

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 14, № 2 (80) Март-Апрель 2019 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, чл.-кор. 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.Валиулов (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.Логугова (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); чл.-кор. АН РБ, проф. В.Г.Сахаутдинов (Уфа); 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 Обертале (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: 30.04.2019
Формат 60×84¹/₈
Условных печатных листов – 10,58
Заказ № 32
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 14, Number 2 (80), March-April, 2019

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; Prof. A.B.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, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

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

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

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

Editorial Office:

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

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

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2019

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

- А.В. Бочаров, Л.В. Попов
РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КЛИНИКО-ЗАВИСИМОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ 5
- A.V. Bocharov, L.V. Popov
THE RESULTS OF SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN THE EARLY PERIOD AFTER STENTING CLINICALLY-DEPENDENT ARTERY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE
- Н.А. Трофимов, А.П. Медведев, В.Е. Бабокин, И.П. Ефимова, В.А. Кичигин, А.В. Никольский, А.В. Иванов, В.В. Плечев, В.Ш. Ишметов
ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ PAND У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, ОСЛОЖНЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 8
- N.A. Trofimov, A.P. Medvedev, V.E. Babokin, I.P. Efimova, V.A. Kichigin, A.V. Nikol'sky, A.V. Ivanov, V.V. Plechev, V.Sh. Ishmetov
QUALITY OF LIFE CHANGES AFTER PAND PROCEDURE IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PATHOLOGY COMPLICATED BY ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH PULMONARY HYPERTENSION
- Т.И. Мустафин, В.С. Шекин, А.В. Чижова, С.В. Шекин
ОСНОВЫ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ИНФАРКТА МИОКАРДА 18
- T.I. Mustafin, V.S. Shekin, A.V. Chizhova, S.V. Shekin
BASICS OF CLINICAL AND ANATOMICAL ANALYSIS AT DIFFERENT TYPES OF MYOCARDIAL INFARCTION
- А.Г. Ящук, И.Р. Рахматуллина, А.А. Габитова, Л.З. Султангалиева
ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВНУТРИМАТОЧНЫХ ГЕМАТОМ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ИСХОД 22
- A.G. Yashchuk, I.R. Rakhmatullina, A.A. Gabitova, L.Z. Sultangalieva
THE INFLUENCE OF LOCALIZATION OF INTRAUTERINE HEMATOMAS ON PREGNANCY AND ITS OUTCOME
- А.Г. Ящук, И.Р. Рахматуллина, Р.М. Зайнуллина, А.В. Масленников, В.А. Шевчук, С.Г. Байтимеров
РАЗНООБРАЗИЕ ТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА В ПОПУЛЯЦИИ ЖЕНЩИН Г. УФЫ 25
- A.G. Yashchuk, I.R. Rakhmatullina, R.M. Zainullina, A.V. Maslennikov, V.A. Shevchuk, S.G. Baitimerov
THE DIVERSITY OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES IN THE FEMALE POPULATION OF UFA
- А.Ф. Амиров, Ю.Е. Коншина, А.Э. Гайсина, И.Ф. Халитова
ОЦЕНКА УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ И ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ МЕРЫ ПОВЫШЕНИЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ 30
- A.F. Amirov, Yu.E. Konshina, A.E. Gaisina, I.F. Khalitova
ASSESSMENT OF ANXIETY LEVEL AND PEDAGOGICAL MEASURES FOR IMPROVING THE STRESS TOLERANCE AMONG JUNIOR STUDENTS
- Г.М. Ардуванова, О.В. Васильева, Э.Э. Шамшеев, Л.И. Величко, А.С. Сергеева
«ВАКЦИНИРОВАТЬ НЕЛЬЗЯ БОЛЕТЬ» МНЕНИЕ РОДИТЕЛЕЙ О ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ДЕТЕЙ 34
- G.M. Arduvanova, O.V. Vasilyeva, E.E. Shamsheev, L.I. Velichko, A.S. Sergeeva
«VACCINATE YOU CAN'T GET SICK» OPINION OF PARENTS ABOUT PREVENTIVE VACCINATION OF CHILDREN

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- А.В. Ляшук, В.И. Лузин, В.Н. Морозов, Е.Н. Морозова
ХИМИЧЕСКИЙ И МАКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ СОДЕРЖАНИИ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА В РАЦИОНЕ У БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА 38
- A.V. Lyaschuk, V.I. Luzin, V.N. Morozov, E.N. Morozova
CHEMICAL AND MACROELEMENTAL COMPOSITION OF SKELETAL BONES AT DIET ENRICHED WITH PALM OIL IN RATS OF DIFFERENT AGES
- М.В. Плосконос
ОЦЕНКА СПОСОБА ГИБЕЛИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ IN VITRO 41
- M.V. Ploskonos
EVALUATION OF THE METHOD OF HUMAN SPERM CELL DEATH IN VITRO
- Г.А. Идиатуллина, Ю.З. Габидуллин, З.Г. Габидуллин, М.М. Туйгунов, А.Г. Губайдуллин, Ф.Ф. Мусыргалина, А.Ф. Ахметзянова
АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ШТАММОВ HAFNIA ALVEI 44
- G.A. Idiatullina, Yu.Z. Gabidullin, Z.G. Gabidullin, M.M. Tuigunov, A.G. Gubaidullin, F.F. Musirgalina, A.F. Akhmetzyanova
ANTIBIOTIC RESISTANCE OF CLINICAL STRAINS OF HAFNIA ALVEI
- К.И. Ровкина, С.В. Кривошеков, А.М. Гурьев, М.В. Белоусов
ВАЛИДАЦИЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ БЕРЕЗЫ 48
- K.I. Rovkina, S.V. Krivoshchekov, A.M. Guriev, M.V. Belousov
VALIDATION OF SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR QUANTIFICATION OF BIRCH POLYSACCHARIDES

