивается внутрибольничная инфекция.

Материал и методы. Пациенту У. 47 лет проведена двухэтапная минимально инвазивная перкутанная нефролитотрипсия (МИП) с обеих сторон. При бактериологическом исследовании мочи методом секторного посева на питательную среду (питательный агар, 5% кровяной агар, сахарный бульон) обнаружен микроорганизм семейства Enterobacteriaceae – *Klebsiella pneumoniae* 10⁷ КОЕ/мл с чувствительностью к гентамицину, амикацину, меропинему, норфлоксацину, бактериофагам: пиобактериофагу комплексному, клебсиеллезному поливалентному. Перед первым этапом были проведены престентирование и антибиотикотерапия препаратом норфлоксацин по 400 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Затем была проведена МИП слева. Второй этап – МИП справа – был запланирован через 1,5 месяца. За сутки была проведена антибиотикопрофилактика препаратом амикацин по 500 мг 2 раза в день.

Результаты и обсуждение. Продолжительность первой операции составила 65 минут. Объем кровопотери – 150 мл. Пациент выписался на пятые сутки на амбулаторное долечивание с продолжением антибиотикотерапии препаратом гентамицин по 80 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Продолжительность второго этапа составила 100 минут. Объем кровопотери составил 300 мл. В связи с антибиотикорезистентностью развилась воспалительная реакция подкожно-жировой клетчатки в области послеоперационной раны, которая купировалась при обработке 0,5% спиртовым раствором хлоргексидина. На 14-е сутки пациент был выписан на амбулаторное долечивание с последующим удалением стента. Отличительной особенностью данного случая явилась тенденция к антибиотикорезистентности у пациента на фоне двухэтапного лечения двухстороннего уролитиаза.

Заключение. Применение МИП в современных условиях позволяет избавиться от конкрементов в почке в любых отделах и является стандартом лечения мочекаменной болезни. Нарастающая антибиотикорезистентность требует более тщательной подготовки пациентов с применением препаратов, обладающих чувствительностью к спектру выделенных микроорганизмов.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, антибиотикорезистентность, перкутанная нефролитотрипсия.

M.M. Kutluev, R.I. Safiullin, I.M. Nasibullin

TREATMENT OF A PATIENT WITH BILATERAL UROLITHIASIS: CASE REPORT

The Global Prevalence of Infections in Urology Study showed that 10-12% of patients in urological departments develop nosocomial infection.

Material and methods. Patient U., 47 years old, underwent two-stage minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy (MIP) on both sides. The urine bacteriological analysis using sector seeding method on a nutrient medium (nutrient agar, 5% blood agar, sugar broth) revealed *Klebsiella pneumoniae* 10⁷ CFU / ml, with sensitivity to gentamicin, amikacin, meropenem, norfloxacin, bacteriophages: piobacteriophage complex, klebsiellosis polyvalent. Before the first stage, pre-stenting and antibiotic therapy with norfloxacin 400 x 2 per day for 10 days were performed. After that the MIP was made. The second stage of MIP on the right side was to be performed in 1.5 months. A day before operation antibiotic prophylaxis with amikacin 500 mg x 2 per day was made.

Results and discussion. The time of the first operation was 65 minutes. The blood loss was 150 ml. The patient was discharged on the fifth day for outpatient treatment with continued antibiotic therapy gentamicin 80 mg x 2 times a day for 5 days. The operation time of the second stage was 100 minutes. The blood loss was 300 ml. An inflammatory reaction of subcutaneous fat in the area of the postoperative wound developed due to antibiotic resistance. This was stopped by local use of antiseptics (0.5% alcohol solution of chlorhexidine). The patient was discharged on day 14 for outpatient follow-up. The ureteral stent was removed in ambulatory after 2 week treatment. A distinctive feature of this case was the tendency to antibiotic resistance in the patient against the background of two-stage treatment of bilateral urolithiasis.

Conclusion. The use of MIP allows to get rid of kidney stones of any renal part and it is the standard surgery treatment for urolithiasis. The increasing trends for antibiotic resistance requires more deep preparation of patients before operation and using antibiotics that are sensitive to the urine culture.

Key words: urolithiasis, antibiotic resistance, percutaneous nephrolithotripsy.

Применение антибиотиков у урологических пациентов является рутинной лечебной инфекций мочевых путей. Исследование Global Prevalence of Infections in Urology Study

(глобальная распространенность инфекции в урологическом исследовании) показало, что у 10-12% больных урологических отделений развивается внутрибольничная инфекция. При

этом во всех регионах отмечается рост резистентности на 10% всех уропатогенов к антибиотикам, кроме карбапенемов [1]. В результате дистанционной литотрипсии (ДЛТ) в паренхиме происходят нарушения микроциркуляции [2] и кратковременная ишемия (5-7 дней), а отхождение фрагментов в ранние сроки после ДЛТ может вызвать обструкцию с повышением внутрилоханочного давления, что в совокупности создает благоприятные условия для развития острого пиелонефрита [3]. Микробный спектр мочи после проведения ДЛТ не изменяется в течение 3-х суток, за исключением Enterobacteriaceae, однако частота встречаемости и уровень бактериурии изменяются на разных сроках после операции и зависят от проведения или отсутствия антибактериальной терапии [4]. Одним из уропатогенов является *K. pneumoniae*, выявляемая у пациентов с мочекаменной болезнью, осложненной пиелонефритом. Лечение высокорезистентных *K. pneumoniae*, продуцирующих β -лактамазы широкого спектра, требует предварительного определения чувствительности к антибактериальной терапии. Цефалоспориновые препараты и фторхинолоны являются основными антибактериальными препаратами при данной инфекции, и применение цефалоспоринов, таких как цефтазидим, показали лучший результат по сравнению с левофлоксацином [5]. Для минимально инвазивная перкутанная нефролитотрипсия (МИП) используются нефроскопы с диаметром наружного кожуха менее Ch18. Ввиду технических особенностей, обусловленных размерами рабочего канала мини-нефроскопов, не превышающими Ch5, эффективность дезинтеграции крупных камней была лимитирована. Внедрение в урологическую практику гольмиевых лазеров, позволило преодолеть все сложности, и методика МИП получила «второе дыхание» [6-8]. По данным исследователей Али С.Х., Григорьев Н.А. и др. 2017 при МИП лихорадка в послеоперационном периоде встречалась в 2 (4,1%) случаях, интраоперационное кровотечение – в 1 (2%), конфликт с плеврой – в 1 (2%), резидуальные фрагменты – в 1 (2%), Second look nephroscopy – в 1 (2%) случае. Общее количество осложнений при МИП составило 12,1% [9].

Мы приводим клинический случай выполнения МИП у пациента с двухсторонним уролитиазом и развившейся в послеоперационном периоде антибиотикорезистентностью.

Материал и методы

Пациент У. 47 лет обратился в октябре 2019 года с жалобами на болезненность в по-

ясничной области слева, учащенное дискомфортное мочеиспускание. В анамнезе – мочекаменная болезнь с периодическими до 3-4 раз в год обострениями хронического калькулезного пиелонефрита. Ранее в 2010 году выполнена пластика уретры по поводу посттравматической стриктуры уретры, в 2015 году – трансуретральная цистолитотрипсия, в 2018 году проведено оперативное лечение и химиотерапия по поводу рака левой ушной раковины (pT3N1M0), в 2019 году – имплантация левой височной кости. Перед оперативным лечением и во время нахождения пациента в стационаре помимо общеклинических анализов проводилось бактериологическое исследование мочи. Методика заключалась в секторном посеве материала на питательную среду (питательный агар, 5% кровяной агар, сахарный бульон) платиновой петлей, диаметром 2 мм, емкостью 0,005 мл. Производят посев мочи (30-40 штрихов) на сектора чашки Петри с простым питательным агаром. Подсчитывается количество колоний, выросших на плотных питательных средах и пересчитывается обсемененность на 1 мл мочи. Из сахарного бульона делают высев на чашку Петри с 5% кровяным агаром. Колонии, выросшие на плотных питательных средах, отсеивают в пробирки со скошенным агаром, выделенную чистую культуру идентифицируют и определяют ее чувствительность к антибактериальным препаратам.

После предварительного стентирования левого мочеточника и антибиотикотерапии препаратом норфлоксацин по 400 мг 2 раза в день в течении 10 дней, в связи с обострением хронического калькулезного пиелонефрита пациент был подготовлен к плановому оперативному лечению. При бактериологическом посеве мочи обнаружен микроорганизм семейства Enterobacteriaceae – *Klebsiella pneumoniae* в титре 10^7 КОЕ/мл. Определена чувствительность к гентамицину, норфлоксацину, амикацину, меропинему, пиобактериофагу комплексному и бактериофагу клебсиеллезному поливалентному. По данным УЗИ – правая почка: размер – 134×63 мм, форма – бобовидная правильная, положение почки – типичное, контуры – ровные, четкие, подвижность сохранена, паренхима – 20 мм, чашечно-лоханочная система (ЧЛС) почки – не расширена, экзогенность – нормальная, конкременты в группе чашечек нижнего сегмента размером до 12×8 мм. Левая почка: размеры 147×66 мм, форма – бобовидная правильная, положение – типичное, контуры – ровные, четкие, паренхима – 23 мм, чашечно-

лоханочная система – не расширена, экзогенность – нормальная, конкременты в группе чашечек нижнего сегмента размером до 15×8 мм. По данным компьютерной томографии почки расположены обычно, паренхима нормальной структуры и толщины. Справа в лоханке гиперденсивный конкремент размером до 9,4×20 мм до +1124НУ, в нижней группе чашечек размером до 3×3 мм, в левой почке в нижних чашечках конкремент размером до 10×15 мм до +1100НУ, в лоханке – верхний завиток стента, ЧЛС и мочеточники справа и слева не расширены. Клинический диагноз мочекаменная болезнь, камни в обеих почках. Осложнение: хронический серозный калькулезный пиелонефрит в стадии ремиссии. Стент в левом мочеточнике. Сопутствующий диагноз посттравматическая стриктура задней уретры, состояние как после пластики уретры (2010).

Первым этапом 30.10.2019 произведена МИП слева в плановом порядке. Техника операции: в положении пациента на животе (Prone) под спинномозговой анестезией после предварительного удаления стента и установки obturatorного мочеточникового катетера в полость левого мочеточника произведена пункция ЧЛС слева под УЗ наведением. По игле заведена струна в мочеточник, игла эвакуирована, произведен разрез длиной 1.0 см в предполагаемом месте пункции кожных покровов. Нефростомический канал сформирован бужом типа OneStep до Ch 17,5, в полость ЧЛС заведён мини-нефроскоп. Визуализирован конкремент в нижних чашечках ЧЛС до 15мм в диаметре, произведена лазерная контактная литотрипсия (Lumenis 100Н, волокно 550нм, энергия 0.8Дж, частота 53Гц). Фрагменты конкремента эвакуированы, тубус нефроскопа удалён, полость ЧЛС дренирована нефростомическим дренажем Ch 16.

Вторым этапом через 1,5 месяца пациент был запланирован на МИП камня правой почки. При повторном бактериологическом посеве мочи обнаружен микроорганизм семейства Enterobacteriaceae – *Klebsiella pneumoniae* 10⁶ КОЕ/мл и определена чувствительность только к гентамицину и амикацину. По данным повторного УЗИ почек выявлены конкременты размерами 17×14 мм в нижней и средней группах чашечек правой почки. По данным компьютерной томографии: справа в лоханке гиперденсивный конкремент размером до 9,4×20 мм до +1124НУ. Клинический диагноз: мочекаменная болезнь, камень в правой почке. Состояние – после перкутанной нефролитотрипсии слева. Осложнение: хронический серозный калькулезный пиелоне-

фрит в стадии ремиссии. Сопутствующий диагноз посттравматическая стриктура задней уретры, состояние как после пластики уретры (2010). После предварительной подготовки проведено МИП справа по схожей методике.

Результаты и обсуждение

Продолжительность первой операции составила 65 минут. Объем кровопотери – 150 мл. Пациенту на вторые сутки удалены уретральный и мочеточниковый дренажи, на 3-и сутки произведена антеградная пиелография, по результатам которой пассаж контраста не нарушен до мочевого пузыря. Нефростома была удалена, пациент выписался на пятые сутки на амбулаторное долечивание с продолжением антибиотикотерапии по чувствительности препаратом гентамицин по 80 мг 2 раза в день, в течение 5 дней, в/м.

За сутки до второго оперативного вмешательства проведена антибиотикопрофилактика препаратом амикацин по 500 мг 2 раза в день, с продолжением в послеоперационном периоде. Продолжительность 2-го этапа составила 100 минут. Объем кровопотери – 300 мл. Согласно стандартам ведения пациента на вторые сутки удален уретральный и мочеточниковый катетеры, на третьи сутки после предварительной антеградной пиелографии удалена нефростома справа. В связи с антибиотикорезистентностью развилась воспалительная реакция подкожно-жировой клетчатки в области послеоперационной раны. При бакпосеве отделяемого из раны также была выявлена *Klebsiella pneumoniae* 10⁶ КОЕ/мл и определена чувствительность к гентамицину и амикацину. Воспаление было купировано местным применением 0,5% спиртового раствора хлоргексидина. На 14-е сутки пациент выписан на амбулаторное долечивание с последующим удалением стента.

Полученные данные показывают, что применение МИП при двухстороннем уролитиазе позволяет полностью избавить пациента от конкрементов в короткие сроки. Двухэтапность выбранной манипуляции обусловлена высокой микробной обсемененностью мочи, возможным развитием антибиотикорезистентности и осложнениями в послеоперационном периоде. Отличительной особенностью данного случая явилось нарастание антибиотикорезистентности у пациента, потребовавшее активное ведение раны в послеоперационном периоде.

Заключение

Применение МИП в современных условиях позволяет избавиться от конкрементов почки любых отделов и является стандартом

лечения мочекаменной болезни. Нарастающая тенденция к антибиотикорезистентности требует более тщательной подготовки пациентов и применения препаратов, обладающих чувствительностью к спектру выделенных микроорганизмов.

Сведения об авторах статьи:

Кутлуев Марат Мусаевич – к.м.н., врач-уролог отделения хирургии Клинического госпиталя «Мать и дитя» Уфа (ООО «МД Проект 2010»). Адрес: г. Уфа, ул. Лесной проезд, 4. E-mail: marrat@rambler.ru.

Сафиуллин Рустам Ильясович – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: russafiullin@yandex.ru.

Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nim_76@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антибиотикорезистентность у урологических пациентов с воспалительными заболеваниями верхних мочевыводящих путей / А.Ю. Бочкарев [и др.] // Экспериментальная и клиническая урология. – 2019. – №2. – С. 106-110.
2. Кутлуев, М.М. Дисциркуляторные изменения в паренхиме почек больных мочекаменной болезнью после различных методов хирургического лечения / М.М. Кутлуев, Р.И. Сафиуллин // Урология. – 2019. – №3. – С. 166-169.
3. Zanetti, G. High burden stones: the role of SWL / G. Zanetti // Arch. Ital. Urol. Androl. – 2010. – Vol. 82, №1. – P. 43-44.
4. Микробиота мочи до и после дистанционной литотрипсии камней почек / Ю.Л. Набока [и др.] // Вестник урологии. – 2013. – №3. – С. 20-24.
5. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in Japanese patients with uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection / Arakawa S. [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2019. – Vol. 25 – P. 104-110.
6. The «all-seeing needle»: initial results of an optical puncture system confirming access in percutaneous nephrolithotomy / M.J. Bader [et al.] // European urology. – 2011. – Vol. 59. – P. 1054-1059.
7. Cracco C.M. ECIRS (endoscopic combined intrarenal surgery) in the galdakao- modified supine valdivia position: a new life for percutaneous surgery? / C.M. Cracco // World J Urol. – 2011. – Vol. 29, №6. – P. 821-827.
8. Ganpule A.P. Multiperc versus single perc with flexible instrumentation for staghorn calculi / A.P. Ganpule // J Endourol. – 2009. – Vol. 23, № 10. – P. 1675-1678.
9. Сравнительная характеристика эффективности малоинвазивной перкутанной нефролитотрипсии и традиционной перкутанной нефролитотрипсии при камнях почки от 2 до 3 см / С.Х. Али [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, №4. – С. 14-17.

REFERENCES

1. Bochkarev A.B., Kostyukov S.V., Shamatrina E.I. [et al.] Antibiotic resistance in urological patients with inflammatory diseases of the upper urinary tract. *Experimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and clinical urology*. 2019; (2):106-110. (In Russ). DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-106-110.
2. Kutluev M.M., Safiullin R.I. The impairment of the blood flow in renal parenchyma in patients with urinary stone disease after different treatment methods. *Urologia*. 2019; Jul; (3):166-169. (In Russ).
3. Zanetti G. High burden stones: the role of SWL. *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2010; 82(1):43-44.
4. Naboka Y.L. [et al.] Microbiota urine before and after lithotripsy for renal stones. *Herald Urology*. 2013; (3):20-24. (In Russ).
5. The efficacy and safety of tazobactam/ceftolozane in Japanese patients with uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infection / Arakawa S. [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2019. – Vol. 25 – P. 104-110.
6. Bader M.J. [et al.] The «all-seeing needle»: initial results of an optical puncture system confirming access in percutaneous nephrolithotomy. *European urology*. 2011; Vol. 59:1054-1059.
7. Cracco C.M. ECIRS (endoscopic combined intrarenal surgery) in the galdakao- modified supine valdivia position: a new life for percutaneous surgery? *World J Urol.* 2011; 29(6):821-827.
8. Ganpule A.P. Multiperc versus single perc with flexible instrumentation for staghorn calculi. *J Endourol.* 2009; 23(10):1675-1678.
9. Ali S.Kh. [et al] Comparative characteristics of the effectiveness of minimally invasive percutaneous nephrolithotripsy (mip) and traditional percutaneous nephrolithotripsy with kidney stones from 2 to 3 cm in size. *Bashkortostan medical journal scientific publication.* 2017; 12(4):14-17. (In Russ).

УДК 616.345

© Коллектив авторов, 2020

Ж.И. Терюшкова¹, А.В. Важенин², В.С. Васильев², С.А. Васильев², Г.П. Димов²
СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНАЯ ФРАКЦИЯ
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕЕ ПРИМЕНЕНИЯ

В РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЕ И КОЛОПРОКТОЛОГИИ

¹МАУЗ ОЗП «Городская клиническая больница № 8», г. Челябинск

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Челябинск

Цель – изучить основные характеристики стромально-васкулярной фракции и проанализировать возможности ее применения в радиационной медицине и колопроктологии.

Материал и методы: в исследовании приняло участие 40 женщин с постлучевыми повреждениями прямой кишки. Изучаемый метод лечения: аутологичные регенеративные клетки жировой ткани (adipose-derived regenerative cells, ADRC).

Результаты: анализ основных гистологических изменений позволяет отследить гистологическую картину, начиная от некротических процессов и фиброзно-язвенного дефекта, свойственных постлучевым повреждениям прямой кишки до образования зрелой ткани.

Вывод: аутологичные регенеративные клетки жировой ткани находят широкое применение в современной медицине. В составе стромально-васкулярной фракции (СВФ) они эффективно применяются для восстановления постлучевых повреждений мягких тканей, в том числе и прямой кишки.

Ключевые слова: стромально-васкулярная фракция, постлучевые повреждения, аутологичные клетки, жировая ткань.

Zh. I. Teryushkova, A.V. Vazhenin, V.S. Vasilyev, S.A. Vasilyev, G.P. Dimov
**STROMAL-VASCULAR FRACTION AND POSSIBILITY OF ITS APPLICATION
 IN RADIATION MEDICINE AND COLOPROCTOLOGY**

The goal is to study the main characteristics of the stromal-vascular fraction and to analyze the possibilities of its use in radiation medicine and coloproctology.

Material and methods. The study involved 40 females with post-radiation injuries of the rectum. The studied method of treatment was adipose-derived regenerative cells (ADRC).

Results. Analysis of the main histological changes allows to track changes in the histological pattern, ranging from necrotic changes and fibro-ulcerative defect inherent in post-radiation rectal damage to the formation of mature tissue.

Conclusion. ADRCs are widely used in modern medicine. As part of the stromal vascular fraction (SVF), they are effectively used to restore post-radiation injuries of soft tissues, including the rectum.