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- А.М. Карандеева, Н.Т. Алексеева, Д.А. Соколов, А.Г. Квараткелия, Е.В. Белов, А.Д. Вовкогон
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ЛИЦ С ДОСТОВЕРНО ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ 52
- A.M. Karandeeva, N.T. Alekseeva, D.A. Sokolov, A.G. Kvaratskheliya, E.V. Belov, A.D. Vovkogon
PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG PEOPLE WITH A DEFINITE DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMA
- А.А. Попов, А.Г. Ящук, И.И. Мусин, А.Н. Камалова
ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА 55
- A.A. Popov, A.G. Yashchuk, I.I. Musin, A.N. Kamalova
EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF UROGENITAL ENDOMETRIOSIS

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

- | | |
|---|--|
| <p>С.В. Клочкова, Н.Т. Алексеева,
А.М. Карандеева, А.Г. Кварацхелия, Д.Б. Никитюк
ИСТОРИЯ БАЛЬЗАМИРОВАНИЯ И КОНСЕРВИРОВАНИЯ
СЕКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА</p> | <p>S.V. Klochkova, N.T. Alekseeva,
A.M. Karandeeva, A.G. Kvaratskheliya, D.B. Nikityuk
HISTORY OF EMBALMING AND PRESERVATION
OF AUTOPSY MATERIAL</p> |
| 57 | |
| <p>Э.В. Швецов, Д.А. Аргунова, Е.В. Шушакова, М.И. Федюхин
КАФЕДРА АНАТОМИИ В ФОРМИРОВАНИИ МЕДИЦИН-
СКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ ИМ. М.В. ЛОМОНОСОВА
(К 255-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА)</p> | <p>E.V. Shvetsov, D.A. Argunova, E.V. Shushakova, M.I. Fedyukhin
THE DEPARTMENT OF ANATOMY IN THE FORMATION
OF THE MEDICAL FACULTY OF THE LOMONOSOV
MOSCOW STATE UNIVERSITY (TO THE 225TH ANNIVER-
SARY OF THE DEPARTMENT OF HUMAN ANATOMY)</p> |
| 60 | |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|--|---|
| <p>А.М. Зиганшин, В.А. Мудров,
В.З. Галимзянов, И.М. Насибуллин, И.Г. Нуртдинова
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ</p> | <p>A.M. Ziganshin, V.A. Mudrov,
V.Z. Galimzyanov, I.M. Nasibullin, I.G. Nurtdinova
MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT
OF PREGNANT WOMEN WITH ASYMPTOMATIC
BACTERIURIA</p> |
| 66 | |
| <p>В.А. Кулавский, В.А. Пушкарёв, Е.В. Кулавский, А.В. Пушкарёв
ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ
ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА</p> | <p>V.A. Kulavsky, V.A. Pushkarev, E.V. Kulavsky, A.V. Pushkarev
ETIOPATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL HYPERPLAS-
TIC PROCESSES IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE</p> |
| 71 | |
| <p>Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, А.К. Ягафаров
НЕПРЕРЫВНАЯ МЕСТНАЯ ИНФУЗИЯ АНЕСТЕТИКА
В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ</p> | <p>Sh.V. Timerbulatov, M.V. Timerbulatov, A.K. Yagafarov
CONTINUOUS LOCAL ANESTHETIC INFUSION
IN THE POSTOPERATIVE PERIOD</p> |
| 80 | |

ЮБИЛЕИ

- | | |
|---|----|
| <p>НИНА АЛЕКСЕЕВНА БРАГИНА
(К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)</p> | 88 |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | 89 |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.132/2-089.819.843:616-089.844

© А.В. Бочаров, Л.В. Попов, 2019

А.В. Бочаров¹, Л.В. Попов²

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА В РАННИЕ СРОКИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КЛИНИКО-ЗАВИСИМОЙ АРТЕРИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ

¹ОГБУЗ «Костромская областная клиническая больница
им. Е.И. Королева», г. Кострома

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Цель: оценить эффективность и безопасность хирургической реваскуляризации миокарда в ранние сроки после стентирования клинко-зависимой артерии (до 90 дней) стентами 3-го поколения с лекарственным покрытием сиролимусом и с биodeградируемым полимером у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и многососудистым поражением.

Проведен ретроспективный анализ результатов двухлетнего наблюдения этапного лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и многососудистым поражением. Пациентам проведено стентирование клинко-зависимой артерии стентами 3-го поколения с лекарственным покрытием и биodeградируемым полимером по экстренным показаниям. Далее в срок до 90 дней выполнена функциональная реваскуляризация миокарда методом аортокоронарного шунтирования. Статистический анализ количественных показателей проводился методом расчета среднего значения и стандартного отклонения. Качественные показатели представлены частотами в процентах. Оценка эффективности и безопасности проводилась по критериям «non-inferiority» в сравнении с литературными данными о реваскуляризации миокарда методом стентирования. Различия оценивались с использованием оценки значения двустороннего 95% доверительного интервала разницы полученных неблагоприятных событий исходя из выбранного дизайна «non-inferiority».

Хирургическая реваскуляризация коронарного русла в ранние сроки после стентирования клинко-зависимой артерии стентами 3-го поколения с лекарственным покрытием и с биodeградируемым полимером у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и многососудистым поражением по эффективности и безопасности эквивалентна чрескожному коронарному вмешательству.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, коронарный стент с лекарственным покрытием.

A. V. Bocharov, L. V. Popov

THE RESULTS OF SURGICAL MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN THE EARLY PERIOD AFTER STENTING CLINICALLY-DEPENDENT ARTERY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

Objective: to evaluate the efficacy and safety of surgical myocardial revascularization in the early period after stenting of clinically-dependent artery (up to 90 days) with drug-coated sirolimus of the 3rd generation in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and multivessel lesion.

We have conducted a retrospective analysis of the results of 2 year observation of staged treatment of patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and multivessel coronary artery disease who underwent stenting clinical dependent artery for emergency indications, and then in a period of up to 90 days underwent coronary artery bypass grafting. Statistical analysis of quantitative indicators was made by calculation of mean value and standard deviation. Qualitative indicators are represented by frequency ratio in percent. Efficacy and safety assessment was carried out according to the criteria of «non-inferiority» in comparison with the literature data of myocardial revascularization by stenting. Differences were evaluated by assessment of the value of two-sided 95% confidence interval of odds of the obtained negative events proceeding from «non-inferiority» design.

Surgical myocardial revascularization in the early stages after stenting of the clinically dependent artery in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation and multivessel lesion is equivalent in efficacy and safety to percutaneous coronary intervention.

Key words: acute coronary syndrome, coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, drug-eluting coronary stent.

Острый коронарный синдром в настоящее время является ведущей причиной экстренных госпитализаций в кардиологические отделения в мире [1,2]. Под острым коронарным синдромом (ОКС) понимается любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию [3]. Сегодня для лечения данной патологии широко применяются эндоваскулярные методы.

Однако до 30% пациентов после стентирования по поводу ОКС нуждаются в дальнейшей реваскуляризации миокарда [4-6]. Несмотря на появление новых поколений стентов с лекарственным покрытием, аортокоронарное шунтирование (АКШ) остается золотым стандартом лечения ишемической болезни сердца в целом и ОКС в частности [7-9]. К сожалению, в доступной литературе отсутствуют сведения об эффективности АКШ, выполненного в ран-

ние сроки после стентирования клинко-зависимой артерии (КЗА) с использованием стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием (сиролимус) по поводу ОКС.

Цель: оценить эффективность и безопасность хирургической реваскуляризации миокарда в ранние сроки после стентирования клинко-зависимой артерии (до 90 дней) стентами 3-го поколения с лекарственным покрытием сиरोлимус у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и многососудистым поражением.

Материал и методы

Проведен анализ результатов двухлетнего наблюдения этапного лечения 74 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и с многососудистым поражением.

Всем пациентам проведено стентирование инфарктзависимой артерии стентами 3-го поколения с лекарственным покрытием сиरोлимус («Калипсо», производитель Ангиолайн, Россия) по поводу острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST, а затем не позднее 90 суток выполнена реваскуляризация коронарного русла методом АКШ после выполнения ЧКВ. Критериями исключения из исследования являлись: 1) возраст до 18 и старше 80 лет; 2) пациенты, не приверженные к приему антикоагулянтов и/или дезагрегантов; 3) наличие онкологических заболеваний; 4) заболеваний системы крови; 5) скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин; 6) фракция выброса левого желудочка менее 30%; 7) наличие сопутствующей патологии, требующей оперативного лечения; 8) невозможность выполнения реваскуляризации миокарда (тяжесть поражения коронарного русла по шкале Syntax менее 22 и более 33 баллов). По данным холтеровского мониторинга у всех пациентов после стентирования имелись ишемические изменения миокарда.

Период наблюдения пациентов, включенных в исследование, составил 24 месяца после выполнения АКШ. Состояние пациентов оценивалось на госпитальном этапе и через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяцев амбулаторного приема. Выполнялась оценка комбинированной конечной точки – сердечно-сосудистая смертность, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация (МАССЕ).

Статистическая обработка проводилась по программе Statistica 13.3 (StatSoft Inc., США). Анализ количественных показателей проводился методом расчета среднего значения и стандартного отклонения. Качественные показатели представлены частотами в процен-

тах. Различия оценивались с использованием оценки значения двустороннего 95% доверительного интервала разницы полученных неблагоприятных событий исходя из выбранного дизайна «non-inferiority». Граница наименьшей эффективности [8] – 0,1 [11,12]. Статистическая значимость устанавливалась при вероятности ошибки первого типа менее 5%.