Key words: stromal-vascular fraction (SVF), autologous cells, post-radiation injuries, adipose tissue.

Клеточные технологии все больше привлекают внимание не только специалистов в области молекулярной биологии и геной инженерии, но и оказываются объектом научных изысканий практикующих врачей разных специальностей. В течение длительного времени целенаправленное клиническое применение мезенхимальных стволовых клеток (МСК) ограничивалось травматичностью получения биологических материалов из донорских зон организма человека, прежде всего из костного мозга [1,3,4]. В 2001 году группе ученых под руководством Р.А. Zuk [4] удалось культивировать и изучить свойства мультипотентных клеток, выделенных из аутологичной жировой ткани (АЖТ) человека. В результате этих исследований многие специалисты стали целенаправленно осуществлять поиск путей повышения безопасности забора собственной жировой ткани (ЖТ) как биологического материала пациентов с целью оптимизации технологического процесса изоляции и культивирования выделяемых из ее стволовых клеток (СК)[1,4,6].

На сегодняшний день нет единого мнения исследователей об оптимальном способе забора ЖТ из донорского участка тела человека для получения из нее СК. Базисный способ получения СК из ЖТ основывается на проведении данного процесса исключительно в мануальном режиме посредством применения методик ферментирования липоаспирата (ЛА)[4-6].

Жировая ткань, пригодная для выделения СК, может быть получена при резекции липодермальных лоскутов кожи или липосакции (ЛС) [5-7]. Многие исследователи приходят к выводу, что ЛС является хирургическим вмешательством, предпочтительным в плане получения ЖТ, пригодной для выделения из нее СК ввиду наименьшей травматичности этой операции, не сопряженной с необходимостью длительной реабилитации пациентов

в послеоперационном периоде. В настоящее время ЛС осуществляется посредством разных технических приемов с использованием современной (ультразвуковой, лазерной и др.) аппаратуры [1]. Однако наиболее распространенным вариантом выполнения данной операции по-прежнему остается классическая туменесцентная ЛС, при которой ЖТ в донорской зоне тела человека инфильтрируется стерильным солевым раствором, содержащим небольшие концентрации местного анестетика и адреналина [3].

Методика проведения ЛС может влиять на число и жизнеспособность СК, получаемых из ЖТ. В частности, при классической ЛС повышение уровня отрицательного давления в аспираторе может негативно сказаться на количестве выделяемых полипотентных клеток [2].

Полученные таким образом аутологичные регенеративные клетки жировой ткани находят широкое применение в современной медицине. В составе стромально-васкулярной фракции (СВФ) они применяются для восстановления постлучевых повреждений мягких тканей [1]. Как показывает практика сегодня довольно распространенной проблемой являются постлучевые повреждения прямой кишки, которые развились в качестве осложнения лучевой терапии по поводу основного заболевания – злокачественного новообразования органов малого таза [3]. Прямая кишка обладает низкой толерантностью к лучевым воздействиям, поэтому довольно часто онкологическим пациентам приходится сталкиваться с такими осложнениями лучевой терапии, как лучевой проктит, лучевые язвы, ректальные и ректовагинальные свищи. Трудность лечения данных осложнений состоит в том, что эти патологии практически не поддаются заживлению и лечение традиционными хирургическими методами оказывается малоэффективным. Характерной чертой являются склон-

ность к рецидивирующему течению и прогрессирование патологии. Актуальность поиска новых путей лечения постлучевых повреждений прямой кишки не вызывает сомнений. Поэтому нами была поставлена цель – изучить основные характеристики стромально-васкулярной фракции и проанализировать возможности ее применения при указанной патологии.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 40 женщин с постлучевыми повреждениями прямой кишки. Преобладали такие повреждения, как постлучевые проктит, язва, ректовагинальный свищ. Изучаемый (исследуемый) метод лечения: введение аутологичных регенеративных клеток жировой ткани (англ. – adipose-derived regenerative cells, ADRC), полученных путем ферментативной обработки жировой ткани передней брюшной стенки. Данные клетки под визуальным контролем вводились однократно в ректовагинальную перегородку.

Получение жировой ткани. Для получения жировой ткани производится ее забор у пациентки с использованием метода липосакции. Манипуляция выполняется в условиях перевязочной. Под местной анестезией на кожу наносится анестезирующий и увлажняющий растворы Хартмана или Рингера. Как правило, в раствор добавляется лидокаин для обеспечения местной анестезии, а также адреналин для сужения сосудов. Растворы вводятся в подкожное пространство. Спустя 15 минут, в обработанном месте производится небольшой прокол или надрез (диаметр не превышает 0,5 см). В подкожное пространство вводится специальная отсасывающая канюля размером 3 мм и производится отсасывание жировой ткани в шприц. Объем жировой ткани, который необходимо получить таким способом, составляет примерно 150-200 мл. Длительность процедуры в среднем занимает 30 минут.

Получение аутологичных регенеративных клеток жировой ткани. В условиях операционной аспирированная жировая ткань вводится в стерильную одноразовую емкость, которая помещается в устройство Celution 800/CRS (Cytori Therapeutics Inc., США, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12193 от 24.05.2012). Данное устройство сначала осуществляет дренирование увлажняющего агента от ткани и определяет ее объем. Ткань отмывается несколько раз раствором Хартмана, чтобы удалить кровь и инородные вещества. По окончании процесса

устройство сигнализирует оператору о введении ферментативный реактив (Celase®) и определяет его необходимое количество. После ферментативной обработки устройство автоматически переносит регенеративные клетки жировой ткани в отмывающее отделение, где путем центрифугирования удаляется остаточный фермент и увеличивается их концентрация. Обработка ткани занимает около 1 часа. Получаемая суспензия клеток соответствует требованиям, изложенным в технической документации на оборудование. После завершения обработки регенеративные клетки жировой ткани концентрируются в объеме 5 мл и разделяются на 2 части. Первая часть клеток (объемом 0,5 мл) используется для подсчета их количества, оценки жизнеспособности и проведения тестов на стерильность. Вторая часть клеток помещается в стерильную пробирку и центрифугируется при 300 об./мин 10 минут. Полученный осадок регенеративных клеток жировой ткани ресуспендируется в 0,5 мл стерильного физиологического раствора и переносится в стерильный шприц для последующего введения.

Инъекция аутологичных регенеративных клеток жировой ткани. Инъекция проводится врачом в условиях операционной под спинно-мозговой анестезией. Окружающие кожные покровы обрабатываются 70 % раствором этанола. В ректовагинальную перегородку вводятся аутологичные регенеративные клетки, полученные из жировой ткани пациентки. Данная манипуляция осуществляется через проколы ректовагинальной перегородки, при этом необходимо достичь максимально глубоких слоев. Процедура осуществляется при помощи канюли (диаметр 1,0-1,2 мм, длина 70 мм, объем 0,1-0,2 мл). Данная манипуляция выполняется ретроградно за один проход канюли (подразумевается, что в ходе прокола формируется линейный туннель, который за один подход необходимо полностью равномерно заполнить жировой тканью). Заполнение осуществляется при обратном ходе канюли. На одном уровне выполняется от 3 до 5 введений липоасpirата. При этом используются веерообразные направления туннелей.

Каждый последующий прокол ткани осуществляется на втором, третьем и последующем уровнях глубоких тканей. Процедура аналогично выполняется посредством заполнения аутологичной тканью веерообразно направленных туннелей. При помощи многотуннельной техники введения аутологичных клеток жировой ткани удается достичь равномерного заполнения жиром всех созданных

в ходе прокола туннелей. Именно эта процедура и позволяет максимально равномерно распределить липоаспират среди тканей ректовагинальной перегородки. Распределение производится среди тканей, получающих кровоснабжение, в глубоких слоях.

Для достижения максимального эффекта из каждого туннеля производятся 20-30 проколов в различных направлениях и плоскостях. Также дополнительно совершаются 2-3 прокола непосредственно в стенке свища (в краниальной полуокружности). При помощи такой ретроградной веерообразно направленной, многотуннельной техники удается ввести достаточное количество аутологичной регенеративной ткани, что способствует эффективному восстановлению глубоких тканей ректовагинальной перегородки.

Уничтожение исследуемого клеточного продукта. Не позднее чем через 24 часа после введения аутологичных регенеративных кле-

ток жировой ткани все остатки биологического материала пациента (жировая ткань, аутологичные регенеративные клетки жировой ткани), за исключением помещенных в криобанк, должны быть уничтожены в соответствии с практикой уничтожения биологических материалов, принятой в исследовательском центре.

Сопутствующая терапия. Для патогенетической и симптоматической терапии применялись необходимые зарегистрированные лекарственные средства в соответствии со стандартами лечения основного заболевания и возможных осложнений.

Все исследования были выполнены с соблюдением Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта от 2000 г. [8].

Результаты исследования

Нами было проведено исследование объема и основных характеристик жировой ткани (см. таблицу).

Таблица

Характеристика стромально-васкулярной фракции, используемой в исследовании

Показатель	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение
Возраст пациенток, лет	53,88±10,42	39	72
Индекс массы тела	28±4,7	23,3	32,7
Объем жира общий, мл	47	15	67
Доля масла после центрифугирования, %	14,61	12,82	21,95
Объем центрифугирования на исследование, мл	15	15	15
Объем после центрифугирования на опыт, мл	10	10	10
Объем масла на процедуру, мл	2,75	2	3
Объем после отстаивания 60 мин, мл	40,85	21	55
Ресуспандирующая жидкость на процедуру, мл	5,74	1,3	6,8
Объем ткани для исследования клеточек, мл	2	2	2
Клеточность	449208,47±230501,987	544000	8800000
Жизнеспособность, %	82±6,7	61,9	99,2

Средний возраст доноров жировой ткани составляет 53,88±10,42 года при индексе массы тела 28±4,7кг/м². Жизнеспособность клеток составляет 81,953±6,7206 %, клеточность составляет 449208,47±230501,987. Проведен анализ жизнеспособности клеток полученной ткани в зависимости от донорской зоны.

Максимальные показатели жизнеспособности клеток наблюдаются при использовании жировой ткани, полученной из областей спины (83,667%±5,9%), живота (82%±6,3%) и флангов (83,667%±5,9%). Минимальные показатели жизнеспособности ткани наблюдаются при ее заборе с наружной поверхности бедер (79%±11%). В целом показатели существенно не отличаются, средний показатель жизнеспособности клеток составляет 81,953%±6,72%.

Были проанализированы основные показатели клеточной жизнеспособности в зависимости от возраста донора жировой ткани. Результаты показали, что в возрасте пациен-

ток до 40 лет показатели жизнеспособности клеток составляют 82,950%±6,49%; в возрасте 40-60 лет – 82,660%±6,77%; в возрасте старше 60 лет эти показатели составляют в среднем 78,020%±7,18% (средние показатели составляют 81,953%±6,72%). Статистически значимых различий жизнеспособности в зависимости от возраста получено не было (p=0,374).

После введения пациенткам аутологичных регенеративных клеток жировой ткани в зону повреждения нами были исследованы основные гистологические изменения в тканях. На рис. 1 приведена гистологическая структура ткани до начала лечения. Прослеживаются признаки хронического неспецифического воспаления с продуктивно-некротической тканевой реакцией.

Данной гистологической структуре соответствовала клиническая картина острого постлучевого повреждения слизистой оболочки прямой кишки, развития язвы, зачастую ректовагинального свища, некротического воспаления.

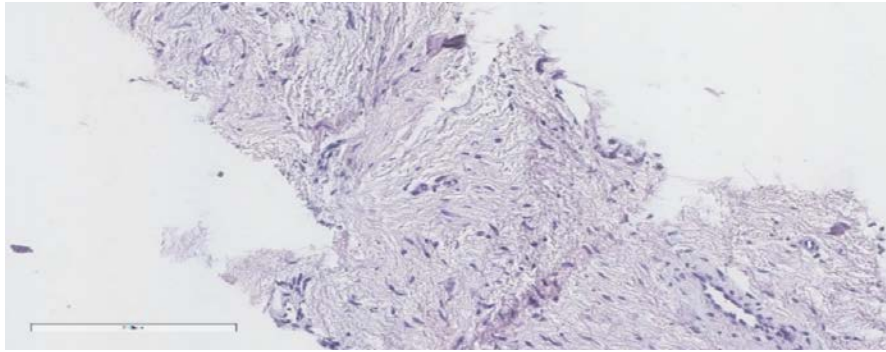


Рис. 1. Гистологическая структура ткани до лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 200$

Типичная картина стенки лучевого фиброзно-язвенного дефекта характеризуется такими признаками, как выраженная круглоклеточная инфильтрация дна дефекта с фиброзными изменениями, единичными артериолами, явлениями продуктивного артериолита и некротическими изменениями. На промежуточной фазе плотность сосудов увеличивается. Появляются полиморфно-клеточные элементы инфильтрата с примесью фибробластов, тропоколлагенов. Происходит очищение тканей от остатков нежизнеспособных клеток. В период заживления появляется ткань, близкая по структуре к нормальной. Тканевая архитектура представлена коллагеновыми волокнами и множественными сосудами. На конечном этапе появляются зрелая жировая

ткань, многочисленные микрососуды, малая клеточность.

Через 3 месяца после процедуры у всех пациенток клинически отмечалось значительное улучшение состояния, наблюдалось заживление дефекта, отсутствовали признаки воспаления и некроза тканей. У всех пациенток удалось достичь полной эпителизации дефекта. На рис. 2 представлена гистологическая структура ткани через 3 месяца после лечения. Отмечается появление неспецифической грануляционной ткани.

Через 6 месяцев после введения регенеративных клеток у всех пациенток наблюдалась зрелая ткань. Удалось достичь полной эпителизации дефекта (рис. 3). Рецидивов не наблюдалось (наблюдения проводились в течение 2 лет после процедуры).

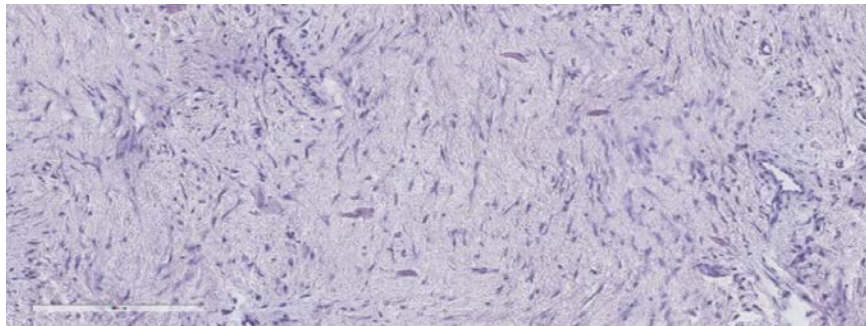


Рис. 2. Гистологическая структура ткани через 3 месяца после лечения (неспецифическая грануляционная ткань). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 200$

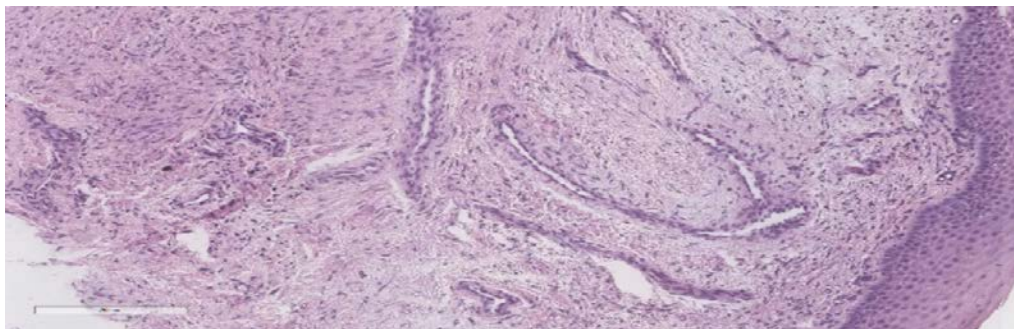


Рис. 3. Гистологическая структура ткани через 6 месяцев после заживления (зрелая ткань). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 200$

По данным литературных источников [9], механизм действия СВФ основан на сложном взаимодействии разнородной кле-

точной популяции, входящей в ее состав, с клетками реципиента, что приводит к стимуляции дифференцировки клеток, ангиогенезу,

иммуномодулирующему и антиапоптотическому эффектам. Следствием этого является восстановление поврежденных тканей.

Механизм иммуномодулирующего действия СВФ определяется присутствием МСК и популяции иммунных клеток, он основан на хоуминге, дифференцировке в сайт-специфичные дифференцированные клетки, на стимулировании тканевых СК реципиента и на паракринном эффекте, который обеспечивается как прямым взаимодействием со СК реципиента и клетками иммунной системы (контакт клетка – клетка), так и за счет растворимых факторов [10]. Мезенхимальные стволовые клетки продуцируют огромное количество факторов роста и цитокинов, обладающих иммуносупрессивным, антиапоптотическим, антифибротическим и ангиогенным действиями [11].

Регенеративное действие СВФ, реализуемое мультипотентными стволовыми и прогениторными клетками, сходными с МСК костного мозга по морфологии и иммунофенотипу (но с некоторыми различиями в экспрессии у МСК: CD49d+, CD34+, CD106-), связано с их способностью мигрировать в зоны повреждения [12].

Способность СВФ стимулировать ангиогенез показана во многих исследованиях и имеет особенное значение в лечении состоя-

ний, сопровождающихся ишемией и снижением васкуляризации, что связано, в частности, с увеличением продукции клетками СВФ таких факторов ангиогенеза, как сосудистый эндотелиальный фактор роста VEGF, bFGF, HGF, PDGFB, TGFb [13,14].

Эффекты СВФ также определяются выживаемостью клеток после трансплантации в условиях ишемии (особенно актуально при проведении процедур липофиллинга в сочетании с ауто трансплантацией клеток СВФ). Отмечено, что МСК, полученные из СВФ, способны выживать в условиях гипоксии и мигрировать в периферические зоны не васкуляризованного жирового трансплантата, оказывая при этом иммуномодулирующее действие [15].

Выводы

Исследование показало, что использование у пациенток с постлучевыми повреждениями прямой кишки технологии ауто трансплантации аутологичных регенеративных клеток жировой ткани является эффективным комплексным методом их лечения. Анализ основных гистологических изменений позволяет отследить изменения гистологической картины, начиная от некротических изменений и фиброзно-язвенного дефекта, свойственных постлучевым повреждениям прямой кишки до образования зрелой ткани.

Сведения об авторах статьи:

Терюшкова Жанна Ивановна – к.м.н., зав. колопроктологическим отделением МАУЗ ОЗП ГКБ№8. Адрес: 454071, г. Челябинск, ул. Горького 28, к. 2. E-mail: danil-porov97@mail.ru. orcid: 0000-0002-6460-2962.

Важенин Андрей Владимирович – академик РАН, д.м.н., завкафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, главный врач ЧОКЦО и ЯМ. Адрес: 454071, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: yav222@mail.ru. orcid: 0000-0002-7912-9039.

Васильев Вячеслав Сергеевич – к.м.н., ассистент кафедры пластической хирургии и косметологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Адрес: 454071, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: b_b_c_@mail.ru. orcid: 0000-0002-2220-9695.

Васильев Сергей Александрович – д.м.н., профессор, завкафедрой пластической хирургии и косметологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Адрес: 454071, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: vsergeia@yahoo.com. orcid: 0000-0003-1263-7888.