Результаты

Средний возраст в исследуемой выборке пациентов ($n=74$) составил $60\pm 5,5$ года. Среди обследуемых преобладали больные мужского пола – 81%. Большинство пациентов страдали гиперлипидемией (72, 97%), артериальной гипертензией (72, 97%) и стенокардией напряжения III–IV классов по классификации стенокардии Канадского кардиологического общества (CCS) (73, 99%). Инфаркт миокарда в анамнезе перенесли 24 (33%) пациента. Сахарный диабет наблюдался у 13 (18%) больных, генерализованный атеросклероз – у 40 (54%) больных, курение – у 21 (29%). Фракция выброса левого желудочка после стентирования клинко-зависимой артерии равнялась $58\pm 6\%$.

Трехсосудистое поражение коронарного русла было у всех пациентов основной группы, среднее значение по шкале SYNTAX составляло $26\pm 3,8$ балла. Клинко-зависимой артерией у 24 (33%) больных была передняя нисходящая артерия, у 29 (40%) – огибающая артерия и у 21 (29%) – правая коронарная артерия. Для реваскуляризации миокарда в бассейне клинко-зависимой артерии среднее количество стентов составило $1,11\pm 0,4$ шт., длина стентированного участка – $24,2\pm 7,9$ мм, средний диаметр стентов – $3,1\pm 0,6$ мм. Успешность стентирования определялась следующими критериями: кровоток TIMI III, резидуальный стеноз не более 10%, исчезновение объективных и субъективных симптомов острой ишемии миокарда после интервенции. Время от момента стентирования инфарктзависимой артерии до выполнения аортокоронарного шунтирования составило в среднем $68\pm 19,1$ дня. Всем пациентам перед выполнением стентирования проведен курс нагрузочную дозу двойной антиагрегантной терапии. В дальнейшем больные принимали ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, бета-блокаторы, статины и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Клинко-демографические показатели основной группы не имели статистически значимых различий с группой сравнения – реваскуляризация миокарда методом чрескожной ангиопластики со стентированием –

усредненные данные на основе мета-анализа Hoffman S.N. [10] (см. таблицу).

Таблица
Клинико-демографические характеристики
основной группы и группы сравнения

Характеристика	Основная группа	Группа сравнения
Возраст, лет	60±5,5	60±3,2
Мужчины, %	81	78
Гиперлипидемия, %	97	96
Артериальная гипертензия*, %	97	48
Стенокардия напряжения III-IV ф.кл.*, %	99	51
ОИМ (острый инфаркт миокарда) в анамнезе, %	33	37
Сахарный диабет, %	18	15
Курение в анамнезе	29	32
Фракция выброса левого желудочка, %	58±6	63±7

* Имеются достоверные различия данных в сравниваемых группах.

За время наблюдения у 2 пациентов произошел летальный инфаркт миокарда: у 1 пациента он произошел в госпитальный период и у 1 пациента – позднее 18 месяцев после выполнения АКШ. Через год после реваскуляризации, других неблагоприятных событий не произошло. Возврат клиники стенокардии произошел также у 2 больных, однако было достаточно оптимальной медикаментозной терапии и инвазивного лечения не потребовалось. Частота МАССЕ составила 0,03 [95% доверительный интервал: 0,0074; 0,0933]. Клиническая неэффективность чрескожной ангиопластики со стентированием в группе сравнения составила 0,037 [10].

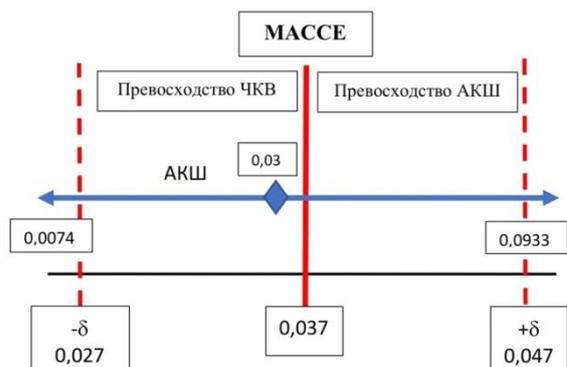


Рис. Результаты статистического анализа согласно критериям «non-inferiority» по частоте событий МАССЕ между группами

По данным статистического анализа частоты МАССЕ согласно критериям «non-inferiority» (см. рисунок) хирургическая реваскуляризация миокарда в ранние сроки после стентирования клиничко-зависимой артерии у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и многососудистым поражением по эффективности и безопасно-

сти эквивалентна чрескожному коронарному вмешательству.