Димов Георгий Павлович – к.м.н., научный сотрудник НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ. Адрес: 454071, г. Челябинск, ул. Воровского, 64. E-mail: inlab.chelsma@gmail.com. orcid:0000-0002-5576-1961.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boquest A.C. Isolation of stromal stem cells from human adipose tissue / A.C. Boquest [etal.]// Methods Mol. Biol. – 2006. – No. 325. – P. 35-46.
2. Matsumoto D. Influences of preservation at various temperatures on liposuction aspirates /D.Matsumoto [et al.]// Plast. Reconstr. Surg. – 2007. – Vol. 120, no. 6. – P. 1510-1517.
3. Zachar V. Isolation and growth of adipose tissue-derived stem cells /V. Zachar [et al.]// Methods Mol. Biol. – 2011. – No. 698. – P. 37-49.
4. Zuk P.A. Multi-lineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies /P.A. Zuk [et al.] // Tissue Engineering. – 2001. – Vol.7, no. 2. – P. 211-226.
5. Ahmad J. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS) survey: current trends in liposuction /J. Ahmad [et al.]// Aesthet. Surg. J. – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 214-224.
6. Francis M.P. Isolating adipose-derived mesenchymal stem cells from lipoaspirate blood and saline fraction /M.P. Francis [et al.]// Organogenesis. – 2010. – Vol.6, no. 1. – P. 11-14.
7. Gimble J.M. Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue derived cells /J.M. Gimble [et al.]// Stem Cell Res. Ther. – 2010. – Vol. 1, no. 2. – P. 19.
8. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1975 г. (пересмотренный вариант от 2000 г.) – URL: <http://wma>
9. Nguyen, A. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature/ A. Nguyen [et al.] // Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery – 2016. – V. 69(2). – P. 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.015>
10. Yagi, H. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing./H. Yagi [et al.] //Cell transplantation. – 2010. – V.19(6-7). – P. 667-679.
11. Kilroy, G. E., Foster, S. J., Wu, X., Ruiz, J., Sherwood, S., Heifetz, A., ... & Halvorsen, Y. D. C. (2007). Cytokine profile of human adipose derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic, and pro inflammatory factors/ G.E.Kilroy [et al.] // Journal of cellular physiology. – 2007. – V. 212(3). – P: 702-709.
12. Kurtz, A. Mesenchymal stem cell delivery routes and fate/A. Kurtz//International journal of stem cells/ – 2008. – V. 1(1). – P: 112.

13. Atalay, S., Coruh, A., Deniz, K., 2014. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing/S. Atalay, A. Coruh, K. Deniz // *Burns*. – 2014. – V. – 40. – P: 1375-1383. doi:10.1016/j.burns.2014.01.023.
14. Rubina, K., Kalinina, N., Efimenko, A., Lopatina, T., Melikhova, V., Tsokolaeva, Z., ... & Parfyonova, Y. (2009). Adipose stromal cells stimulate angiogenesis via promoting progenitor cell differentiation, secretion of angiogenic factors, and enhancing vessel maturation/ K.Rubina [et al.] // *Tissue Engineering Part A*. – 2009. – V.15(8). – P: 2039-2050.
15. Dong, Z. The survival condition and immunoregulatory function of adipose stromal vascular fraction (SVF) in the early stage of nonvascularized adipose transplantation/ Dong, Z., Peng, Z., Chang, Q., Lu, F.// *PLoSOne*. – 2013. – V. 8(11). – P: 80364.

REFERENCES

1. Boquest A.C. Isolation of stromal stem cells from human adipose tissue / A.C. Boquest [et al.]// *Methods Mol. Biol.* – 2006. – No. 325. – P. 35-46.
2. Matsumoto D. Influences of preservation at various temperatures on liposuction aspirates /D. Matsumoto [et al.]// *Plast. Reconstr. Surg.* – 2007. – Vol. 120, no. 6. – P. 1510-1517.
3. Zachar V. Isolation and growth of adipose tissue-derived stem cells /V. Zachar [et al.]// *Methods Mol. Biol.* – 2011. – No. 698. – P. 37-49.
4. Zuk P.A. Multi-lineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies /P.A. Zuk [et al.] // *Tissue Engineering*. – 2001. – Vol.7, no. 2. – P. 211-226.
5. Ahmad J. The American Society for Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS) survey: current trends in liposuction /J. Ahmad [et al.]// *Aesthet. Surg. J.* – 2011. – Vol. 31, № 2. – P. 214-224.
6. Francis M.P. Isolating adipose-derived mesenchymal stem cells from lipoaspirate blood and saline fraction /M.P. Francis [et al.]// *Organogenesis*. – 2010. – Vol.6, no. 1. – P. 11-14.
7. Gimble J.M. Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue derived cells /J.M. Gimble [et al.]// *Stem Cell Res. Ther.* – 2010. – Vol. 1, no. 2. – P. 19.
8. Hel'sinskaya deklaraciya Vsemirnoj Medicinskoj Associacii 1975 g. (peresmotrennyj variant ot 2000 g) – URL: <http://WMA> (In Russ).
9. Nguyen, A. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature/ A. Nguyen [et al.] // *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery* – 2016. – V. 69(2). – P: 170-179. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2015.10.015>
10. Yagi, H. Mesenchymal stem cells: mechanisms of immunomodulation and homing./H. Yagi [et al.] // *Cell transplantation*. – 2010. – V.19(6-7). – P: 667-679.
11. Kilroy, G. E., Foster, S. J., Wu, X., Ruiz, J., Sherwood, S., Heifetz, A., ... & Halvorsen, Y. D. C. (2007). Cytokine profile of human adipose derived stem cells: expression of angiogenic, hematopoietic, and proinflammatory factors/ G.E.Kilroy [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2007. – V. 212(3). – P: 702-709.
12. Kurtz, A. Mesenchymal stem cell delivery routes and fate/A. Kurtz// *International journal of stem cells*/ – 2008. – V. 1(1). – P: 112
13. Atalay, S., Coruh, A., Deniz, K., 2014. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing/S. Atalay, A. Coruh, K. Deniz // *Burns*. – 2014. – V. – 40. – P: 1375-1383. doi:10.1016/j.burns.2014.01.023.
14. Rubina, K., Kalinina, N., Efimenko, A., Lopatina, T., Melikhova, V., Tsokolaeva, Z., ... & Parfyonova, Y. (2009). Adipose stromal cells stimulate angiogenesis via promoting progenitor cell differentiation, secretion of angiogenic factors, and enhancing vessel maturation/ K.Rubina [et al.] // *Tissue Engineering Part A*. – 2009. – V.15(8). – P: 2039-2050
15. Dong, Z. The survival condition and immunoregulatory function of adipose stromal vascular fraction (SVF) in the early stage of nonvascularized adipose transplantation/ Dong, Z., Peng, Z., Chang, Q., Lu, F.// *PLoSOne*. – 2013. – V. 8(11). – P: 80364.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.12-07

© Е.В. Арсентьева, А.В. Чугунова, В.О. Джуганова, 2020

Е.В. Арсентьева¹, А.В. Чугунова², В.О. Джуганова² **МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)**

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», г. Саранск

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», г. Москва

В статье поднимается вопрос эффективности применения мозгового натрийуретического пептида для диагностики и прогнозирования тяжести течения сердечной недостаточности у больных новой коронавирусной инфекцией.

Цель работы: провести анализ современных научных данных о мозговом натрийуретическом пептиде как предикторе сердечной недостаточности и изучить возможность применения данного биомаркера для ее диагностики у больных COVID-19.

Материал и методы. Контент-анализ результатов ретро- и проспективных исследований, представленных в открытой электронной базе научной литературы PubMed.

Результаты исследования. В статье приведены данные, демонстрирующие, что большинство случаев прогрессирования сердечной недостаточности у таких больных связано именно с эффектом COVID-19, также приведены международные рекомендации, показывающие ценность мозгового натрийуретического пептида для диагностики сердечной недостаточности.

В то же время представлены результаты исследований, из которых очевидно, что высокая плазменная концентрация мозгового натрийуретического пептида характерна не только для сердечной недостаточности, так как повышение уровня данного биомаркера наблюдается и при других тяжелых состояниях, таких как острый респираторный дистресс-синдром, шок и сепсис, для диагностики которых он также рекомендован. В статье приведены данные международных наблюдательных исследований, которые демонстрируют, что в случае тяжелого протекания коронавируса у больных часто встречаются вышеперечисленные состояния как изолированно, так и в сочетании, в том числе с сердечной недостаточностью.

Выводы: было отмечено, что у больных коронавирусом высокая концентрация мозгового натрийуретического пептида положительно коррелирует с высокой вероятностью неблагоприятного исхода, тем не менее, повышение его плазменной концентрации не может использоваться в диагностике степени и скорости прогрессирования сердечной недостаточности на фоне COVID-инфекции.

Ключевые слова: мозговой натрийуретический пептид, сердечная недостаточность, биомаркер, коронавирус, острый респираторный дистресс-синдром.

E.V. Arsenteva, A.V. Chugunova, V.O. Dzhuganova **BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN DIAGNOSIS OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)**

The article raises the question of the effectiveness of the use of brain natriuretic peptide for diagnosing and predicting the severity of the course of heart failure in patients with new coronavirus infection.

Purpose of work: to analyze modern scientific data on the brain natriuretic peptide as a predictor of heart failure, and to study the possibility of using this biomarker for its diagnosis in patients with COVID-19.

Material and methods. Content analysis of the retro- and prospective researches results presented in an open electronic database of scientific literature PubMed.

The results of the study. Presented data demonstrate that the majority of cases of heart failure progression in such patients are associated precisely with the effect of COVID-19, presented international recommendations also show the value of cerebral natriuretic peptide for the heart failure indication.

At the same time, it is shown from the presented research results that a high plasma concentration of the cerebral natriuretic peptide is specific not only for heart failure, also an increase in this biomarker level is observed in other severe conditions, such as acute respiratory distress syndrome, shock and sepsis, it is also recommended for their diagnostics. The article presents data from international observational studies that demonstrate that in the case of severe coronavirus, the above conditions often occur in patients, in detached or combination form, including with heart failure.

Conclusion. It was noted that in patients with coronavirus, a high concentration of cerebral natriuretic peptide positively correlates with a high probability of an unfavorable outcome, however, an increase in its plasma concentration cannot be used to diagnose the degree and rate of progression of heart failure due to COVID infection.

Key words: brain natriuretic peptide, heart failure, biomarker, coronavirus, acute respiratory distress syndrome.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают важное место в структуре смертности населения всего мира, а в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции становятся еще опаснее. Так, у пациентов с ССЗ риск смерти от коронавируса составляет 10,5%, что выше, чем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – 6,3%, диабетом – 7,3% или раком – 5,6% [1].

Несомненно, повреждение дыхательной системы является основным проявлением COVID-19, однако в 8-12% случаев регистрируется поражение сердца, которое ассоциируется с более неблагоприятными исходами этого заболевания [2]. Так, Чжоу и др. при исследовании 191 пациента из госпиталей Джиньинтяня и Уханя обнаружили, что 23% от общей группы имели хроническую сердечную

недостаточность (XCH); в то время как сердечная недостаточность (CH) присутствовала у 52% умерших и только у 12% выживших [3]. В другом ретроспективном исследовании, проведенном в больнице Тунцзи в Китайском Ухане в группе из 799 пациентов острая сердечная недостаточность (ОСН) была определена как осложнение у 49% умерших пациентов и у 3% выздоровевших. При том, что эта группа пациентов имела базовую распространенность CH < 1% [4]. Данные факты указывают на то, что большинство случаев смерти было связано именно с эффектом COVID-19, а не с ухудшением ранее существовавшей хронической сердечной недостаточности (XCH). Необходимо также отметить, что при COVID-19 были зарегистрированы случаи поражения сердца без поражения легких [5].

Исследователи предполагают, что любая вирусная инфекция дыхательных путей, в том числе и COVID-19, при наличии факторов риска развития ССЗ или при наличии уже установленного ССЗ может привести к неблагоприятным исходам. Они связывают данный факт с низким «сердечно-респираторным резервом» (cardio-respiratory reserve) или более тяжелым течением основного заболевания сердца из-за системных эффектов инфекции у таких пациентов [2]. В конечном счете поражение сердца приводит к развитию ОСН, которая занимает важное место в структуре смертности больных коронавирусной инфекцией [3].

Все вышеперечисленное показывает, насколько остро стоит проблема сердечной недостаточности, и иллюстрирует ее прогностическую значимость во время пандемии новой коронавирусной инфекции.

Цель работы – провести анализ современных научных данных о мозговом натрийуретическом пептиде как предикторе сердечной недостаточности, а также изучить возможность применения данного биомаркера для ее диагностики у больных новой коронавирусной инфекцией.

Материал и методы

Был проведен контент-анализ результатов ретро- и проспективных исследований, представленных в открытой электронной базе научной литературы PubMed.

Результаты и обсуждение

Из-за ассоциации СН с неблагоприятными исходами заболевания необходима ее своевременная и достоверная диагностика с точной оценкой степени прогрессирования с учетом особенностей, которые накладывает COVID-19. К сожалению, диагностика СН на фоне коронавирусной инфекции крайне за-

труднительна. Так, специалисты отмечают, что больные коронавирусом имеют преимущественно респираторные симптомы – чаще сильную одышку, под которой может скрываться СН. А боли в груди и усталость, о которых сообщают больные, также не являются специфичными для коронавирусной инфекции и могут наблюдаться при нарушениях сердечной деятельности [6].

В последние годы в диагностике СН у пациентов с острой одышкой была доказана ценность натрийуретических пептидов, а именно В-тип – мозговой натрийуретический пептид (BNP), который также имеет высокую прогностическую ценность при уже установленной СН [7]. BNP выделяется в желудочках сердца в ответ на увеличение объема и перегрузку в виде предшественника прогормона (проBNP). При его расщеплении образуется биологически активная аминокислота BNP и инертная N-концевая проBNP (NT-proBNP). NT-proBNP имеет несколько более широкий диапазон обнаружения и более стабильную структуру, однако доказано, что оба эти биомаркера имеют одинаковую ценность и эффективность при определении их концентрации в крови. Они оба надежны и обладают хорошими аналитическими характеристиками [8]. Поэтому в различных исследованиях в основном воспринимаются как синонимы.

Гайдлайн Американской коллегии Кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) рекомендует использование натрийуретического пептида для установления диагноза СН и прогнозирования тяжести течения уже установленной СН (Класс рекомендаций I). Американское общество сердечной недостаточности (HFSA) не признает никаких других биомаркеров СН, кроме натрийуретического пептида [9]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) определение уровня BNP ниже 35 пг/мл и NT-proBNP ниже 125 пг/мл может быть использовано для исключения диагноза XCH, а 100 и 300 пг/мл для BNP и NT-proBNP, соответственно, для исключения ОСН. А значения вышеуказанных референсных значений – для постановки диагноза, но только после проведения эхокардиографии [10]. Таким образом, использование BNP и NT-proBNP на данный момент входит в золотой стандарт диагностики как ОСН, так и XCH во всех развитых странах.

Однако исследователи отмечают, что повышение BNP и NT-proBNP характерно не только для СН, но и для сепсиса, шока и острого респираторного дистресс-синдрома

(ОРДС). В израильском исследовании 2017 года было установлено, что для больных сепсисом без СН BNP является сильным независимым предиктором краткосрочной внутрибольничной смертности при значении $BNP \geq 1000$ пг/мл и долгосрочной смертности при значении $BNP \geq 500$ пг/мл [11]. В Европейском систематическом обзоре 2019 года было обнаружено, что значения BNP значительно повышаются при септическом шоке независимо от сердечной дисфункции, и, по видимому, значения BNP от 210 пг/мл являются надежными предикторами неблагоприятного исхода септического шока [12]. А опубликованный в 2020 году мета-анализ, включивший 7 исследований с участием 581 пациента с ОРДС, показал, что повышенный уровень NT-proBNP (от 333 пг/мл) в плазме крови имеет умеренное значение для прогнозирования смертности и при ОРДС [13].

Согласно 6-й версии временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденных Министерством здравоохранения РФ, наиболее частыми осложнениями у больных коронавирусом являются ОРДС, септический шок и острая сердечная недостаточность [14]. В мета-анализе, проведенном международной группой ученых, который включил 43 исследования с 3600 пациентами с коронавирусом, отдельно были рассмотрены пациенты в критическом состоянии. Среди них у 38% был диагностирован ОРДС, у 17,4% – шок, у 17,1% – ОЧН. При этом у пациентов легкой и средней тяжести ОРДС имелся в 4,3% случаев, а СН – в 1,9% [15]. К сожалению, данный мета-анализ не позволяет точно понять пересекаются ли группы пациентов с различными осложнениями между собой. Однако в уже упомянутом исследовании, проведенном в больнице Тунцзи в Китайском Ухане, где из

113 умерших пациентов ОЧН была определена как осложнение у 49% из них, шок - у 41%, а ОРДС и сепсис – у 100% [4]. Последний пример наглядно иллюстрирует, что различные осложнения, вызванные коронавирусом, могут присутствовать у одного пациента в моно- и поливариантах.

В то же время доказано, что NT-proBNP может быть независимым фактором риска внутрибольничной смерти у больных COVID-19. В пользу этого утверждения говорит исследование, проведенное в Китае на группе тяжелобольных коронавирусом. Было установлено, что после корректировки на потенциальные факторы риска высокая концентрация NT-proBNP ($>88,64$ пг/мл) в плазме крови положительно коррелирует с высоким риском внутрибольничной смерти от этой инфекции [16].

Учитывая вышеизложенное, исследование BNP и NT-proBNP при COVID-19 не рекомендовано использовать для диагностики СН, так как повышение может быть связано не только со степенью прогрессирования СН, но и с развитием других смертельных осложнений, сопровождающих данную инфекцию, а также с общей тяжестью состояния пациента.

Заключение

Таким образом, приведенные эпидемиологические исследования показывают, что уровень NT-proBNP может быть рекомендован к использованию в диагностике тяжелой формы коронавирусной инфекции у пациентов как один из индикаторов прогрессирования данного заболевания и независимый фактор риска внутрибольничной смерти. Тем не менее повышение плазменной концентрации BNP и NT-proBNP наблюдается не только при прогрессировании СН и поэтому не является патогномичным и не может использоваться в ее диагностике на фоне COVID-19-инфекции без эхокардиографического подтверждения снижения сердечного выброса.

Сведения об авторах статьи:

Арсентьева Екатерина Владимировна – к.м.н., 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.

Чугунова Арина Владимировна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. E-mail: Chugunova.av@yandex.ru.

Джуганова Виктория Олеговна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2. E-mail: viktorijadzuganova@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACC clinical bulletin: cardiac implications of novel Wuhan coronavirus (2019-nCoV). Published February 13, 2020. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-2019-ncov> (дата обращения: 02.06.2020);
2. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19 / M. Bansal // *Diabetes MetabSyndr* – 2020. – Published online 2020 Mar 25. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013;
3. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *The Lancet*. – 2020. – Published online 2020 Mar 28. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3);
4. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Published online 2020 March 26. DOI: 10.1136/bmj.m1091;

5. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R.M. Inciardi [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Published online 2020 Mar 27. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096;
6. Cardiological society of India position statement on COVID-19 and heart failure / S. Harikrishnan [et al.] // *Indian Heart J.* – 2020. – Published online 2020 May 13;
7. J. Krupicka, T. Janota, J. Hradec // *Coret vasa.* – 2013. – Vol. 55. – № 4. – P. 370-376;
8. Head to head comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in patients with/without left ventricular systolic dysfunction / M. Vanderheyden [et al.] // *ClinBiochem.* – 2006. – Vol. 39. – № 6. – P. 640-5;
9. Biomarkers in Heart Failure: The Past, Current and Future / M. Sarhene [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24. – № 6. – P. 867-903;
10. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2129-2200;
11. The Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide (BNP) in Non-Cardiac Patients With Sepsis, Ultra-Long Follow-Up / J. Khoury [et al.] // *J Crit Care.* – 2017. – Vol. 42. – P. 117-122;
12. The Utility of Brain Natriuretic Peptides in Septic Shock as Markers for Mortality and Cardiac Dysfunction: A Systematic Review / L. Kakoullis [et al.] // *Int J ClinPract.* – 2019. – Vol. 73. – № 7. – P. e13374;
13. Ni, Q. Prognostic Value of N-terminal Probrain Natriuretic Peptide for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Ni, C. Li, H. Lin // *Biomed Res Int.* – 2020. – Published online 2020 Apr 5. DOI: 10.1155/2020/3472615;
14. 14.Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6» (утв. Министерством здравоохранения РФ 28 апреля 2020 г.). URL:<https://base.garant.ru/73964533/>. (дата обращения: 02.06.2020);
15. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 80. – № 6. – P. 656-665;
16. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / L. Gao [et al.] // *Respir Res.* – 2020. – Vol. 21. – № 83. – Published online 2020 Apr 15. DOI: 10.1186/s12931-020-01352-w.

REFERENCES

1. ACC clinical bulletin: cardiac implications of novel Wuhan coronavirus (2019-nCoV). Published February 13, 2020. URL: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-2019-ncov> (дата обращения: 02.06.2020);
2. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19 / M. Bansal // *Diabetes MetabSyndr* – 2020. – Published online 2020 Mar 25. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013;
3. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou [et al.] // *The Lancet.* – 2020. – Published online 2020 Mar 28. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3);
4. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Published online 2020 March 26. DOI:10.1136/bmj.m1091;
5. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / R.M. Inciardi [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Published online 2020 Mar 27. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096;
6. Cardiological society of India position statement on COVID-19 and heart failure / S. Harikrishnan [et al.] // *Indian Heart J.* – 2020. – Published online 2020 May 13;
7. Krupicka, J. Natriuretic peptides in heart failure / J. Krupicka, T. Janota, J. Hradec // *Coret vasa.* – 2013. – Vol. 55. – № 4. – P. 370-376;
8. Head to head comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in patients with/without left ventricular systolic dysfunction / M. Vanderheyden [et al.] // *ClinBiochem.* – 2006. – Vol. 39. – № 6. – P. 640-5;
9. Biomarkers in Heart Failure: The Past, Current and Future / M. Sarhene [et al.] // *Heart Fail Rev.* – 2019. – Vol. 24. – № 6. – P. 867-903;
10. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed With the Special Contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski [et al.] // *Eur Heart J.* – 2016. – Vol. 37. – № 27. – P. 2129-2200;
11. The Prognostic Value of Brain Natriuretic Peptide (BNP) in Non-Cardiac Patients With Sepsis, Ultra-Long Follow-Up / J. Khoury [et al.] // *J Crit Care.* – 2017. – Vol. 42. – P. 117-122;
12. The Utility of Brain Natriuretic Peptides in Septic Shock as Markers for Mortality and Cardiac Dysfunction: A Systematic Review / L. Kakoullis [et al.] // *Int J ClinPract.* – 2019. – Vol. 73. – № 7. – P. e13374;
13. Ni, Q. Prognostic Value of N-terminal Probrain Natriuretic Peptide for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / Q. Ni, C. Li, H. Lin // *Biomed Res Int.* – 2020. – Published online 2020 Apr 5. DOI: 10.1155/2020/3472615;
14. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 6» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on April 28, 2020). URL:<https://base.garant.ru/73964533/> (In Russ)
15. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis / L. Fu [et al.] // *J Infect.* – 2020. – Vol. 80. – № 6. – P. 656-665;
16. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / L. Gao [et al.] // *Respir Res.* – 2020. – Vol. 21. – № 83. – Published online 2020 Apr 15. DOI: 10.1186/s12931-020-01352-w.

К.Р. Сафина, Г.Х. Газизова
СИНДРОМ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель: провести анализ современной литературы на тему системных аутоиммунных репродуктивных потерь (RAFS). Изучить описанные в литературе случаи беременностей у женщин с системной красной волчанкой, антифосфолипидным синдромом, циркуляцией антител к фосфолипидам, отметить особенности протекания гестационного периода. Сформулировать современные принципы диагностики, лечения и прегравидарной подготовки женщин с признаками синдрома системных аутоиммунных репродуктивных потерь.

Материалы и методы: проведен анализ современной научной литературы по проблеме системных аутоиммунных репродуктивных потерь.

Результаты: наличие у женщины аутоантител сопряжено с высоким риском для здоровья как самой женщины, так и ее плода. Аутоиммунные заболевания способствуют таким осложнениям беременности и родов, как невынашивание беременности, мертворождение, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преэклампсия, эклампсия, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) [11,14,15]. Своевременная диагностика заболевания, проведение прегравидарной подготовки и грамотно подобранная терапия являются основной мерой профилактики осложнений беременности, родов, возникновения пороков развития плода.

Ключевые слова: синдром аутоиммунных репродуктивных потерь, привычное невынашивание беременности, антифосфолипидные антитела, системная красная волчанка.

K.R. Safina, G.Kh. Gazizova
REPRODUCTIVE AUTOIMMUNE FAILURE SYNDROME

The Aim of the study: to analyze modern literature on the topic of systemic autoimmune reproductive loss (RAFS); to study the cases of pregnancies described in the literature in women with systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, circulation of antibodies to phospholipids; to note the features of gestational period; to formulate modern principles for the diagnosis, treatment and pregravid preparation of women with signs of systemic autoimmune reproductive loss syndrome.

Materials and methods: the analysis of modern scientific literature on the problem of systemic autoimmune reproductive loss is carried out.

Results: the presence of autoantibodies in a woman is associated with a high risk to the health of both the woman and the fetus. Autoimmune diseases lead to such complications during pregnancy and childbirth as miscarriage, preterm delivery, premature detachment of normally situated placenta, preeclampsia, eclampsia, fetoplacental insufficiency, intrauterine growth retardation [11,14,15]. Early diagnosis of the disease, pregravid preparation and well-chosen therapy are the main measures to prevent complications of pregnancy, childbirth, the occurrence of fetal malformations.

Key words: reproductive autoimmune failure syndrome, recurrent miscarriage, antiphospholipid antibodies, systemic lupus erythematosus.

Невынашивание беременности (НБ) является одной из наиболее сложных и социально значимых проблем. По данным ВОЗ частота НБ составляет 20-25% [1]. Есть предположение, что около 80% ранее необъяснимых причин привычного невынашивания беременности (ПНБ) так или иначе связаны с дисфункцией иммунитета и прежде всего с циркуляцией различных аутоантител [2,20]. Привычное невынашивание беременности считают маркером аутоиммунных заболеваний у женщины [2,3].

Нарушения в аутоиммунитете, которые могут привести к репродуктивным потерям, впервые описал Lubbe et al в 1984 году [4]. Далее Gleicher в 1988 году объединил эти нарушения в синдром аутоиммунных репродуктивных потерь (RAFS) [5]. В настоящее время не существует единого определения RAFS-синдрома. В 1999 году Американское общество репродуктивной иммунологии (ASRI) определило RAFS как диагностическую единицу, включающую пациенток с признаками аутоиммунного заболевания,

нарушающего репродуктивную функцию, или системными аутоиммунными заболеваниями с антифосфолипидным синдромом (АФС) [6]. S.T. Matalon et al в своей статье описывает данный синдром, как циркуляцию аутоантител, отличных от антител к фосфолипидам (АФА). Антитела к фосфолипидам автор отнес отдельно к клиническим проявлениям антифосфолипидного синдрома (АФС) [7].

Антифосфолипидный синдром – это симптомокомплекс, характеризующийся наличием рецидивирующих тромбозов (артериальных и/или венозных), акушерских патологий (чаще синдром потери плода). Он связан с синтезом антифосфолипидных антител: антикардиолипиновых антител (аКЛ), и/или волчаночного антикоагулянта (ВА), и/или антител к $\beta 2$ -гликопротеину I [30]. Однако в практике встречаются случаи, когда выявляются изолированная циркуляция АФА без клинических проявлений или АФА, не входящие в критерии постановки АФС, то есть не всегда при выявлении АФА можно поставить диагноз АФС.

Клинические и лабораторные критерии RAFS [6].

Клинические признаки	Лабораторные признаки
Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) (<34 неделя) Тяжелая преэклампсия (ПЭ) Акушерские осложнения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), хоряя беременных, герпес во время беременности, HELLP-синдром) Бесплодие неясной этиологии Эндометриоз Привычное невынашивание беременности (ПНБ) >1 последовательной или необъяснимой гибели плода (>10 нед) >3 случаев последовательной или необъяснимой гибели плода в презембриональном или эмбриональном периоде.	Антифосфолипидные антитела (АФА) Волчаночный антикоагулянт (ВА) Гаммапатия Антиядерные антитела (АНА) Органоспецифические аутоантитела.

У многих людей циркуляция АФА носит транзиторный характер без клинических проявлений [11]. Можно предположить, что циркуляция АФА является универсальным ответом организма на патологические процессы в организме, такие как инфекции, злокачественные новообразования, состояния, обусловленные воздействием экологических факторов и медикаментов [11].

Циркуляция антител к фосфолипидам может провоцировать нарушение течения беременности, начиная с презембриональных этапов. Антифосфолипидные антитела влияют на заряд и конфигурацию морулы, нарушается слияние синцития, подавляется синтез хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), что приводит к снижению глубины инвазии трофобласта и прерыванию беременности [6,12].

В норме при повреждении эндотелия появляются анионные фосфолипиды, аннексин V связывается с ними и образует щит, блокирующий реакцию коагуляции. Однако в условиях циркуляции АФА повышается аффинность $\beta 2$ -GPI к фосфолипидам более чем в 100 раз, вытесняется аннексин V и активируется коагуляционное звено гемостаза [11,13]. По данным литературы у пациенток с уровнем антител к бета-2 гликопротеиду менее 30 RU/ml клинические признаки угрозы прерывания беременности не выявляются [10]. При этом только антитела к $\beta 2$ -GPI с ВА-активностью могут привести к тромботическим осложнениям. Основываясь на данном факте, выявлять риск тромбозов наиболее целесообразно, определяя наличие как ВА, так и антител к $\beta 2$ -GPI методом ELISA [11].

Антифосфолипидные тела нередко выявляются при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (ЩЖ) и системной красной волчанке (СКВ).

Болезнь Грейвса часто ассоциируется с АФА, что объясняется молекулярной мимикрией эпитопов ТТГ-рецепторов и b2-гликопротеина I. Поэтому тиреотоксикоз часто сочетается с коагулопатиями. Описаны случаи

развития инсультов, повторных венозных тромбозов, синдрома Бадда–Киари у больных тиреотоксикозом и циркуляцией АФА. Возможно, тиреотоксикоз служит фактором риска продукции АФА. По данным литературы циркуляция АФА изотипа IgG встречается у 43% пациентов с болезнью Грейвса и у 7% изотипа IgM [8], АФС чаще всего выявляется у пациенток с тиреотоксикозом (45%) и аутоиммунным тиреоидитом (33%) [9].

Генетически обусловленный дефицит любого из компонентов классического пути активации комплимента почти всегда приводит к развитию СКВ. Что подтверждает важность классического пути активации комплимента в защите организма от аутоиммунных процессов [25]. Высокий уровень C4 и/или высокий уровень C3 в плазме связаны с тромбозом и невынашиванием беременности [20].

По данным исследования Менжинской с соавт., у 52% женщин с СКВ определяются антитела к хорионическому гонадотропину (ХГЧ), у 47% – антитела к прогестерону (ПГ), у 42% пациенток в анамнезе имеются заболевания ЩЖ. Активация внутрисосудистого свертывания крови с высокой частотой как во время беременности (57,7%), так и в послеродовом периоде (73,1%) выявлялась чаще, чем у пациенток без антител к гормонам. Вероятно, эстроген, прогестерон и их метаболиты после связывания с белками крови и тканевыми белками могут служить антигенами для последующего образования аутоантител [21].

Аутоиммунные заболевания вызывают такие осложнения беременности и родов, как невынашивание беременности, мертворождение, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), преэклампсия, эклампсия, фетоплацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) [11,14,15]. Однако при каждом заболевании наблюдаются свои специфические осложнения: при болезни Грейвса возможен фетальный гипертиреоз за счет трансплацентарного переноса тиреоидстимулирующих антител,

развитие зоба у плода при нормализации ТТГ у матери [16,17,18]; при СКВ у матери возможно развитие почечной недостаточности, инсулинорезистентности, у плода – развитие неонатальной волчанки [15].

Терапия женщин с RAFS-синдромом должна начинаться с прегравидарной подготовки (санации очагов воспаления, лечение хронических заболеваний). Необходимо проведение анализов на титр АФА, органоспецифичных аутоантител. В случае высокого титра антител целесообразно проведение плазмафереза, который способствует удалению аутоантител, иммунных комплексов, иммуногенных плазменных белков, аутоантигенов, что снижает активность аутоиммунных процессов [11].

Проводится системная энзимотерапия до и после наступления беременности. В случае безуспешного проведения плазмафереза и энзимотерапии целесообразно начать терапию преднизолоном в дозе 5–10 мг в I триместре с учетом тяжести аутоиммунных процессов. Возможно назначение внутривенного введения иммуноглобулинов (ВВИГ) беременным в качестве резервной терапии в том случае, когда отмечается резистентность к стандартной терапии, присутствуют другие аутоиммунные заболевания или сопутствующая инфекция, или когда назначение антикоагулянтов противопоказано [23]. Иммуноглобулины обладают антиидиотипическим эффектом и ингибируют фосфолипиды на поверхности клетки. Основной мишенью для иммуноглобулинов выступают отрицательно заряженные тромбоциты и иммуноглобулины, за счет своих достаточно крупных размеров «прикрывают» поверхность тромбоцитов, что предотвращает их взаимодействие с АФА с последующими их агрегацией и активацией системы комплимента [10].

Авторы рекомендаций Европейского общества репродукции человека и эмбриологии по тактике ведения женщин с привычной потерей беременности (2017) советуют женщинам с АФА начать прием ацетилсалицило-

вой кислоты в малых дозах 75-100 мг до зачатия, а после зачатия к терапии добавить низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах [24].

По данным исследования Гончаровой А.А., прегравидарная подготовка, постоянный мониторинг состояния пациенток и терапия эффективно снижают частоту неблагоприятных исходов беременности (80,6% случаев – положительный исход). Без терапии АФС рождение жизнеспособных детей регистрировалось лишь в 6% случаев [12].

Лечение СКВ во время беременности обычно проводят низкодозированным преднизолоном, гидроксихлорохином, пульсовым внутривенным введением метилпреднизолона ацепоната и азатиоприном [27]. В зависимости от степени активности основного заболевания назначается двухкомпонентная терапия (глюкокортикостероиды+ плаквенил) или трехкомпонентная терапия (глюкокортикостероиды+ плаквенил+азатиоприн), или глюкокортикоиды без применения цитостатиков. Однако по данным исследования Yuanyuan Dong именно терапия глюкокортикоидами связана с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета у пациенток с СКВ. Scott RE в своем исследовании доказал, что гидроксихлорохин безвреден в отношении плацентарной ткани, он оказывает противовоспалительное действие за счет повышения уровня интерлейкина-10 и способствует регенерации синцитиотрофобласта [28].

Таким образом, наличие у женщины аутоантител сопряжено с высоким риском для здоровья как самой женщины, так и ее плода. Однако рождение здорового ребенка возможно при своевременной диагностике заболевания, проведении прегравидарной подготовки и грамотно подобранной терапии, которая обеспечивает поддержание здоровья женщины и минимизирует риски осложнений беременности, родов и возникновения пороков развития плода.

Сведения об авторах статьи:

Сафина Карина Руслановна – ординатор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail kary.safina@gmail.com.

Газизова Гульназ Ханифовна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail karamelka5@inbox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патогенетические подходы к профилактике и терапии различных форм гормонального невынашивания беременности ранних сроков / С.В. Бескровный [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – 4(40). – С. 284-288.
2. Дубоссарская З.М. Опыт ведения беременности при сенсibilизации к хорионическому гонадотропину человека / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – №3. – С. 18-23.
3. Алиева С.А. Взаимосвязь циркуляции антифосфолипидных антител и синдрома потери плода у пациенток с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы: автореф. дис....канд. мед. наук. ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ. – М., 2017. – 49 с.
4. Lupus anticoagulant in pregnancy. W.F. Lubbe [et al.] // Br J Obstet Gynaecol. – 1984. – 91. – P. 357-363.
5. Gleicher N. The reproductive autoimmune failure / N. Gleicher, A. El-Roeity // Am J Obstet Gyn. - 1988. – 159. – P.223-227.

6. Привычное невынашивание беременности: причины, версии, контраверсии, лечение / под ред. Говарда Дж. А. Карпа: перевод с англ. под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 239-247.
7. The Association Between Anti-Thyroid Antibodies and Pregnancy Loss / S.T. Matalon [et al.] // AJRI. – 2001. – №45. – P. 72-77.
8. Jain A. Antiphospholipid antibody syndrome associated with Graves' disease presenting as inferior vena cava thrombosis with bilateral lower limb DVT / A. Jain // Clin. Med. Insights Case Reports. – 2014. – № 7. – P. 37-39.
9. Значение циркуляции антифосфолипидных антител у женщин с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и синдромом потери плода в анамнезе / С.А. Алиева [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – №1. – С. 13-18.
10. Антифосфолипидный синдром при невынашивании беременности / Т.Н. Шляхтенко [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней – 2015. – №5. – С. 69-76.
11. Антифосфолипидные антитела, их патогенетические и диагностические значения в акушерской практике / В.О. Бицадзе [и др.] // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. – Т. 8, №2. – С. 39-60.
12. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / А.А. Гончарова [и др.] // Мать и дитя в Кузбассе. – 2018. – №1. – С. 52-56.
13. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis / J.H. Rand // Lupus. – 2010. – 19 (4). – P.460-469.
14. Лечение диффузного токсического зоба во время беременности / Ю.С. Ловкова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней – 2017. – Т. 66.-№ 3. – С. 89-96.
15. Risk of gestational diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis / Y Dong [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2019. – 19(1):179.
16. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects / Mariacarla Moleti [et al.] // Journal of Clinical & Translational Endocrinology. – 2019. – Volume 16, June 2019, 100190.
17. Фадеев, В.В. Верхний референтный уровень ТТГ – достаточно ли аргументов для его изменения / В. В. Фадеев // Пробл. эндокринологии. – 2008. – Т. 54 (1). – С. 46-50.
18. Redmond, G. P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health / G. P. Redmond // Thyroid. – 2004. – Vol. 14, Suppl.1. – P. 515.
19. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases / Katherine E. [et al.] // Front Immunol. – 2016. – Feb 15. – 7: 36
20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловой/многоузловой зоб / Е.А.Трошина [и др.] // М. – 2014.
21. Аутоантитела к гормонам и фосфолипидам у беременных женщин с системной красной волчанкой / И.В. Менжинская [и др.] // Иммунология. – 2015. – №36(4). – С. 237-241.
22. Menzhinskaya I.V. IgG subclasses distribution and pathogenic activity of autoantibodies against human chorionic gonadotropin in women with a history of reproductive failure / Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – № 3. – P. 32-36. (in Russ)
23. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature / S. Tenti [et al.] // Autoimmun Rev. 2016. – 15(3). – P. 226-235. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009.
24. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss / R.B. Atik [et al.] // Human Reproduction Open. – 2018. – 2018(2). – P. 1-12. doi:10.1093/hropen/hoy004
25. Заболевания щитовидной железы и беременность. Часть I. Аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, тиреотоксикоз при беременности: современные принципы диагностики и лечения / Л. В. Никонова [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1. – С. 82-87.
26. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism / G.J. Kahaly [et al.] // European Thyroid Journal. – 2018. – Aug;7(4). – P. 167-186.
27. Особенности течения беременности у женщин с системной красной волчанкой / Е.В. Федорова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №4. – С. 60- 65.
28. Effects of hydroxychloroquine on the human placenta-Findings from in vitro experimental data and a systematic review / R.E. Scott [et al.] // Reprod Toxicol. – 2019. – Aug 87. – P. 50-59.
29. Макацария А.Д. Беременность высокого риска / А.Д. Макацария, Ф.А. Червенака, В.О. Бицадзе. – М., МИА: 2015. – С. 920.
30. Клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». – М., 2013.
31. Ящук А.Г. Система гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии: учебное пособие / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, Ш.Н. Галимов [и др.]. Уфа: Изд-во ООО «Первая типография». 2018. – 74с.
32. Ящук, А.Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, А.А. Ширяев // Практическая медицина. – 2016. – №1(93). – С. 37-40.
33. Случай успешного завершения беременности у пациентки с привычным невынашиванием беременности в анамнезе на фоне сочетанной тромбофилии / А.Г. Ящук [и др.] // Медицинский алфавит – 2019. – №33(408). – С.54-56.