Обсуждение

Тема хирургического лечения ишемической болезни сердца остается актуальной. В связи с повсеместным открытием сосудистых центров большое количество пациентов направляется на хирургическую реваскуляризацию миокарда после выполнения стентирования клиничко-зависимой артерии по поводу ОКС [6]. Отдаленные результаты АКШ, которые технически зависят от вида применяемых шунтов и использования искусственного кровообращения, отражены во многих исследованиях и мета-анализах [4,8,10]. Результаты рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации в большей степени зависят от типа и поколения используемых коронарных стентов [10]. Новые рекомендации по реваскуляризации миокарда [13] говорят о необходимости выполнения полной реваскуляризации миокарда. Остается нерешенным вопрос определения границы минимального срока направления на АКШ пациентов после стентирования коронарных артерий по поводу ОКС с умеренной тяжестью поражения коронарного русла. Основным лимитирующим фактором раннего направления на АКШ данной группы пациентов являются риск тромбоза стентов вследствие отмены антиагрегантной терапии [5,6]. При использовании голометаллических стентов или стентов с лекарственным покрытием 1-го или 2-го поколения общепринятый срок находился в интервале от 6 до 12 месяцев [5,10]. На сегодняшний день нет данных о минимальном безопасном сроке выполнения полной хирургической реваскуляризации миокарда и её отдаленных результатах после стентирования КЗА с использованием стентов 3-го поколения с лекарственным покрытием сиролимус и с биodeградируемым полимером, что подтверждает актуальность освещаемой в статье проблемы.

Вывод

Хирургическая реваскуляризация миокарда в ранние сроки после стентирования клиничко-зависимой артерии у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и с многососудистым поражением по эффективности и безопасности эквивалентна чрескожному коронарному вмешательству.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Бочаров Александр Владимирович – к.м.н., зав. отделением РХМДЛ ОГБУЗ «Костромская областная больница имени Королева Е.И.». Адрес: 156013, г. Кострома, ул. Проспект Мира, 114. E-mail: bocharovav@mail.ru.

Попов Леонид Валентинович – д.м.н., зав. отделением кардиохирургии ФГБУ НМХЦ имени Н.И. Пирогова. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапов, А.А. Факторы риска коронарного шунтирования при нестабильной стенокардии/ А.А. Агапов [и др.] //Кардиология. – 1996. – Т.36, № 11. – С. 49-53.
2. Грицианский, Н.А. Нестабильная стенокардия – острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения/ Н.А. Грацианский / Кардиология. – 1996. – Т. 36, № 11. – С. 4-16.
3. Мазур, Н.А. Острый коронарный синдром/ Н.А. Мазур// Терапевтический архив. – 1999. – Т.71, № 12. – С. 5-8.
4. Бокерия Л.А., Авалиани В.М., Мерзляков В.Ю. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце. – М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2008. – 490 с.
5. Крюков, Н.Н. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы)/Н.Н. Крюков, Е.Н. Николаевский, В.П. Поляков. – Самара: ООО ИПК «Содружество», 2010. – 651 с.
6. Сумин, А.Н. Коронарное шунтирование в рамках острого коронарного синдрома: взгляд хирурга и кардиолога/ А.Н. Сумин// Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 6. – С. 21-5.
7. Guo-Wei He., D.A. Cooley. Arterial grafting for coronary artery bypass surgery. Berlin: Springer; 2nd edition; 2006: 356.
8. Loop F.D. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients Ann. Surg. 1990; 212: 378-386.
9. Казарян, А.В. Повторное коронарное шунтирование через 19 лет после первичной операции аортокоронарного шунтирования/ А.В. Казарян [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 58, № 4. – С. 236-40.
10. Hoffman S.N. TenBrook J.A., Wolf M.P., Wong J.B., Pauker S.G., Salem D.N.A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one - to eight - year outcomes. Journal of the American College of Cardiology. 2003; 41: P. 1293-1304. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00157-8.
11. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2004). Points to consider on the choice of non-inferiority margin. Available at: http://home.att.ne.jp/red/akihiro/emea/215899en_ptc.pdf. (accessed October 18, 2018).
12. Food and Drug Administration (FDA) (2016) Non-Inferiorty Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf>. (accessed November 20, 2018).
13. Neumann F., Sousa-Uva M., Ahlsson A. [et al.]. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2018; 00: 13-18. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.