REFERENCES

1. S.V. Beskrovny et al. Pathogenetic approaches to prevention and therapy of different forms of hormonal miscarriage in early pregnancy period. Vestnik rossijskoj voenno-medicinskoj akademii.– 2012. - 4(40). – P. 284-288. [In Russ].
2. Dubossarskaya Z.M., Duka Y.M. EXPERIENCE OF CONDUCTING PREGNANCY AT THE SENSITIZATION TO THE HORMONAL GONADOTROPHIN OF THE PERSON. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2016;10(3):18-23. [In Russ].
3. Alieva S.A. Vzaimosvjaz' cirkuljacii antifosfolipidnyh antitel i sindroma poteri ploda u pacientok s autoimmunnymi zabolevanijami shhitovidnoj zhelezy: avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. FGBOU VO MGMSU im. A.I. Evdokimova MZ RF, 2017 god. [In Russ].
4. Lupus anticoagulant in pregnancy. W.F. Lubbe [et al.] // Br J Obstet Gynaecol. – 1984. – 91. – P. 357–363. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1984.tb05923.x
5. Gleicher N. The reproductive autoimmune failure / N. Gleicher, A. El-Roeity // Am J Obstet Gyn. - 1988. – 159. – P.223–227.
6. Privychnoe nevynashivanie beremennosti : prichiny, versii, kontraversii, lechenie / pod redakciej Govarda Dzh. A. Karpa ; perevod s angl. pod red. V.E. Radzinskogo, - M. : GJeOTAR- Media, 2017. – S. 239-247
7. The Association Between Anti-Thyroid Antibodies and Pregnancy Loss / S.T. Matalon [et al.] // AJRI. – 2001. - №45. – P. 72–77 DOI: 10.1111/j.8755-8920.2001.450202.x
8. Jain A. Antiphospholipid antibody syndrome associated with Graves' disease presenting as inferior vena cava thrombosis with bilateral lower limb DVT / A. Jain // Clin. Med. Insights Case Reports. – 2014. - № 7. – P. 37-39. doi: 10.4137/CCRep.S15302
9. Alieva S.A., Odamanova M.A., Allakhkulieva S.Z., Khashaeva T.Kh. The value of antiphospholipid antibodies circulation in women with autoimmune diseases of thyroid gland and miscarriage in history. Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija/Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015; 1: 13-18/ [In Russ].
10. Shlyakhtenko T.N., Alyab'yeva E.A., Arzhanova O.N., и др. Antiphospholipid syndrome in miscarriage // Journal of obstetrics and women's diseases. - 2015. - Т. 64. - №5. - С. 69-76. doi:10.17816/JOWD64569-76

11. Bitsadze V.O., Khizroeva D.K., Makatsariya N.A., Egorova E.S., Baymuradova S.M., Mashkova T.Y. Antiphospholipid antibodies, their pathogenetic and diagnostic issues obstetric practice. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2014; 8(2):39-60. (In Russ.) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.5-12>
12. Antifosfolipidnyj sindrom v akusherskoj praktike / A.A. Goncharova [i dr.] // *Mat' i Ditja v Kuzbasse*. - 2018. - №1. - S. 52-56. [In Russ].
13. The annexin A5-mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome: role in pregnancy losses and thrombosis / J.H. Rand // *Lupus*. - 2010. - 19 (4). - P.460-469. DOI: 10.1177/0961203310361485
14. Treatment of diffuse toxic goiter during pregnancy. J. S. Lovkova et al. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(3):89-96. doi: 10.17816/JOWD66389-96. [In Russ].
15. Risk of gestational diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus pregnancy: a systematic review and meta-analysis / Y Dong [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. - 2019. - 19(1):179. DOI: 10.1186/s12884-019-2329-0
16. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects / Mariacarla Moleti [et al.] // *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. - 2019. - Volume 16, June 2019, 100190. DOI: 10.1016/j.jcte.2019.100190
17. Fadeev, V. V. Verxnij referentnyj uroven' TTG – dostatochno li argumentov dlya ego izmeneniya / V. V. Fadeev // *Probl. endokrinol.* - 2008. - T. 54 (1). - S. 46–50. [In Russ].
18. Redmond, G. P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health / G. P. Redmond // *Thyroid*. - 2004. - Vol. 14, Suppl.1. - P. 515.
19. Early Components of the Complement Classical Activation Pathway in Human Systemic Autoimmune Diseases / Katherine E. [et al.] // *Front Immunol.* - 2016. - Feb 15. - 7: 36 DOI: 10.3389/fimmu.2016.00036
20. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju tireotoksikoza s diffuznym zobom (diffuznyj toksicheskiy zob, bolezn' Grejvsa-Bazedova), uzlovoy/mnogouzlovoj zob. / E.A.Troshina [i dr.] // *Moskva*. - 2014. [In Russ].
21. Autoantibodies against hormones and phospholipids in pregnant women with systemic lupus erythematosus. Menzhinskaya I.V et al. *Immunologiya*. 2015; 36(4): 237–241. [In Russ].
22. Menzhinskaya I.V. IgG subclasses distribution and pathogenic activity of autoantibodies against human chorionic gonadotropin in women with a history of reproductive failure / *Akusherstvo i ginekologiya*. - 2011. - № 3. - P. 32–36. [In Russ].
23. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature / S. Tenti [et al.] // *Autoimmun Rev*. 2016. - 15(3). - P. 226-235. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.009.
24. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss / R.B. Atik [et al.] // *Human Reproduction Open*. - 2018. - 2018(2). - P. 1-12. doi:10.1093/hropen/hoy004
25. Thyroid disease and pregnancy. Part I. Autoimmune thyroiditis, hypothyroidism, thyrotoxicosis in pregnancy: modern methods of diagnosis and treatment. Nikonova L.V. et al. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. - 2016.- № 1. - S. 82-87. [In Russ].
26. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism / G.J. Kahaly [et al.] // *European Thyroid Journal*. - 2018. - Aug;7(4). - P. 167-186.
27. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus. E.V. Fedorova et al. *Akusherstvo i ginekologija: novosti, mneniya, obuchenie*. - 2014. - №4. - S. 60- 65. [In Russ].
28. Effects of hydroxychloroquine on the human placenta-Findings from in vitro experimental data and a systematic review / R.E. Scott [et al.] // *Reprod Toxicol*. - 2019. - Aug 87. - P. 50-59. DOI: 10.1016/j.reprotox.2019.05.056
29. Makacarija A.D. Beremennost' vysokogo riska / A.D. Makacarija, F.A. Chervenaka, V.O. Bicadze. - M. 2015. - S. 920.
30. Klinicheskie rekomendacii po lecheniju antifosfolipidnogo sindroma. Obshherossijskaja obshhestvennaja organizacija «Associacija revmatologov Rossii». Moskva. - 2013. [In Russ].
31. Yashchuk A.G. Sistema gemostaza pri beremennosti: priznaki normy i patologii: uchebnoe posobie / A.G. Yashchuk, A.V. Maslennikov, S.H.N. Galimov [i dr.]. Ufa: Izd-vo OOO «Pervaya tipografiya». 2018. - 74s. [In Russ].
32. Functioning of the hemostatic system in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia. A.G. Yashchuk, A.V. Maslennikov, A.A. Shiryaev. *Prakticheskaja medicina*. - 2016. - №1(93). - S. 37-40. [In Russ].
33. Sluchaj uspehnogo zavershenija beremennosti u pacientki s privychnym nevynashivaniem beremennosti v anamneze na fone sochetannoj trombofilii / A.G. Yashchuk [i dr.] // *Medicinskij alfavit* - 2019. - №33(408). - S.54-56. [In Russ].

УДК 618.3-06

© Коллектив авторов, 2020

Н.А. Таджибоева, А.Г. Ящук, И.Б. Фаткуллина, С.А. Галева
**РОЛЬ ФАКТОРОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ
 В РАЗВИТИИ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Преэклампсия – это патологическое состояние, клинически проявляющееся после 20-й недели гестации, характеризующееся артериальной гипертензией, протеинурией, нередко отеками и нарушениями со стороны жизненно важных органов и систем. Частота данного состояния составляет 13–18% всех родов [1,2,4]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в своем отчете о причинах материнской смертности на 2-е место поставила гипертензивные расстройства при беременности [5]. Возможными причинами развития преэклампсии являются плацентарные, нейрогенные, иммунные, гормональные и генетические факторы. Основой патогенетического механизма преэклампсии считают дисфункцию эндотелия [1,3,4]. Несмотря на имеющиеся исследования, изучение возможных причин и факторов риска этого состояния продолжается. По многочисленным данным систематических обзоров, которые были проведены в различных странах мира, доказано, что некоторые факторы окружающей среды и изменение климата влияют на развитие и течение гипертензивных нарушений у беременных. Существует также сезонное влияние на распространенность преэклампсии в зависимости от времени и сезона зачатия. В данной статье приведен литературный обзор влияния факторов окружающей среды, климатогеографических условий, времени года на течение и развитие преэклампсии.

Ключевые слова: гипертензивные нарушения, преэклампсия, беременность, факторы риска, климат, климатоэкологические факторы.

N.A. Tadzhiboeva, A.G. Yashchuk, I.B. Fatkullina, S.A. Galeeva
**THE ROLE OF ENVIRONMENTAL FACTORS IN THE DEVELOPMENT
 OF HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANT WOMEN**

Preeclampsia – is a pathological condition that clinically manifests itself after the 20th week of gestation, characterized by arterial hypertension, proteinuria, often edema and disturbances from vital organs and systems. The frequency of this condition is 13-18% of all deliveries [1,2,4]. The World Health Organization (WHO) in their report on the causes of maternal mortality gave second place to hypertensive disorders in pregnancy [5]. The possible reasons for the development of preeclampsia are placental, neurogenic, immune, hormonal and genetic factors. The basis of the pathogenetic mechanism of preeclampsia is considered endothelial dysfunction [1,3,4]. In spite of the available research, study of possible causes and risk factors for this condition continues. According to numerous data from systematic reviews, which were carried out in different countries of the world, it has been proven that some environmental factors and climate change affect the development and course of hypertensive disorders in pregnant women, there is also a seasonal influence on the prevalence of preeclampsia depending on the time and season of conception. This article provides a literature review of the influence of environmental factors, climatic and geographical conditions, time of year on the course and development of preeclampsia.

Key words: hypertensive disorders, preeclampsia, pregnancy, risk factors, climate, climatic and environmental factors.

Преэклампсия с давних времен относится к числу тяжелых гипертензивных расстройств, но свою актуальность сохранила и по сей день. Гипертензивные расстройства во время беременности увеличивают риск инвалидизации женщин вследствие таких осложнений, как отслойка нормально расположенной плаценты, нарушение мозгового кровообращения, эклампсия, отслойка сетчатки, массивные кровотечения [1,4]. Омаров С. – М.А. утверждает, что «... у 20% новорожденных от матерей с преэклампсией регистрируются нарушения психоэмоционального и физического развития, значительно возрастает частота детской заболеваемости» [3, С.1].

На данный момент имеются около 30 различных теорий развития гипертензивных расстройств, но, несмотря на это, этиология окончательно не выяснена. Плацентарная теория возникновения преэклампсии является наиболее достоверной [1,3]. Ввиду отсутствия исчерпывающей информации об этиологии и патофизиологии, разработка эффективных профилактических мер по рациональному ведению беременных затруднена.

Основными факторами риска развития гипертензивных расстройств во время беременности являются хронические заболевания почек, сердечно-сосудистые заболевания, эндокринная патология, первая беременность, метаболический синдром, возраст моложе 20 лет или старше 35, заболевания желудочно-кишечного тракта, ожирение (ИМТ>30), наличие преэклампсии при предыдущих беременностях, наследственность по преэклампсии, многоплодная беременность [1,3,7,8].

Взаимосвязь между факторами окружающей среды и гипертензивными нарушениями у беременных малоизвестна, поэтому в последнее время все чаще проводятся исследования, посвященные влиянию различных факторов на течение и развитие преэклампсии. Сезонные закономерности, влияющие на

здоровье беременных, зарегистрированы во всем мире и имеют особое значение для женщин в развивающихся странах [26].

Обзор 32 опубликованных исследований показывает статистически значимую связь между гипертензивными нарушениями у беременных и сезонностью, особенно в развивающихся странах Африки к югу от Сахары, а также Центральной и Южной Азии. Изменения температуры и относительная влажность воздуха окружающей среды в разные сезоны могут влиять на развитие преэклампсии, так как риск развития усиливается с увеличением температуры [27].

Отсутствие продовольственной безопасности, доступа к дородовой помощи, бедность и социальные факторы также могут влиять на предрасположенность к этим расстройствам [16,17,20,23,26,27].

В 2018 году со стороны Макаровской Е.А., Игумновой Ю.С. было изучено влияние метеорологических факторов на развитие преэклампсии в условиях Европейского Севера. Была обнаружена «системная сезонная изменчивость в проявлении преэклампсии и зачатия, предшествующего преэклампсии с пиком в холодное время года (ноябрь, январь, апрель) и минимальной встречаемостью летом» [9, С.260]. Также этими авторами было установлено, что «45% и 40% родоразрешений при преэклампсии в апреле и ноябре, соответственно, пришлось на дни со слабовозмущенным и возмущенным магнитным полем и малой магнитной бурей» [9, С.260]. Исходя из этого, можно прийти к выводу, что холодный климат, низкое барометрическое давление, высокая амплитуда температур и напряженное магнитное поле Европейского Севера способствует развитию преэклампсии [9].

Dadvand P. в 2017 году было установлено, что «беременные женщины относятся к числу субпопуляций, наиболее восприимчивых к воздействию экстремальных температурных условий» [10, С.467]. Повышенное

отложение жира и уменьшение отношения площади поверхности тела к массе тела из-за увеличения веса во время беременности могут снизить способность женщины терять тепло в окружающую среду. Существует также увеличение внутренней теплопродукции, обусловленное ростом плода и обменом веществ, а также взаимодействием между массой тела матери и ее физической активностью. Такие изменения ограничивают способность беременных женщин облегчать тепловое напряжение, являющееся функцией внутреннего производства тепла [11].

Исследователи пришли к выводу, что гипертензивные расстройства во время беременности и его такие осложнения, как низкая масса тела новорожденных и преждевременные роды, чаще встречаются в холодное и влажное время года [10,12,13]. В тропических и нетропических регионах были выявлены спорные данные о сезонных изменениях в развитии преэклампсии [10,14,15].

В Киншасе и Конго были обследованы 17592 беременные женщины. Среди них выявили 1492 (8,5%) случая преэклампсии и 319 (1,8%) случаев эклампсии. Распределение этих беременных женщин по двум сезонам года показало, что в сезон дождей было зарегистрировано 11358 (64%) беременностей и среди них 681 (6%) случай осложненной преэклампсией. В течение сухого сезона зарегистрировано 6234 (36%) беременности, и среди них обнаружили 811 (13 %) случаев преэклампсии [16].

В Южной Африке, в больнице Тигерберг было проведено ретроспективное исследование 11000 родов, направленное на определение того, существует ли сезонная вариабельность в количестве госпитализаций и распространенности числа беременных с преэклампсией. Наиболее высокая встречаемость была отмечена в зимний период (13,6% беременных с преэклампсией из всех госпитализаций). Беременные, госпитализированные зимой, имели более высокий риск развития преэклампсии по сравнению с теми, кто был госпитализирован летом (ОШ = 1,69, 95%; ДИ=1,071,53) [17].

Изучая сезонное различие артериального давления у беременных, исследователи пришли к выводу, что «уровни систолического и диастолического артериального давления на 1,0–1,7 мм рт. ст. выше в январе, на 0,6 мм рт. ст. в сентябре и октябре и на 0,8 мм рт. ст. в ноябре и декабре по сравнению с августом» [25].

Ретроспективный анализ, проведенный с 312207 беременными в Техасе, выявил ми-

нимальные сезонные колебания с самой низкой распространенностью осенью (3,89%) и пиком в 4,1% зимой. Самая высокая распространенность развития преэклампсии была обнаружена в январе (4,4%). После использования поправок на возраст матери, расу и другие факторы риска было выявлено, что у рожениц, поступивших осенью, на 6% меньше была вероятность развития преэклампсии, чем у беременных, родоразрешенных зимой (ОШ = 0,94, 95%; ДИ=0,89- 0,99; P = 0,02) [18].

В Китае при обследовании 6223 беременных женщин выявлено, что у 1,8% течение беременности осложнилось преэклампсией, а у 5,4% – гестационной гипертензией. Из них высокий пик осложнения родов гестационной гипертензией был установлен зимой и весной [19].

Ряд авторов установили, что увеличение температуры воздуха на 10°C снижает как систолическое, так и диастолическое артериальное давление в среднем на 2,5 мм рт. ст. [24].

В Судане было проведено ретроспективное исследование, целью которого являлось изучение сезонных колебаний и гипертензивных расстройств во время беременности. За исследуемый период было зарегистрировано 9578 родов, у 153 пациенток наблюдались гипертензивные расстройства беременности. Самый высокий уровень развития преэклампсии наблюдался зимой, составив 1,1% (ДИ = 1,1–2,7, ОШ = 1,7, P = 0,004), а самый низкий осенью – 0,2% (ДИ = 0,4–1,8, ОШ = 0,8, P = 0,758). Тем самым учеными выявлена достоверная связь между частотой гипертензивных нарушений во время беременности и зимним сезоном (103 (67,3%) против 80 (52,3%), P = 0,001) [20].

В исследовании с 301510 беременными, которое было проведено в Японии, уровень распространенности гипертензивных расстройств был самым высоким (4,9%) для женщин с зачатием в марте и апреле и самым низким (2,9%) для женщин с зачатием в ноябре и декабре, а показатель распространенности гипертензивных расстройств при родах был выше зимой и в начале весны (4,7-4,9%) и самый низкий – летом (4,1%) [21].

В Таджикистане ученые, изучив истории родов 6595 женщин репродуктивного возраста от 15 до 49 лет, установили, что «беременные и роженицы наиболее уязвимы в жаркий период года, чем зимой» [22, С.609].

В Мумбае за 36-месячный период было зарегистрировано в общей сложности 29562 родов, из которых у 1238 женщин развилась преэклампсия (4,18%) и у 34 – эклампсия

(0,11%). Частота развития преэклампсии не отличалась между сезоном дождей и сухим сезоном (4,3% против 4,15%, $P = 0,5$). А частота развития эклампсии была выше в сезон дождей (0,2% против 0,08%, $P = 0,01$). Тем самым было установлено, что в тропическом климате Мумбая частота возникновения эклампсии значительно выше в муссонный период, когда погода более прохладная и влажная с более низким атмосферным давлением, чем в остальное время года. Это усиливает связь низкой температуры и высокой влажности воздуха с возникновением эклампсии [23].

Олимова Ф.З., Додхоева М.Ф. пришли к выводу, что «более тёплая температура сухих сезонов вызывает значительную потерю жидкости, что может играть защитную роль в возникновении эклампсии» [10, С. 469].

Hlmi T. (2015), изучая сезонные закономерности, влияющие на здоровье беременных с анемией, преэклампсией и эклампсией, установила статистически значимую связь между этими расстройствами и сезонностью в развивающихся странах Африки к югу от Сахары, а также Центральной и Южной Азии. Проявления анемии, преэклампсии и эклампсии имеют тенденцию к снижению в течение сухого климата [26].

В восточной Африке в городе Кигали (Руанда) было проведено комбинированное (ретроспективное и проспективное) исследование с целью определить, влияет ли сезонность на распространение преэклампсии и эклампсии. В течение двухлетнего периода было зарегистрировано 19 746 родов, из них 454 случая преэклампсии и эклампсии (2,0% преэклампсия, 0,3% эклампсия). Две трети пациентов с преэклампсией и эклампсией были госпитализированы в сезон дождей ($p=0,002$). Общая распространенность данных осложнений составила 2,3% с более высокой распространенностью в сезон дождей [27].

Учеными Beltran A.J., Wu J., Laurent O. было установлено, что преэклампсия, эклампсия и гестационная гипертензия имеют сезонную структуру. Риск развития преэклампсии оказывается выше у женщин с зачатием в самые жаркие месяцы, а роды в самые холодные месяцы года. Более высокий риск развития эклампсии наблюдался в самые холодные месяцы. Однако прямых доказательств влияния температуры на преэклампсию и эклампсию все еще недостаточно [28].