REFERENCES

1. Agapov, A.A. Faktory riska koronarnogo shuntirovaniya pri nestabil'noj stenokardii/ A.A. Agapov [i dr.] //Kardiologiya. -1996. - T 36. - №11. -s.49-53. [In Russ.].
2. Gricianskij, N.A. Nestabil'naya stenokardiya – ostryj koronarnyj sindrom. Nekotorye novye fakty o patogeneze i ih znachenie dlya lecheniya/ N.A. Gracianskij / Kardiologiya. – 1996. – Т. 36. – №11. – с. 4-16. [In Russ.].
3. Mazur, N.A. Ostryj koronarnyj sindrom/ N.A. Mazur// Terapevticheskij arhiv. – 1999. – Т.71. – № 12. – с. 5-8. [In Russ.].
4. Bokeriya, L.A., Avaliani V.M., Merzlyakov V.YU. Aortokoronarnoe shuntirovanie na rabotayushchem serdce/L.A. Bokeriya, V.M. Avaliani, V.YU. Merzlyakov.- M.: NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2008. – 490s. [In Russ.].
5. Kryukov, N.N. Ishemicheskaya bolezni' serdca (sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya, profilaktiki, medicinskoj reabilitacii, ekspertizy)/N.N. Kryukov, E.N. Nikolaevskij, V.P.Polyakov //Samara: ООО ИПК «Содружество», 2010.- 651s. [In Russ.].
6. Sumin, A.N. Koronarnoe shuntirovanie v ramkah ostrogo koronarnogo sindroma: vzglyad hirurga i kardiologa/ A.N. Sumin// Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2011. – № 6. – с. 21-5. [In Russ.].
7. Guo-Wei He., D.A. Cooley. Arterial grafting for coronary artery bypass syrgery. Berlin: Springer; 2nd edition; 2006: 356.
8. Loop F.D. Reoperation for coronary atherosclerosis: changing practice in 2509 consecutive patients Ann. Surg. 1990; 212: 378-386.
9. Kazaryan, A.V. Povtornoee koronarnoe shuntirovanie cherez 19 let posle pervichnoj operacii aortokoronarnogo shuntirovaniya/ A.V. Kazaryan [i dr.] // Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2016. – Т. 58. – № 4. – С. 236-40. [In Russ.].
10. Hoffman S.N. TenBrook J.A., Wolf M.P., Wong J.B., Pauker S.G., Salem D.N.A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one - to eight - year outcomes. Journal of the American College of Cardiology. 2003; 41: P. 1293-1304. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00157-8.
11. Committee for proprietary medicinal products (CPMP) (2004). Points to consider on the choice of non-inferiority margin. Available at: http://home.att.ne.jp/red/akihiro/emea/215899en_ptc.pdf. (accessed October 18, 2018).
12. Food and Drug Administration (FDA) (2016) Non-Inferiorty Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. Available at: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM202140.pdf>. (accessed November 20, 2018).
13. Neumann F., Sousa-Uva M., Ahlsson A. [et al.]. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2018; 00: 13-18. DOI:10.1093/eurheartj/ehy394.

УДК 616.126.424

© Коллектив авторов. 2019

Н.А. Трофимов¹, А.П. Медведев², В.Е. Бабокин³, И.П. Ефимова¹,
В.А. Кичигин¹, А.В. Никольский², А.В. Иванов⁴, В.В. Плечев³, В.Ш. Ишметов³

ИЗМЕНЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОСЛЕ ПРОЦЕДУРЫ РАРН У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА, ОСЛОЖНЕННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

¹БУ «Республиканский кардиологический диспансер»

Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, г. Нижний Новгород

³ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

*⁴БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы»
Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары*

Цель исследования – проанализировать эффективность циркулярной симпатической денервации легочного ствола и устьев легочных артерий у пациентов с дисфункцией митрального клапана, осложненной фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией, а также выявить влияние на изменение качества жизни данной категории больных. Проанализированы результаты хирургического лечения 202 пациентов с митральным пороком, сопутствующей фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией (более 40 мм рт. ст.). Оперативное лечение у этих больных заключалось в хирургической коррекции порока митрального клапана – протезирование или реконструкция нативного клапана – 1-я группа пациентов (n-62). Хирургическая коррекция фибрилляции предсердий и легочной гипертензии у этой группы больных не проводилась. Пациентам 2-й группы (n-89) также была выполнена коррекция митрального порока с последующей биатриальной радиочастотной абляцией по схеме Maze IV с применением биполярного аблятора Atri Cure под контролем трансмуральности. Пациентам 3-й группы (n-51) выполнены комплексное вмешательство в виде ликвидации порока митрального клапана, процедуры Maze IV и циркулярная денервация легочного ствола и устьев легочных артерий (Pulmonary Artery Denervation – PADN).

Таким образом, PADN является эффективным и безопасным методом хирургического лечения высокой вторичной легочной гипертензии. Она способствует обратному ремоделированию полостей сердца, в частности левого предсердия (p=0,01), нормализации легочной гипертензии и уменьшению сердечной недостаточности (p = 0,023).

Комплексное хирургическое лечение пациентов с митральным пороком, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией позволяет значительно улучшить результаты процедуры Maze IV за счет восстановления и создания синусового ритма уже через 3 месяца после операции (p = 0,008).

Ключевые слова: вторичная легочная гипертензия, абляция легочного ствола, денервация ганглионарных сплетений, митральный порок, фибрилляция предсердий.

N.A. Trofimov, A.P. Medvedev, V.E. Babokin, I.P. Efimova,
V.A. Kichigin, A.V. Nikol'sky, A.V. Ivanov, V.V. Plechev, V.Sh. Ishmetov

**QUALITY OF LIFE CHANGES AFTER PAND PROCEDURE
IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PATHOLOGY COMPLICATED
BY ATRIAL FIBRILLATION AND HIGH PULMONARY HYPERTENSION**

The study aimed to analyze the effectiveness of circular sympathetic denervation of pulmonary trunk and arteries mouths in patients with mitral valve dysfunction, complicated by atrial fibrillation and high pulmonary hypertension, as well as to reveal the influence on the change of quality of life of these patients. We have analyzed the results of surgical treatment of 202 patients with mitral defect accompanied by atrial fibrillation and high pulmonary hypertension (more than 40 mm Hg). Operative treatment in these patients included surgical correction of mitral valve defect – prosthesis or reconstruction of native valve – the first group of patients (n-62). Surgical correction of atrial fibrillation and pulmonary hypertension in this group of patients was not performed. Patients of the second group (n-89) underwent correction of mitral defect with the subsequent biatrial radiofrequency ablation using Maze IV scheme with the application of Atri Cure bipolar ablator under transmural control. A complex intervention including elimination of mitral valve defect, Maze IV procedure and circular denervation of pulmonary trunk and pulmonary arteries mouths (Pulmonary Artery Denervation – PADN) was conducted on the patients of the third group (n-51).