В Швеции было проведено исследование всех родов в течение 5 лет ($n = 482759$ женщин). Число случаев с эклампсией было увеличено в два раза в течение зимнего пери-

ода по сравнению с другими сезонами. Заболеваемость эклампсией за исследуемый период (1990-1994 гг.) составляла четыре случая на 10000 беременностей. Было установлено, что зимой эклампсия встречается в два раза чаще. В связи с этим была выдвинута гипотеза о том, что недостаток солнечного света увеличивает восприимчивость беременных к эклампсии, возможно, из-за недостаточности витамина D [29].

Проспективное и ретроспективное описательные экологические исследования были проведены в родильном доме в Ресифи (Бразилия) для того, чтобы оценить связь между температурой окружающей среды и относительной влажностью воздуха с частотой гипертонических расстройств во время беременности. В результате в феврале была зафиксирована самая низкая среднемесячная заболеваемость (9,95%), а в августе – самая высокая (21,54%). Коэффициент корреляции Пирсона выявил более высокую частоту возникновения гипертонических расстройств беременности в холодные месяцы ($r=-0,26$; $p=0,046$) и отсутствие значительного влияния относительной влажности воздуха ($r=0,20$; $p=0,128$) [30].

В Иране был проведен ретроспективный анализ 20520 историй родов со случаями преэклампсии. Исходя из времени зачатия, самая высокая распространенность была выявлена осенью, особенно в сентябре (11,06875%), и летом, особенно в августе (10,353%), а самая низкая распространенность была обнаружена зимой и ранней весной, особенно в январе (5 7552%) и в апреле (5,7252%) [31].

Во Франции в районе Ивелин, с 2008 по 2011 годы тяжелая преэклампсия была диагностирована в 526 (0,8%) из 63633 случаев беременностей. Повышение температуры или увеличение солнечного света были связаны с повышенным риском преэклампсии. Риск возникновения преэклампсии был выше, когда зачатие было летом по сравнению с зимой (ОШ 1.53, 95% ДИ 1.27, 1.85) [32].

Заключение

Таким образом, проведя анализ проявления гипертонических расстройств во время беременности в зависимости от различных факторов окружающей среды в разных частях мира, мы пришли к выводу, что результаты неоднозначны и требуют дальнейших исследований. Независимо от расхождения в результатах исследований наблюдается высокий риск проявления преэклампсии в течение холодных месяцев года с низкой температурой

воздуха. Исходя из этого, актуальным является в дальнейшем изучить течение гипертензивных нарушений у беременных, проживающих в условиях низкой температуры воздуха и низкой относительной влажности, например, в высокогорных районах. Тем более, что значительная часть населения земного шара постоянно проживает на больших высотах [6]. И как утверждает Авдеев С.Н. «согласно последним данным ВОЗ, к концу XX

столетия >140 млн. людей обитали в горных местностях» [6, С.54].

Признание точной связи различных факторов окружающей среды с гипертензивными нарушениями у беременных позволит понять, какие факторы более отрицательно влияют на течение этих состояний, и разработать комплекс мероприятий по рациональному ведению беременных с гипертензивными нарушениями.

Сведения об авторах статьи:

Таджибоева Наджиба Абдумаджидовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)228-79-94. E-mail: najibatojiboeva@gmail.com.

Яцук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)228-79-94. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru.

Фаткуллина Ирина Борисовна – д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)228-79-94. E-mail: fib1971@mail.ru.

Галеева Светлана Алексеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)228-79-94. E-mail: svetagaleeva04@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова, И.С. Преэклампсия/ И.С. Сидорова. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 528 с.: ил.
2. Сластухина, О.Н. Акушерство: учеб. пособие/ О.Н.Сластухина. – М.: РИОР: ИНФРА-М, 2016. – 271 с.
3. Омаров, С.-М.А. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: учебное пособие / под ред. С.-М. А. Омарова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 272 с.: ил.
4. Неотложная помощь в акушерстве: руководство для врачей / Э. К. Айламазян [и др.]. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 384 с.: ил.
5. Материнская смертность [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> (дата обращения: 20.01.2020).
6. Авдеев, С.Н. Легочная гипертензия / С.Н. Авдеев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 416 с.
7. Агаева, К.В. Проблема преэклампсии в современном акушерстве / К.В. Агаева // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, № 1 (61). – С. 288-291.
8. Симанов, И.В. Факторы риска развития преэклампсии / И.В. Симанов // Справочник врача общей практики. – 2019. – №1. – С. 17-21.
9. Макаровская, Е.А. Влияния метеорологических факторов на развитие преэклампсии/Е.А. Макаровская, Ю.С. Игумнова//Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2018. – №1(40). – С.259-261.
10. Олимова, Ф.З. Гипертензивные нарушения у беременных женщин с учетом изменения климата/Ф.З. Олимова, М.Ф. Додхоева//Вестник Авиценны. – 2018. – Т. 20, №4. – С.467-472.
11. Dadvand P. Congenital anomalies: an under-evaluated risk of climate change/P. Dadvand//Occup. Environ. Med. – 2017. – №74. – P.313-4.
12. Systematic review on adverse birth outcomes of climate change/ P. Poursafa [et al.]//J Res Med Sci. – 2015. – Vol.20, №4. – P. 397-402.
13. Ambient temperature and risk of preeclampsia: biased association?/ N. Auger [et al.]// Paediatric and Perinatal Epidemiology. – 2017. – Vol.31, №4. – P.267-271.
14. TePoel MR. Association of seasonality with hypertension in pregnancy: a systematic review/ MR TePoel, AF Saftlas, AB Wallis// J Reprod Immunol. – 2011. – Vol. 89, №2. – P. 140-152.
15. Hypertension, pregnancy-induced – practice guideline/ JM Roberts [et al.] // Washington, USA: American College of Obstetricians and Gynecologists. – 2013. – P. 89
16. Influence of the seasonal variation on the prevalence of preeclampsia in Kinshasa/ JP Elongi [et al.] // Gynecol Obstet Fertil. – 2011. – Vol.39, №3. – P.132-5.
17. Seasonal influence on the admittance of pre-eclampsia patients in Tygerberg Hospital/ A. Immink [et al.] // J Acta Obstet Gynecol Scand. – 2008. – Vol.87, №1. – P.36-42.
18. Wellington K. Seasonal trend in the occurrence of preeclampsia and eclampsia in Texas/K. Wellington, ZD Mulla//American Journal of Hypertension. - 2012. – Vol.25, №2. – P.115-9.
19. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population based cohort study in south China/ X. Li [et al.]// An International Journal of Women's Cardiovascular Health. - 2016. – Vol.6, №1. – P.66-71.
20. Ali AA. Seasonal variation and hypertensive disorders of pregnancy in eastern Sudan/ AA. Ali, GK Adam, TM Abdallah//Journal of Obstetrics and Gynaecology. - 2015. – Vol. 35, №2. – P.153-4.
21. Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women/ M. Morikawa [et al.] //J Obstetrics and Gynaecology Research.- 2014. – Vol.40, №4. – P. 926-3.
22. Некоторые аспекты здоровья населения Таджикистана в условиях потепления климата/ М.Ф. Додхоева [и др.] // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. – 2014. – Т.57, №7. – С.606-11.
23. Subramaniam V. Seasonal variation in the incidence of preeclampsia and eclampsia in tropical climatic conditions/V.Subramaniam//BMC Women's Health.-2007.-№7.-P.18.
24. Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan: The babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study/ H. Metoki [et al.] // J Hypertens. – 2008. – Vol.26, №12. – P. 2406-13.
25. Seasonal variation in gestational blood pressure/ LM Bodnar [et al.]// J Hypertens. – 2006. - №25. – P.271 - 83.
26. Hlimi T. Association of anemia, pre-eclampsia and eclampsia with seasonality/T. Hlimi//Health & Place.-2015.-№31.-P.180-192.
27. Seasonal Variation in the Incidence of Preeclampsia and Eclampsia in Kigali, Rwanda / L. Mutabazi [et al.] //Obstetrics & Gynecology. – 2019. – Vol.133, №1. – P.178.
28. Beltran AJ. Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes: a systematic review of preeclampsia, preterm birth and birth weight/ AJ Beltran, J Wu, O. Laurent// International Journal of Environmental Research & Public Health. – 2013. – Vol.11, №1. – P. 91-172.
29. Rylander A. Eclampsia is more prevalent during the winter season in Sweden/ A. Rylander, PG Lindqvist PG// Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. - 2011. – Vol.90, №1. – P.114-7.
30. Hypertension, pregnancy and weather: is seasonality involved? / B. Melo [et al.] // Revista Da Associacao Medica Brasileira. – 2014. – Vol.60, №2. – P.105-10.

31. Association of meteorological factors and seasonality with preeclampsia: a 5-year study in northeast of Iran / R. Nasiri [et al.] // *Clinical & Experimental Hypertension*. – 2014. – Vol. 36, №8. – P.586-9.
32. Are Meteorological Conditions within the First Trimester of Pregnancy Associated with the Risk of Severe Pre-Eclampsia? / T. Thi-Chien [et al.] // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2015. – Vol. 29, №4. – P.261-270.

REFERENCES

1. Sidorova I.S. Preeklampsiya/ I.S.Sidorova. – M.: OOO «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2016. – 528 s.: il. (In Russ.).
2. Slastukhina O.N. Akusherstvo: ucheb.posobie/O.N.Slastukhina. – M.: RIOR: INFRA-M, 2016. – 271s. (In Russ.).
3. Omarov S. – M.A., Neotlozhnye sostoyaniya v akusherstve i ginekologii : ucheb. posobie / pod red. S.-M. A. Omarova. – M. : GEOTAR-Media, 2016. – 272 s. : il. (In Russ.).
4. Neotlozhnaya pomoshch' v akusherstve: rukovodstvo dlya vrachei / E. K. Ailamazyan [i dr.]. - 5-e izd., pererab. i dop. - M. : GEOTAR-Media, 2015. - 384 s. : il. (In Russ.).
5. Materinskaya smertnost' [Elektronnyi resurs] / Vsemirnaya organizatsiya zdavookhraneniya. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> (data obrashcheniya: 20.01.2020). (In Russ.)
6. Avdeev S.N., Legochnaya gipertenziya / S. N. Avdeev. - M. : GEOTAR-Media, 2015. - 416 s. (In Russ.).
7. Agaeva K.V. Problema preeklampsii v sovremennom akusherstve / K.V. Agaeva //Aktual'ni problemi suchasnoi meditsini: Visnik ukrains'koi medichnoi stomatologichnoi akademii. 2018. T. 18. № 1 (61). S. 288-291. (In Russ.).
8. Simanov I.V. Faktory riska razvitiya preeklampsii / I.V. Simanov // Spravochnik vracha obshchei praktiki. 2019. № 1. S. 17-21. (In Russ.).
9. Makarovskaya E.A. Vliyaniya meteorologicheskikh faktorov na razvitie preeklampsii/E.A. Makarovskaya, Yu.S. Igumnova//Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.-2018.-№1(40).-S.259-261. (In russ.).
10. Olimova F.Z. Gipertenzivnye narusheniya u beremennykh zhenshchin s uchetom izmeneniya klimata/F.Z. Olimova, M.F. Dodkheeva//Vestnik Avitsenny. – 2018. – T. 20. – № 4. – S.467-472. (In Russ.).
11. Dadvand P. Congenital anomalies: an under-evaluated risk of climate change. *Occup Environ Med*. 2017;74:313-4. DOI: 10.1136/oemed-2016-104193
12. Poursafa P, Keikha M, Kelishadi R. Poursafa P. Systematic review on adverse birth outcomes of climate change. *J Res Med Sci*. 2015;20(4):397-402.
13. Ambient temperature and risk of preeclampsia: biased association? / N. Auger [et al.]// *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2017. – Vol.31, №4. – P.267-271.
14. TePoel MR, Saftlas AF, Wallis AB. Association of seasonality with hypertension in pregnancy: a systematic review. *J Reprod Immunol*. 2011;89(2):140-52. DOI: 10.1016/j.jri.2011.01.020.
15. Roberts JM, August AP, Bakris G, Barton JR, Bernstein IM, Druzin M, et al. Hypertension, pregnancy-induced – practice guideline. Washington, USA: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2013. 89 p.
16. Elong JP, Tandu B, Spitz B, Verdonck F. Influence of the seasonal variation on the prevalence of preeclampsia in Kinshasa. *Gynecol Obstet Fertil*. 2011;39(3):132-5. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2010.12.010
17. Immink A, Scherjon S, Wolterbeek R, Wilhelm Steyn D. Seasonal influence on the admittance of pre-eclampsia patients in Tygerberg Hospital. *J Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(1):36-42.
18. Wellington K, Mulla ZD. Seasonal trend in the occurrence of preeclampsia and eclampsia in Texas. *American Journal of Hypertension*. 2012;25(2):115-9. DOI: 10.1038/ajh.2011.173.
19. Li X, Tan H, Huang X, Zhou S, Hu S, Wang X, et al. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population based cohort study in south China. *An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2016;6(1):66-71. DOI: 10.1016/j.preghy.2015.11.004
20. Ali AA, Adam, GK, Abdallah TM. Seasonal variation and hypertensive disorders of pregnancy in eastern Sudan. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2015; 35(2):153-4. DOI:10.3109/01443615.2014.948815
21. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Sato S, Minakami H. Seasonal variation in the prevalence of pregnancy-induced hypertension in Japanese women. *J Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014;40(4):926-31. DOI:10.1111/jog.12304
22. Nekotorye aspekty zdorov'ya naseleniya Tadjhikistana v usloviyakh potepleniya klimata/ M.F. Dodkheeva [i dr.] // *Doklady Akademii nauk Respubliki Tadjhikistan*. – 2014. – T.57, №7. – S.606-11 (In Russ.).
23. Subramaniam V. Seasonal variation in the incidence of preeclampsia and eclampsia in tropical climatic conditions. *BMC Women's Health*. 2007;7:18. DOI: 10.1186/1472-6874-7-18
24. Metoki H, Ohkubo T, Watanabe Y, Misato N, Sato, Yuriea K, et al. Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan: The babies and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital in Intrauterine Period study. *J Hypertens*. 2008;26(12):2406-13.
25. Bodnar LM, Daftary A, Markovic N, Schatzman CL, Roberts JM. Seasonal variation in gestational blood pressure. *J Hypertens Preg*. 2006;25:271-83. DOI: 10.1080/10641950600913057
26. Hlimi T. Association of anemia, pre-eclampsia and eclampsia with seasonality. *Health & Place*. 31:180-192, 2015 Jan.
27. Mutabazi L, Bazzett-Matabele, Lisa, Small Maria Jacqueline, Ntsumbumuyange, Diomedee, Rulisa S, Magriples U. Seasonal Variation in the Incidence of Preeclampsia and Eclampsia in Kigali, Rwanda. *Obstetrics & Gynecology*. 133 (Supplement 1):178S, May 2019.
28. Beltran AJ, Wu J, Laurent O. Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes: a systematic review of preeclampsia, preterm birth and birth weight. *International Journal of Environmental Research & Public Health*.11(1):91-172, 2013 Dec 20. DOI: 10.3390/ijerph110100091.
29. Rylander A; Lindqvist PG. Eclampsia is more prevalent during the winter season in Sweden. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 90(1):114-7, 2011 Jan.
30. Melo B, Amorim M, Katz L, Coutinho I, Figueiroa JN. Hypertension, pregnancy and weather: is seasonality involved?. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*. 60(2):105-10, 2014. DOI: 10.1590/1806-9282.60.02.006
31. Nasiri R; Ahmadi Shadmehri A; Khajeh Ghiassi P; Sarafraz Yazdi M; Mazloum Farsi Baf M. Association of meteorological factors and seasonality with preeclampsia: a 5-year study in northeast of Iran. *Clinical & Experimental Hypertension (New York)*. 36(8):586-9, 2014.
32. Tran, Thi-Chien, Boumendil, Ariane, Bussieres, Laurence, Lebreton, Elodie, Ropers, Jacques, Rozenberg, Patrick, Aegerter, Philippe. Are Meteorological Conditions within the First Trimester of Pregnancy Associated with the Risk of Severe Pre-Eclampsia?. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 29(4):261-270, 2015.

А.А. Колоколова, И.Н. Яшина, Е.С. Черноморцева, С.Н.М. Мохаммед
**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ
 АНАТОМИИ ФАСЦИЙ ПРОМЕЖНОСТИ**
 ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Курск

Необходимость изучения и знания анатомии фасций промежности и таза определяется частыми хирургическими вмешательствами в этой области. Толкования ученых об этой части тела человека неоднозначны. С целью оптимизации процесса преподавания данной темы мы провели сравнительный анализ литературы, посвященной анатомии и хирургии промежности.

Нами были использованы учебники и руководства по теме «Мышцы и фасции промежности», начиная с классических учебников прошлого века по нормальной и топографической анатомии и оперативной хирургии до наиболее популярных современных отечественных учебников, руководств для врачей и основных иностранных источников.

Все авторы проанализированных нами источников придерживаются различных взглядов на наименование и расположение фасций промежности, а также на количество клетчаточных пространств. Таким образом, у анатомов, оперативных хирургов и клиницистов нет единого подхода к изучению данной области, что, несомненно, сказывается на качестве понимания данной темы и потенциальной недооценке взаимоотношений компонентов промежности будущими врачами.

Ключевые слова: фасции, промежность, мочеполая диафрагма, тазовая диафрагма, сухожильный центр промежности, седалищно-прямокишечная ямка.

A.A. Kolokolova, I.N. Yashina, E.S. Chernomortseva, S.N.M. Mohammed
**RELEVANT PROBLEM OF TEACHING ANATOMY
 OF PERINEAL FASCIAE**

The need to study and know the pelvic and perineal fasciae is determined by the necessity to make surgical interventions in this area. There is a lot of literature describing the perineal fasciae but it is ambiguous and conflicting. To optimize the teaching process, we have done the comparative analysis of the literature dedicated to anatomy and surgery of perineum.

We used the textbooks and manuals describing the muscles and fasciae of the perineum, starting from classic manuals of normal and topographical anatomy written in the last century up to the modern and most popular Russian and foreign literature of normal and topographical anatomy.

All the authors of the analyzed sources have different points of view on the names and location of the perineal fasciae and on the number of tissue planes. Thus, anatomists and surgeons do not have a universal approach to the study of perineal region. This affects the equality of understanding of this topic and potential underevaluation of the relations between the components of the perineum by future doctors.

Key words: fasciae, perineum, urogenital diaphragm, pelvic diaphragm, perineal body, ischioanal fossa.

Необходимость изучения и знания анатомии фасций промежности и таза определяется частыми хирургическими вмешательствами в этой области при различных заболеваниях мочеполовых органов и дефектах промежности [2]. Еще В.Н. Тонков отмечал, что вопрос о фасциях промежности стоит в числе наиболее трудных [12]. Это объясняется тем, что в промежности на небольшом пространстве концентрируется значительное число образований: многочисленные и сложно устроенные мышцы, органы пищеварительной и мочеполовой систем, скопление жировой клетчатки, встречаются две фасции различного происхождения – фасция промежности и фасция таза. Описываемая область представляет большой практический интерес для хирургов, урологов, гинекологов. Литература о фасциях промежности обширна, но противоречива. Толкования ученых об этой части тела человека неоднозначны [1]. В процессе преподавания дисциплины «Нормальная анатомия человека» мы сталкиваемся с терминологическими разночтениями и существенными различиями в описании количества фасций и их локализации.

С целью оптимизации процесса преподавания темы «Мышцы и фасции промежности» мы сравнили терминологические и анатомо-топографические аспекты данной темы во избежание разночтения в процессе преподавания и попытались разработать единый подход к преподнесению материала с учетом анатомических канонов и потребностей клиницистов.

Материал и методы

Мы провели сравнительный анализ литературы по теме «Мышцы и фасции промежности», начиная с классических учебников прошлого века по нормальной и топографической анатомии и оперативной хирургии до современных отечественных и иностранных учебников, включая и практические руководства для врачей.

Нас интересовали следующие вопросы:

- определение понятий «тазовая диафрагма», «мочеполая диафрагма», «сухожильный центр промежности»;
- трактовка названий и расположения фасций промежности;
- взаимоотношение между мышцей, поднимающей задний проход, и глубокой по-

перечной мышцей промежности: имеется ли между ними фасция и почему мышца, поднимающая задний проход, не относится к мышцам, образующим мочеполовую область;

– описание клетчаточных пространств промежности.