PADN is an effective and safe method of surgical treatment for high secondary pulmonary hypertension. It promotes back remodeling of heart cavities, in particular left atrium (p-0.01), normalization of pulmonary hypertension and reduction of heart failure (p=0.023).

Complex surgical treatment of patients with mitral defect, atrial fibrillation and high pulmonary hypertension significantly improves the results of Maze IV procedure by restoration and creation of sinus rhythm in 3-month's time after surgery (p=0.008).

Key words: secondary pulmonary hypertension, pulmonary trunk ablation, denervation of ganglionated plexuse, mitral defect, atrial fibrillation.

Рост заболеваний сердечно-сосудистой системы в последние десятилетия и увеличение доли дегенеративных поражений клапанного аппарата сердца, на фоне увеличения общей продолжительности жизни населения расцениваются J.L. d'Arcy и соавт. как новая «эпидемия» кардиальная [1].

В то же время, по данным J.M. Takkenberg и соавт., в настоящее время отсутствуют полноценные сведения о распространенности пороков сердца [2]. По результатам европейского исследования «Euro Heart Survey on VHD» дисфункция аортального клапана среди всех приобретенных клапанных пороков встречалась в 44,3% случаев, митрального – в 34,3% случаев (стеноз – 9,5%; недостаточность – в 24,8%); изолированное поражение трикуспидального клапана – в 1,2%; сочетанное поражение клапанов – в 20,2% [3].

В нашей стране ревматизм остается ведущим этиологическим фактором приобретенных пороков, хотя в 2014 году количество дегенеративных повреждений клапанного аппарата составило 46,6%, и в последние годы наблюдается тенденция к увеличению этого показателя [4].

Распространенность поражения митрального клапана в популяции достигает 8%, и естественное течение заболевания сопряжено с появлением различных осложнений, которые требуют индивидуальной тактики лечения в каждом конкретном случае [5]. Основными осложнениями при митральном пороке являются дилатация полостей сердца, формирование нарушений ритма в виде фибрилляции предсердий, нарастание вторичной легочной гипертензии, появление сопутствующей патологии и др. [6, 7].

Фибрилляция предсердий тесно коррелирует с клапанным поражением сердца. Она выявляется у 30-84% больных с приобретенными пороками, значительно ухудшая результаты оперативного лечения и качество жизни пациентов, способствуя прогрессированию сердечной недостаточности, а также увеличивая риски тромбозмболических осложнений и летальность данной категории больных [10-12]. Данная аритмия является наиболее распространенной, достигающей 2% случаев в популяции. За последнее десятилетие она имеет тенденцию к росту [8,9].

Формирование патологических кругов re-entry является патоморфологическим аспектом появления фибрилляции предсердий на фоне естественного течения митрального порока [13,14]. В связи с этим устранение дисфункции митрального клапана является одной из главных задач успешного лечения фибрилляции предсердий [15]. К сожалению, только коррекция митрального порока у больных с исходной фибрилляцией предсердий восстанавливает синусовый ритм лишь у 8,5–20% больных, что требует дополнительной хирургической коррекции [16-18]. Золотым стандартом хирургического лечения фибрилляции предсердий в настоящее время является безопасная и эффективная процедура Maze IV, которая позволяет восстановить стойкий синусовый ритм (Ревешвили А.Ш. и др., 2011; Филатов А. Г., Ковалев А. С., 2012).

Прогрессирование митрального порока способствует увеличению легочной гипертензии, что способствует перегрузке правых отделов сердца, развитию трикуспидальной недостаточности и, в конечном итоге, неблагоприятному исходу заболевания, снижению качества жизни данной категории больных, повышенной летальности [19].

Повышение давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст. по данным ЭХО-КГ принято считать легочной гипертензией [20,21]. Современная классификация легочной гипертензии, предложенная Simonneau G. в 2013 году подразумевает 4 группы легочной гипертензии: легочная гипертензия, ассоциированная с патологией легких; хроническая гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца; тромбозмболическая и идиопатическая гипертензии [22].

Легочная гипертензия высокой степени у пациентов с клапанными пороками сердца снижает эффективность хирургического вмешательства, препятствует ремоделированию камер сердца, а также повышает риск рецидива фибрилляции предсердий после процедуры

Maze IV [23]. Патоморфологические аспекты высокой вторичной легочной гипертензии обусловлены морфологическими изменениями сосудистой стенки артерий и артериол, а также изменением функционирования вазодилататоров и вазоконстрикторов [24-26].