Результаты и обсуждение

Для наиболее полного понимания вопроса о локализации фасций промежности приведем общую информацию о промежности и ее мышцах.

Промежность (perineum) – это комплекс мягких тканей, закрывающих выход из малого таза. Данная область ограничена спереди нижним краем лобкового симфиза, сзади – верхушкой копчика, по бокам – седалищными буграми и лобково-седалищными ветвями. В узком смысле промежность – это область между анусом и задней спайкой больших половых губ у женщин и задним краем мошонки у мужчин. Промежность разделяется на две области (треугольника): мочеполовую и тазовую (анальную), regio urogenitalis et pelvis (аналис). Мышцы обоих треугольников делятся на поверхностные и глубокие. Поверхностными мышцами мочеполовой области являются: луковично-губчатая (m. bulbospongiosus), седалищно-пещеристая (m. ischio-cavernosus) и поверхностная поперечная мышца промежности (m. transversus perinei superficialis). Глубокими мышцами мочеполовой области являются: глубокая поперечная мышца промежности (m. transversus perinei profundus) и наружный сфинктер мочеиспускательного канала (m. sphincter urethrae externus) [3,4,8,9].

Поверхностные мышцы анальной области: наружный сфинктер заднего прохода (m. sphincter ani externus). Глубокие мышцы анальной области: мышца, поднимающая задний проход (m. levator ani) и копчиковая мышца (m. coccygeus) [10-12].

Ниже приведены сводные таблицы с данными о различиях в описании авторами учебников основных мышц, фасций и пространств анальной и мочеполовой областей, дополненные авторскими рисунками, наглядно демонстрирующими ход описываемых фасций. Вся терминология в таблицах сохранена согласно описанию в литературных источниках.

Приведённые данные показывают, что в руководстве по топографической анатомии и оперативной хирургии под редакцией В.Н. Шевкуненко фасции промежности описаны менее подробно, чем в руководстве по нормальной анатомии В.Н. Тонкова. В частности,

отсутствуют упоминания о верхней фасции мочеполовой диафрагмы, о верхней и нижней фасциях диафрагмы таза; нет определения мочеполовой и тазовой диафрагм. Имеются терминологические различия: в учебнике под редакцией В.Н. Шевкуненко фасции названы апоневрозами. По-разному трактуется происхождение собственной фасции промежности: согласно учебнику В.Н. Тонкова она является продолжением ягодичной фасции, в то время как по В.Н. Шевкуненко, собственная фасция промежности – это производное париетально-го листка тазовой фасции. Также В.Н. Тонков указывает, что нижняя фасция диафрагмы таза расщепляется на три пластинки, которые покрывают и разделяют мышцы мочеполовой области, в то время как у В.Н. Шевкуненко нет подобного указания (табл. 1, 2, рис. 1, 2).

Обратимся к классическим учебникам по нормальной анатомии М.Г. Привеса, М.Р. Сапина, Р.Д. Синельникова и И.В. Гайворонского (табл. 1, 2; рис. 1, 3).

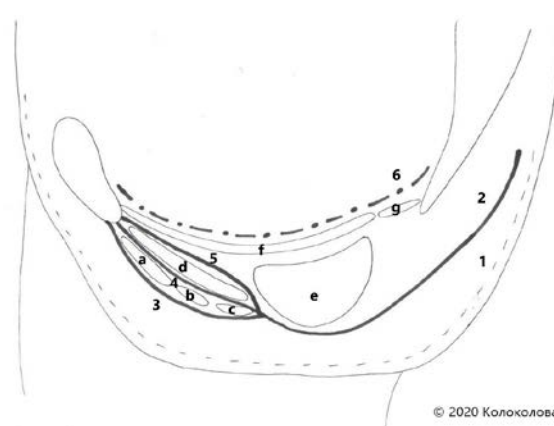


Рис. 1. Расположение фасций промежности по Тонкову В.Н., Гайворонскому И.В., Сапину М.Р.

Примечание. На этом и следующих рисунках: а – m. bulbospongiosus; б – ischiocavernosus; в – m. transversus perinei superficialis; д – m. transversus perinei profundus; е – m. sphincter urethrae externus; г – m. coccygeus; ф – m. levatorani; 1 – fascia superficialis; 2 – fascia diaphragmatis pelvis inferior; 3 – lamina superficialis fasciae diaphragmaticae urogenitalis; 4 – fascia diaphragmaticae urogenitalis inferior; 5 – fascia diaphragmaticae urogenitalis superior; 6 – lamina parietalis fasciae pelvis.

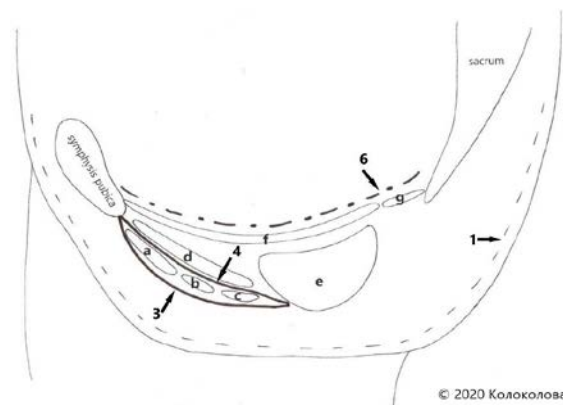


Рис.2. Расположение фасций промежности по Шевкуненко В.Н. и Островерхову Г.Е.

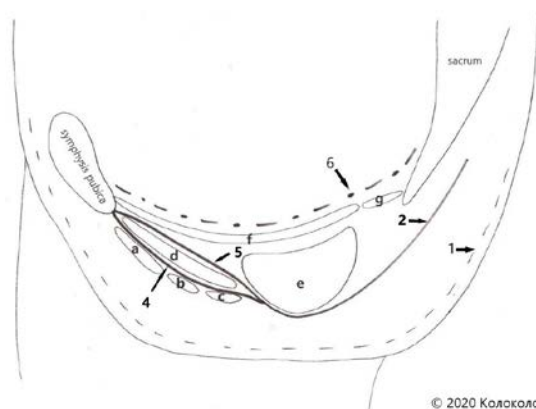


Рис. 3. Расположение фасций промежности по Привесу М.Г. и Синельникову Р.Д.

Анализируя приведенную информацию в сравнении с двумя предыдущими руководствами, обращает на себя внимание то, что согласно учебнику М.Г. Привеса поверхностные мышцы мочеполовой области покрыты снизу не собственной фасцией промежности, а поверхностной. Так же, как и у В.Н. Шевкуненко, в учебнике М.Г. Привеса нет указаний на происхождение собственной фасции промежности и на то, что нижняя фасция диафрагмы таза расщепляется на пластинки для мышц мочеполовой области.

Данные о фасциях промежности в руководстве Р.Д. Синельникова аналогичны данным в учебнике М.Г. Привеса. Согласно Р.Д. Синельникову поверхностные мышцы мочеполовой области покрыты поверхностной

фасцией промежности, а также нет указаний на происхождение собственной фасции промежности и на то, что нижняя фасция диафрагмы таза расщепляется на пластинки, покрывающие мышцы мочеполовой области.

Из табл. 1 видно, что М.Р. Сапин четко указывает на существование собственной фасции, покрывающей поверхностные мышцы мочеполовой области, но взаимоотношение этой фасции с нижней фасцией диафрагмы таза и нижней и верхней фасциями мочеполовой диафрагмы не раскрыто. Согласно учебнику М.Р. Сапина, нижняя фасция диафрагмы таза срастается с ягодичной фасцией.

Подобно В.Н. Тонкову, И.В. Гайворонский считает, что нижняя фасция диафрагмы таза расщепляется на три листка, которые покрывают и разделяют мышцы мочеполовой области. При этом поверхностный листок срастается с поверхностной фасцией промежности, на что указывает и М.Р. Сапин. Так же, как и в учебнике М.Р. Сапина, у И.В. Гайворонского нижняя фасция диафрагмы таза срастается с ягодичной фасцией.

В связи с тем, что студенты старших курсов изучают область промежности на курсе оперативной хирургии и топографической анатомии, целесообразно проанализировать информацию, приведенную в учебнике Г.Е. Островерхова, одном из ведущих руководств по данной дисциплине (табл. 1, 2, рис. 2).

Таблица 1

Фасции промежности и таза по данным отечественных анатомов

Анатом (Anatomist)	Анальная область, regio analis (Anal region)		Мочеполовая область, regio urogenitalis (Urogenital region)		Полость таза (Pelvic cavity)
	Поверхностная фасция, fascia perinea superficialis	Собственная фасция	Поверхностная фасция, fascia perinea superficialis	Собственная фасция	Тазовая фасция, fascia pelvis
Тонков В.Н.	Часть подкожной фасции тела выражена очень слабо.	Нижняя фасция диафрагмы таза, fascia diaphragmatica pelvis inferior является продолжением собственной фасции ягодичной области, покрывает m. sphincter ani externus и levatorani. У края m. transversus perinei superficialis делится на три пластинки: поверхностную, среднюю и глубокую	Часть подкожной фасции тела выражена очень слабо. Кпереди переходит в мясистую оболочку мошонки	Поверхностная пластинка покрывает поверхностные мышцы мочеполовой области; продолжается в фасцию полового члена. Средняя пластинка (нижняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale inferior) находится между поверхностными и глубокими мышцами. Глубокая пластинка (верхняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale superior) покрывает глубокую поперечную мышцу промежности сверху.	Париетальный листок делится на латеральную и медиальную пластинки. Латеральная покрывает m. obturatorius internus, медиальная покрывает levator ani сверху и называется верхней фасцией диафрагмы таза, fascia diaphragmatis pelvis superior.
Шевкуненко В.Н.	Вместе с подкожной клетчаткой составляет второй слой промежности	Тонкий апоневроз, покрывающий m. levator ani	Вместе с подкожной клетчаткой составляет второй слой промежности	Первый (поверхностный, промежностный) апоневроз – это тонкая соединительнотканная пластинка, покрывающая глубже лежащие мышцы (bulbospongiosus, ischiocavernosus et transversus perinei superficialis). Второй (средний) апоневроз	Париетальный листок тазовой фасции levatorani сверху и дает отростки, покрывающие нижнюю поверхность диафрагмы таза и мочеполовой диа-

				промежности (нижний апо-невроз мочеполовой диа-фрагмы) покрывает m. transversus perinei profundus снизу	фрагмы, которые носят название фасции промежности
Привес М.Г.	Является продолжением общей подкожной фасции на промежность	Нижняя фасция диафрагмы таза, f. diaphragmatis pelvis inferior, покрывает мышцы тазовой области снизу	Является продолжением общей подкожной фасции на промежность, покрывает поверхностные мышцы мочеполовой диафрагмы	Нижняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale inferior, покрывает m. transversus perinei profundus et sphincter urethrae externus снизу, а верхняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale superior, покрывает эти мышцы сверху	Париетальный листок тазовой фасции покрывает levator ani сверху, он называется верхняя фасция диафрагмы таза, fascia diaphragmatis pelvis superior
Синельников Р.Д.	Является продолжением общей подкожной фасции на промежность	Нижняя фасция диафрагмы таза, f. diaphragmatis pelvis inferior, покрывает m. levatorani снизу	Является продолжением общей подкожной фасции на промежность	Нижняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale inferior (мембрана промежности), покрывает m. transversus perinei profundus et sphincter urethrae externus снизу, а верхняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale superior, покрывает эти мышцы сверху	Верхняя фасция диафрагмы таза, fascia diaphragmatis pelvis superior является парие-тальным листком тазовой фасции и покрывает levator ani сверху
Сапин М.Р.	Слабо выражена, является продолжением аналогичной фасции, покрывающей соседние части тела	Нижняя фасция диафрагмы таза, f. diaphragmatis pelvis inferior, срастается с собственной фасцией ягодичной мышцы. Она покрывает levator ani и sphincter ani externus, и доходит до заднего края мочеполовой диафрагмы и срастается с ее нижней и верхней фасциями	Слабо выражена, является продолжением аналогичной фасции, покрывающей соседние части тела, покрывает поверхностные мышцы мочеполовой области, рыхло срастается с их собственными фасциями	Нижняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale inferior, покрывает m. Transversus perinei profundus et sphincter urethrae externus снизу, а верхняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale superior, покрывает эти мышцы сверху	Верхняя фасция диафрагмы таза, fascia diaphragmatis pelvis superior, является парие-тальным листком тазовой фасции и покрывает levator ani сверху
Гайворонский И.В.	Слабо выражена, является продолжением аналогичной фасции, покрывающей соседние части тела	Нижняя фасция диафрагмы таза, f. diaphragmatis pelvis inferior, срастается с собственной фасцией ягодичной мышцы, являясь как бы ее продолжением, покрывает levator ani и sphincter ani externus и доходит до заднего края мочеполовой диафрагмы и делится на три листка: поверхностный, средний и глубокий	Слабо выражена, является продолжением аналогичной фасции, покрывающей соседние части тела. Покрывает поверхностные мышцы мочеполовой области, рыхло срастается с их собственной фасцией	Поверхностный листок нижней фасции диафрагмы таза, lamina superficialis fasciae diaphragmatis pelvis inferior, покрывает поверхностные мышцы мочеполовой области. Средний листок нижней фасции диафрагмы таза – (нижняя фасция мочеполовой диафрагмы), f. diaphragmatis urogenitale inferior (мембрана промежности), покрывает m. transversus perinei profundus et sphincter urethrae externus снизу, а глубокий листок нижней фасции диафрагмы таза – верхняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale superior, – покрывает эти мышцы сверху	Верхняя фасция диафрагмы таза, fascia diaphragmatis pelvis superior, является парие-тальным листком тазовой фасции и покрывает levator ani сверху
Островерхов Г.Е.	Слабо выражена, является продолжением аналогичной фасции, покрывающей соседние части тела	Нет информации	Слабо выражена, является продолжением аналогичной фасции, покрывающей соседние части тела.	Собственная фасция промежности, покрывающая поверхностные мышцы мочеполовой области. Нижняя фасция мочеполовой диафрагмы, f. diaphragmatis urogenitale inferior, покрывает m. transversus perinei profundus снизу	Париетальный листок тазовой фасции выстилает стенки полости таза

При анализе руководства Г.Е. Островерхова обращает на себя внимание отсутствие какой-либо детализированной информации о фасциях: отсутствуют упоминания о верхней фасции мочеполовой диафрагмы, верхней и ниж-

ней фасциях диафрагмы таза; определения мочеполовой и тазовой диафрагм расплывчаты.

С целью сравнить подачу материала о фасциях промежности в учебниках и руководствах для врачей мы проанализировали моно-

графии гинекологов. Из них В.Ф. Куликовский и Н.В. Олейник [7] ставят знак равенства между промежностью и тазовым дном, называя последних *diaphragma pelvis*, и делят мышцы тазового дна на поверхностные, средние и глубокие. К первой группе относятся: седалищно-пещеристая и луковично-губчатая мышцы, поверхностная поперечная мышца промежности и наружный сфинктер заднего прохода; ко второй группе относится глубокая поперечная мышца промежности; к третьей группе относится мышца, поднимающая задний проход. Понятие «сухожильный центр» автором не упоминается. Фасции он делит на поверхностную (подкожную) и глубокую, расположенную между поверхностными

мышцами мочеполовой области и глубокой поперечной мышцей промежности. Краснопольский В.И. и соавт. [6] говорят о существовании верхней фасции мочеполовой диафрагмы, которая срастается по краям с нижней фасцией мочеполовой диафрагмы, образуя глубокое клетчаточное пространство промежности, в которое входит глубокая поперечная мышца промежности. Оно является закрытым, поэтому в нем может скапливаться патологическая жидкость.

Принимая во внимание, что в России обучаются англоязычные студенты, целесообразно проанализировать наиболее популярные англоязычные литературные источники К. Мооре и Н. Грей [13,14] (табл. 3, 4; рис. 4-5).

Таблица 2

Топография промежности по данным отечественных анатомов

Анатом (Anatomist)	Мочеполовая диафрагма, <i>diaphragma urogenitale</i> (Urogenital diaphragm)	Диафрагма таза, <i>diaphragma pelvis</i> (Pelvic diaphragm)	Сухожильный центр, <i>centrum tendineum</i> (Central tendon)	Клетчаточные пространства (Fascial spaces)
Тонков В.Н.	<i>m. sphincter urethrae externus + m. transversus perineae profundus + f. diaphragmatic urogenitale superior + f. diaphragmatic urogenitale inferior</i>	<i>m. levatorani + f. diaphragmatis pelvis superior + f. diaphragmatis pelvis inferior</i>	Переплет фиброзной ткани, эластических волокон и гладких мышечных клеток; здесь оканчивается большая часть мышц промежности (<i>mm. sphincter ani externus, bulbospongiosus, transversus perineae superficialis</i>)	Не описывает
Шевкуненко В.Н.	Не описывает	Не описывает	Апоневрозы промежности + <i>bulbospongiosus + transversus perineae superficialis + sphincter ani externus</i>	Не описывает
Привес М.Г.	<i>m. sphincter urethrae externus + m. transversus perineae profundus + f. diaphragmatic urogenitale superior + f. diaphragmatic urogenitale inferior</i>	Мышцы тазовой области + <i>f. diaphragmatis pelvis superior + f. diaphragmatis pelvis inferior</i>	Место прикрепления многих мышц промежности	Седалищно-прямокишечная (анальная) ямка Располагается между диафрагмой таза и седалищными буграми, она заполнена жировой клетчаткой
Синельников Р.Д.	<i>m. sphincter urethrae externus + m. transversus perineae profundus + f. diaphragmatis urogenitale superior + f. diaphragmatic urogenitale inferior</i>	Мышцы тазовой области + <i>f. diaphragmatis pelvis superior + f. diaphragmatis pelvis inferior</i> (membrane perinei)	Место конвергенции большинства мышц промежности	Седалищно-анальная ямка: латеральная стенка – это седалищный бугор и фасция, покрывающая внутреннюю запирающую мышцу; медиальная стенка – это нижняя фасция диафрагмы таза, покрывающая нижнюю поверхность мышцы, поднимающей задний проход. Содержит клетчатку, сосуды и нервы. Поверхностное пространство промежности, <i>spatium perineae superficialis</i> , располагается между поверхностной фасцией промежности и мочеполовой диафрагмой. Содержит клетчатку, сосуды и нервы. Глубокое пространство промежности, <i>spatium perineae profundus</i> , располагается между верхней и нижней фасциями мочеполовой диафрагмы и содержит глубокую поперечную мышцу промежности, бульбо-уретральные железы или большие железы преддверия.
Сапин М.Р.	<i>m. sphincter urethrae externus + m. transversus perineae profundus + f. diaphragmatic urogenitale superior + f. diaphragmatic urogenitale inferior</i>	Мышцы заднепроходной области + <i>f. diaphragmatis pelvis superior + f. diaphragmatis pelvis inferior</i> (membrane perinei)	Участок между задним краем половой щели у женщин до переднего края ануса и задним краем мошонки у мужчин до переднего края ануса (промежность в узком смысле)	Седалищно-прямокишечная (анальная) ямка: латеральная стенка – седалищный бугор и фасция, покрывающая внутреннюю запирающую мышцу; медиальная стенка – наружная поверхность мышцы, поднимающей задний проход и наружный сфинктер заднего прохода; задняя стенка – задние пучки мышцы, поднимающей задний проход, и копчиковая мышца; передняя стенка –

				поперечные мышцы промежности. Содержит клетчатку, сосуды и нервы
Гайворонский И.В.	m. sphincter urethrae externus + m. transversus perineae profundus + f. diaphragmatic surogenitale superior + f. diaphragmatic surogenitale inferior	Мышцы тазовой области + f. diaphragmatic pelvis superior + f. diaphragmatic pelvis inferior (membrane perinei)	Место прикрепления многих мышц промежности	Седалищно-прямокишечная (анальная) ямка располагается между прямой кишкой и седалищными буграми, ямка заполнена окологлавокишечной жировой клетчаткой, сосудами, нервами и лимфатическими узлами
Островерхов Г.Е.	Глубокая поперечная мышца промежности и два фасциальных листка, покрывающие ее сверху и снизу	Мышцы, образующие дно полости таза с их фасциями	Место соединения середины мочеполовой диафрагмы с передним концом заднепроходного жома. К нему приращены волокна луковично-губчатой мышцы и поверхностной поперечной мышцы промежности	Седалищно-прямокишечная ямка: латеральная стенка – m. obturatorius internus и его фасция; медиальная стенка – m. levatorani и его фасция. Ямка содержит клетчатку, нижние прямокишечные сосуды и нервы

Таблица 3

Фасции промежности и таза по данным зарубежных анатомов

Анатом (Anatomist)	Анальная область, regio analis (Anal region)		Мочеполовая область, regio urogenitalis (Urogenital region)		Полость таза (Pelvic cavity)
	Поверхностная фасция, fascia perineae superficialis	Собственная фасция	Поверхностная фасция, fascia perineae superficialis	Собственная фасция	
К. Moore	Состоит из жирового поверхностного (fatty superficial layer) и глубокого мембранозного листов (deep membranous layer, Colles fascia). Поверхностный жировой листок кзади продолжается в клетчатку седалищнопрямокишечной ямки	Нижняя фасция тазовой диафрагмы покрывает levator ani и соссугеус снизу	Состоит из жирового поверхностного (fatty superficial layer) и глубокого мембранозного листов (deep membranous layer, Colles fascia). Поверхностный жировой листок кпереди продолжается в жировой листок подкожной фасции передней стенки живота (Camper fascia). Мембранозный листок прикрепляется сзади к мембране промежности (perineal membrane) и телу промежности (perineal body) и продолжается в мембранозный листок подкожной фасции передней стенки живота (Scarpa fascia).	Фасция промежности (Gallaudet fascia) охватывает поверхностные мышцы мочеполовой области. Мембрана промежности (perineal membrane) располагается между поверхностными мышцами мочеполовой области треугольника и m. transversus perinei profundus et sphincter urethrae externus	Париетальный листок покрывает levator ani и sphincter urethrae externus сверху (верхняя фасция тазовой диафрагмы)
Н. Gray	Тонкая; продолжается в поверхностную (подкожную) фасцию бедер и ягодиц	Глубокая фасция (fascia musculorum) покрывает нижнюю поверхность levator ani	Тонкая; продолжается в поверхностную (подкожную) фасцию бедер	Глубокая фасция промежности (deep perineal fascia) охватывает поверхностные мышцы мочеполовой области. Мембрана промежности (perineal membrane) располагается между поверхностными мышцами мочеполовой области треугольника и m. transversus perinei profundus et sphincter urethrae externus. Фасция соединяется с m. levator ani и perineal body	Париетальный листок покрывает levator ani

Таблица 4

Топография промежности по данным зарубежных анатомов

Анатом (Anatomist)	Мочеполовая диафрагма, diaphragma urogenitale (Urogenital diaphragm)	Диафрагма таза, diaphragma pelvis (Pelvic diaphragm)	Тело промежности (Perineal body)	Клетчаточные пространства (Fascial spaces)
К. Moore	Существование трехлистной мочеполовой диафрагмы считается ошибочной концепцией, то есть отвергает существование верхней фасции мочеполовой диафрагмы	Levator ani и соссугеус с верхней и нижней фасциями тазовой диафрагмы	Состоит из эластических и мышечных (скелетных и гладких) волокон; прикрепляется к заднему краю мембраны промежности; является местом конвергенции bulbospongiosus, m. transversus perinei superficialis et profundus и sphincter	Поверхностное пространство промежности (superficial perineal pouch) располагается между мембранозным листком поверхностной фасции промежности и мембраной промежности. Содержит корень полового члена у мужчин, луковицу преддверия, большие железы преддверия, клитор у женщин; поверхностные мышцы мочеполовой области и глубокие промежностные ветви внутренних половых сосудов и полового нерва. Глубокое пространство промежности (deep perineal pouch) располагается над мембраной промежности; не имеет верхней стенки, то есть открыто кверху, сообщаясь с седалищно-анальной ямкой, содержит глубокую

			ani externus	<p>поперечную мышцу промежности, наружный сфинктер мочеиспускательного канала, бульбоуретральные железы у мужчин и соответствующие отделы мочеиспускательного канала.</p> <p>Седлишно-анальная ямка (fossa ischioanal): латеральная стенка – седалищная кость, m. obturatorius internus, и его фасция; медиальная стенка – m. levatorani и его фасция и m. sphincter ani externus; сзади – m. gluteus maximus; спереди – m. transversus perinei profundus и m. sphincter urethrae externus с их фасциями. Передняя часть седалишно-анальной ямки над мембраной промежности называется передним карманом седалишно-анальной ямки</p>
H. Gray	Существование трех-листной мочеполовой диафрагмы считается ошибочной концепцией, то есть отвергает существование верхней фасции мочеполовой диафрагмы	Levator ani с верхней и нижней фасциями, ее покрывающими	Состоит из эластических и мышечных (скелетных и гладких) волокон, прикрепляется к заднему краю мембраны промежности; является местом конвергенции bulbospongiosus, m. transversus perinei superficialis et profundus и sphincter ani externus. У женщин прикрепляется к задней спайке больших половых губ и отверстию влагалища.	<p>Подкожное пространство промежности (subcutaneous perineal pouch) располагается между поверхностной фасцией промежности и глубокой фасцией промежности. Поверхностное пространство промежности (superficial perineal pouch) располагается между глубокой фасцией промежности и содержит поверхностные мышцы промежности, пещеристые и губчатое тела, клитор, ветви половых нервов и сосудов; влагалище и уретра прободают данное пространство.</p> <p>Глубокое пространство промежности (deep perineal pouch) располагается над мембраной промежности, содержит бульбоуретральные железы, протоки бартолиновых желез, глубокие половые сосуды и нервы; влагалище и уретра прободают данное пространство.</p> <p>Седлишно-анальная ямка (fossa ischioanal): латеральная стенка – седалищная кость, m. obturatorius internus и его фасция; медиальная стенка – глубокая фасция, покрывающая levator ani; сзади – m. gluteus maximus. Краниально по отношению к мембране промежности и поперечным мышцам промежности имеется передний карман седалишно-анальной ямки</p>

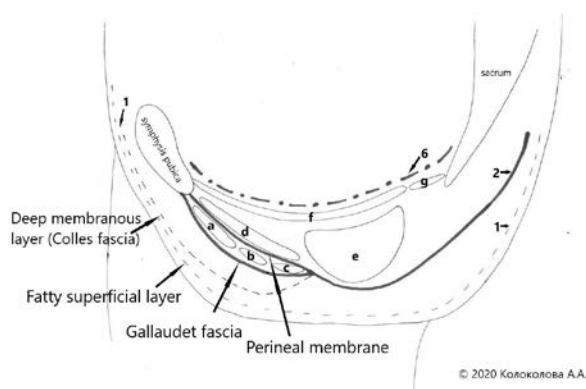


Рис. 4. Расположение фасций промежности по К. Мооге

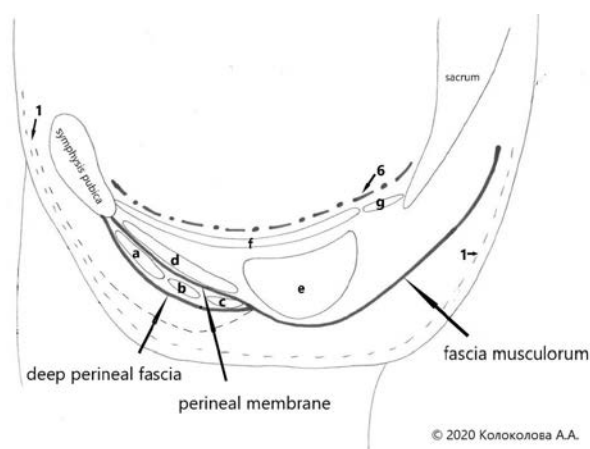


Рис. 5. Расположение фасций промежности по Н. Грау

Как следует из приведенной табл., К. Мооге делит поверхностную фасцию на два листка, отмечает существование собственной фасции промежности, которая покрывает по-

верхностные мышцы мочеполовой области и m. levatorani вместе с m. coccygeus, а также разделяет поверхностные мышцы мочеполовой области от глубоких (мембрана промежности, perineal membrane). Однако существование верхней фасции мочеполовой диафрагмы, которая бы покрывала глубокие мышцы мочеполовой области сверху, считается ошибочной концепцией. Из этого следует, что между m. transversus perinei profundus и levator ani нет фасции. Необходимо отметить, что в англоязычной литературе сухожильный центр промежности называется телом промежности.

По Н. Грау расположение фасций такое же, как у К. Мооге, за исключением того, что собственная фасция промежности имеет несколько иную терминологию. Н. Грау не делит поверхностную фасцию на листки, а также опровергает существование верхней фасции мочеполовой диафрагмы. По сравнению с остальными проанализированными нами источниками Н. Грау выделяет максимальное количество клетчаточных пространств промежности.

Заключение

Таким образом, все авторы проанализированных нами источников придерживаются различных взглядов на наименование и расположение фасций промежности, а также на количество клетчаточных пространств. Наименее подробно промежность описана в клинических руководствах и учебниках по оперативной хирургии и топографической

анатомии. Поверхностную фасцию под кожей промежности, париетальный листок тазовой фасции, покрывающей *m. levator ani*, описывают все авторы. Нижнюю фасцию диафрагмы таза описывают все авторы, кроме Шевкуненко В.Н. и Островерхова Г.Е. В остальном принципиально выявлены три варианта расположения фасций мочеполовой области:

1. Наличие трех листков собственной фасции промежности (поверхностный – покрывающий поверхностные мышцы; средний – между поверхностными и глубокими мышцами; глубокий – над глубокими мышцами мочеполовой диафрагмы) (Тонков В.Н., Сапин М.Р., Гайворонский И.В.). При этом остается непонятным, как расположен глубокий листок по отношению к *m. levator ani*.

2. Наличие двух листков собственной фасции промежности: собственная фасция, покрывающая поверхностные мышцы мочеполовой области, и нижняя фасция мочеполовой диафрагмы, располагающаяся между поверхностными и глубокими мышцами мочеполовой области (Шевкуненко В.Н. и Островерхов Г.Е.). У К. Мооре и Н. Грау описание расположения фасций такое же, только нижняя фасция мочеполовой диафрагмы названа мембраной промежности. При этом у этих авторов упоминание о верхней фасции мочеполовой диафрагмы отсутствует. К. Мооре и Н. Грау Они отрицают ее существование, и остаются неясными взаимоотношения между *m. levator ani* и *m. transversus perinei profundus*.

3. Наличие двух листков собственной фасции промежности: нижняя фасция мочеполовой диафрагмы, располагающаяся между поверхностными и глубокими мышцами мочеполовой области, и верхняя фасция мочеполовой диафрагмы, покрывающая глубокие мышцы мочеполовой области сверху (Синельников Р.Д., Привес М.Г.) При этом также остается непонятным, как расположена верхняя фасция мочеполовой диафрагмы по отношению к *m. levator ani*.

Учитывая выявленные различия в описании фасций и топографии промежности, можно сделать вывод, что у анатомов, оперирующих хирургов и клиницистов нет единого подхода к изучению данной области, что, несомненно, сказывается на качестве понимания будущими врачами данной темы и потенциальной недооценки взаимоотношений компонентов промежности.

Принципиальным является вопрос наличия или отсутствия верхней фасции мочеполовой диафрагмы. Если считать ее существование достоверным (что описано в руководствах

Тонкова В.Н., Сапина М.Р., Привеса М.Г., Синельникова Р.Д., Гайворонского И.В., Краснопольского В.И.), то глубокое клетчаточное пространство промежности следует считать замкнутым, а значит именно в нем могут накапливаться патологическая жидкость. В том случае, если принять во внимание точку зрения Шевкуненко В.Н., Островерхова Г.Е., Grey Н. и Moore К., то замкнутым является поверхностное клетчаточное пространство, а глубокое пространство открыто кверху и сообщается с седалищно-прямокишечной ямкой. То, что считается верхней фасцией мочеполовой диафрагмы, является лишь частью фасции таза, а не самостоятельной структурой. Это Л.Л. Колесников подтверждает в примечаниях к Международной анатомической номенклатуре, в которых говорится, что «Поверхностный карман представляет собой полностью закрытое пространство, ограниченное внизу фасцией промежности (поверхностным листком фасции, выстилающим поверхностные мышцы промежности), вверху – мембраной промежности. Глубокий мешок промежности, наоборот, полностью не перекрыт, будучи открытым вверху. Вместе с глубокими мочеполовыми мышцами он ограничен внизу мембраной промежности, но вверху простирается в таз. Поэтому старые термины *diaphragma urogenitalis* и *fascia diaphragmatis urogenitalis superior* становятся бессмысленными [5].

В атласе Синельникова Р.Д. описывается существование верхней фасции мочеполовой диафрагмы как самостоятельной структуры, покрывающей сверху поперечную мышцу промежности. Из этого ясно, что это всего лишь часть фасции таза.

Еще один значимый терминологический вопрос о переименовании нижней фасции мочеполовой диафрагмы в мембрану промежности. Термин нижняя фасция мочеполовой диафрагмы в Международной анатомической номенклатуре отсутствует как минимум с 2003 года, поскольку еще в 1980-х годах появились данные об отсутствии верхней фасции диафрагмы таза, а, значит, разрушилась концепция самого названия «диафрагма таза» как мышцы (глубокой поперечной), заключенной между двумя фасциями (верхней и нижней).

Выводы

В связи с вышеизложенным мы считаем целесообразным в преподавании темы «Мышцы и фасции промежности» придерживаться современных данных и Международной анатомической номенклатуры, то есть рисовать схему фасций промежности согласно рис. 2 (в нашей статье), говорить о глубо-

ком пространстве промежности как об откры- том в полость таза и о том, что фасциальный листок, располагающийся между поверхностными и глубокими мышцами мочевого треугольника, называется мембраной промежности – *membrane perinei*. Применение

данного термина даст студентам понимание того, почему часть уретры, проходящая через промежность, называется *pars membranacea*.

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

Сведения об авторах статьи:

Колоколова Анна Андреевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3. E-mail: anne.kolokolova@yandex.ru.

Яшина Ирина Николаевна – д.м.н., доцент, доцент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3. E-mail: bik2709@rambler.ru.

Черноморцева Елена Станиславовна – д.м.н., доцент, профессор кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. E-mail: cheses11@rambler.ru.

Мохаммед Сабах Ноори Мохаммед – ассистент кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. Адрес: 305041, г. Курск, ул. К.Маркса, 3. E-mail: sabahmohammed@yandex.ru,

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурак, Г.Г. Фасции таза: анатомо-физиологические и клинические аспекты преподавания / Г.Г.Бурак [и др.]/Материалы 73-й научной сессии ВГМУ. Витебский государственный медицинский университет. – Витебск: ВГМУ. – 2018. – С. 3-6.
2. Бурак, Г.Г. Перинеология: анатомо-функциональные и клинические аспекты /Г.Г. Бурак, Т.И. Ким, И.В. Буянов, Ю.В. Моргаева // Вестник ВГМУ. – 2018. – № 17 (5). – С. 43-51.
3. Валькер Ф.И., Вишневецкий А.С., Григорович К.А., Золотарева Т.В., Короткевич Н.С., Крупко И.Л. под редакцией Шевкуненко В.Н. Краткий курс оперативной хирургии с топографической анатомией. – Л.: МЕДГИЗ. – 1951. – 796 с.
4. Гайворонский И.В., Ничипорук Г.И., Гайворонский А.И. Анатомия человека: учебник: в 2 т. Т.1. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 688 с.
5. Колесников Л.Л. Международная анатомическая терминология. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
6. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А., Попов А.А. Оперативная гинекология. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 320 с.
7. Куликовский В.Ф., Олейник Н.В. Тазовый пролапс у женщин: руководство для врачей. – М., 2008. – 255 с.
8. Островерхов Г.Е., Бомаш Ю.М., Лубоцкий Д.Н. Оперативная хирургия и топографическая анатомия: учебник для студентов медицинского вузов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2015. – 736 с.
9. Привес М.Г., Лысенков Н.К., Бушкович В.И. Анатомия человека: учебная литература для студентов медицинских вузов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2011. – 720 с.
10. Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека: учебник для студентов медицинских вузов. в 2 т. Т.1. – М.: ООО «Издательский дом «ОНИКС 21 век», 2009. – 463 с.
11. Синельников Р.Д., Синельников Я.Р., Синельников А.Я. Атлас анатомии человека: учебное пособие в 4 т.Т.2. – Москва : Новая волна, 2018. – 248 с.
12. Тонков В.Н. Учебник нормальной анатомии человека. – Л.: МЕДГИЗ, 1962. – 766 с.
13. GrayH. Gray'sAnatomy.eKitapProjesi.2016. 1600.
14. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur Clinically oriented anatomy. – Walter Kluwer Health. 2009. 1168.

REFERENCES

1. Burak, G.G. Fascii taza: anatomo-fiziologicheskie i klinicheskie aspekty prepodavaniya / G.G.Burak [i dr.]/Materialy 73-j nauchnoj sessii VGMU. Vitebskij gosudarstvennyj medicinskij universitet. – Vitebsk: VGMU. – 2018. – S. 3-6.[In Russ.].
2. Burak, G.G. Perineologiya: anatomo-funkcional'nye i klinicheskie aspekty /G.G. Burak, T.I. Kim, I.V. Buyanov, YU.V. Morgaeva // Vestnik VGMU. – 2018. – № 17 (5). – S. 43-51. [In Russ.].
3. Val'ker F.I., Vishnevskij A.S., Grigorovich K.A., Zolotareva T.V., Korotkevich N.S., Krupko I.L. pod redakciej SHEvkunenکو V.N. Kratkij kurs operativnoj hirurgii s topograficheskoj anatomiej. – L.: MEDGIZ. – 1951. – 796 s. [In Russ.].
4. Gajvoronskij I.V., Nichiporuk G.I., Gajvoronskij A.I. Anatomiya cheloveka: uchebnik: v 2 t. T.1. – M.: GEOTAR-Media, 2014. – 688 s. [In Russ.].
5. Kolesnikov L.L. Mezhdunarodnaya anatomicheskaya terminologiya. – M.: Medicina, 2003. – 424 s. [In Russ.].
6. Krasnopol'skij V.I., Buyanova S.N., SHCHukina N.A., Popov A.A. Operativnaya ginekologiya. 3-e izd. – M.: MEDpress-inform, 2017. – 320 s. [In Russ.].
7. Kulikovskij V.F., Olejnik N.V. Tazovyy prolaps u zhenshchin: rukovodstvo dlya vrachej. – M., 2008. – 255 s. [In Russ.].
8. Ostroverhov G.E., Bomash YU.M., Lubockij D.N. Operativnaya hirurgiya i topograficheskaya anatomiya: uchebnik dlya studentov medicinskij vuzov. – M.: ООО «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2015. – 736 s. [In Russ.].
9. Prives M.G., Lysenkov N.K., Bushkovich V.I. Anatomiya cheloveka: uchebnaya literatura dlya studentov medicinskih vuzov. – SPb.: Izdatel'skij dom SPbMAPO, 2011. – 720 s. [In Russ.].
10. Sapin M.R., Bilich G.L. Anatomiya cheloveka: uchebnik dlya studentov medicinskih vuzov.v 2 t. T.1. – M.: ООО «Izdatel'skij dom «ONIKS 21 vek», 2009. – 463 s. [In Russ.].
11. Sinel'nikov R.D., Sinel'nikov YA.R., Sinel'nikov A.YA. Atlas anatomii cheloveka: uchebnoe posobie v 4 t.T.2. – Moskva : Novaya volna, 2018. – 248 s. [In Russ.].
12. Tonkov V.N. Uchebnik normal'noj anatomii cheloveka. – L.: MEDGIZ, 1962. – 766 s. [In Russ.].
13. GrayH. Gray'sAnatomy.eKitapProjesi.2016. 1600.
14. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur Clinically oriented anatomy. – Walter Kluwer Health. 2009. 1168.

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, гарантию 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 30.10.2020 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 14,3. Тираж 500 экз. Заказ № 74.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России