Первые работы о наличии в адвентиции легочного ствола и легочных артерий симпатических нервных волокон были опубликованы в 1962 году группой авторов под руководством Osorio J. Также было доказано влияние симпатических ганглиев на спазм легочных артериол и увеличение легочной гипертензии [27]. В последствии другие авторы в своих работах также подтвердили эти данные (B.G. Baylen, Juratsch C.E. et. al.) [28, 29].

Медикаментозное лечение легочной гипертензии в настоящее время остается не достаточно эффективным и подразумевает прием дорогостоящих лекарственных препаратов [30].

Методика хирургической коррекции высокой легочной гипертензии впервые в 2013 году была предложена группой авторов под руководством S.L. Chen. Операция заключалась в эндоваскулярной катетерной абляции легочных артерий и, по мнению авторов, позволила значительно снизить легочную гипертензию [31]. О необходимости дополнительной коррекции высокой легочной гипертензии свидетельствуют работы S. Briongos Figueo и соавт., в которых доказано, что исходная высокая легочная гипертензия тесно коррелирует с высокой степенью легочной гипертензии даже после хирургического лечения митрального порока (отношение шансов 1,761; $p = 0,03$) [32].

В последние годы появилась новаторская работа по хирургической коррекции высокой легочной гипертензии, проведенная в условиях искусственного кровообращения одновременно с оперативным лечением порока митрального клапана, заключающаяся в радиочастотной абляции легочного ствола и устьев легочных артерий в области передней стенки с использованием монополярного электрода [33]. Также существует методика циркулярной денервации легочных артерий с использованием биполярного зажима-деструктора [34]. Несмотря на представленные в литературе работы, проблема хирургической коррекции высокой вторичной легочной гипертензии является актуальной, так как нет общепринятого подхода к лечению данной патологии, в связи с этим необходимы дальнейшее исследование данной проблемы и поиск оптимального метода оперативного лечения пациентов данной категории.

Цель исследования – провести анализ эффективности циркулярной радиочастотной симпатической денервации легочного ствола и устьев легочных артерий (Pulmonary Artery Denervation – PADN) у пациентов с пороками митрального клапана, осложненными фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией, а также выявить влияние на изменение качества жизни данной категории больных.

Материал и методы

Проведен анализ результатов хирургического лечения 202 больных с пороками митрального клапана, сопутствующей фибрилляцией предсердий и высокой вторичной легочной гипертензией (более 40 мм рт. ст.). Хирургическое вмешательство у этих больных заключалось в оперативной коррекции митрального порока – протезирование или пластика клапана – первая группа пациентов (n=62), хирургическая коррекция нарушений ритма и легочной гипертензии у этих больных не проводилась. Пациентам второй группы (n=89) также проведена коррекция митрального порока и в связи с нарушениями ритма вы-

полнена процедура Maze IV с использованием биполярного аблятора Atri Cure. У пациентов третьей группы (n=51) применен комплексный подход в виде коррекции митрального порока и биатриальной процедуры Maze IV, а также проведена циркулярная процедура PADN.

Критериями включения пациентов в группы исследования явились: наличие митрального порока, сопутствующая фибрилляция предсердий и высокая вторичная легочная гипертензия более 40 мм рт. ст. Критериями исключения считали гемодинамически значимые поражения коронарных артерий и тромбоэмболию легочных артерий в анамнезе. Все пациенты 3-х групп в обязательном порядке до операции были проинформированы о предстоящей процедуре PADN, ими подписаны информированные добровольные согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией, согласно принципам клинической практики (Good Clinical Practice – GCP).

Исследуемые пациенты были сопоставимы по основным клинико-демографическим значениям (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика больных всех групп исследования до операции (n = 202)

Показатели	Группы пациентов			Оценка вероятности ошибки			
	1-я (n=62)	2-я (n=89)	3-я (n= 51)	P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)	
Пол	0,31±0,46	0,31±0,47	0,45±0,5	0,916	0,116	0,108	
Возраст, лет	56,3±8,04	55,81±8,3	59,4±5,2	0,74	0,017	0,005	
Нозология	Хр. ИБС	0,82±0,27	0,85±0,29	0,76±0,4	0,843	0,073	0,072
	Инфекционный эндокардит	0,08±0,27	0,09±0,29	0,2±0,4	0,843	0,073	0,072
	Синдром соединительно-тканной дисплазии	0,1±0,27	0,06±0,29	0,04±0,4	0,345	0,235	0,657
Вид фибрилляции предсердий	Длительно перистирующая	0,77±0,42	0,84±0,37	0,86±0,3	0,29	0,232	0,751
	Перистирующая	0,08±0,27	0,02±0,15	0,08±0,27	0,096	0,966	0,117
	Пароксизмальная	0,15±0,36	0,13±0,34	0,06±0,24	0,858	0,141	0,164
Стаж аритмии, лет	2,68±2,16	2,74±1,74	2,63±1,37	0,841	0,887	0,688	
Трепетание предсердий	0,1±0,3	0,2±0,4	0,14±0,35	0,082	0,506	0,337	
Атеросклероз брахиоцефальных сосудов	0,27±0,45	0,17±0,38	0,18±0,39	0,12	0,223	0,905	
ОНМК в анамнезе	0,1±0,3	0,08±0,27	0,08±0,27	0,698	0,735	0,996	
EUROSCORE	4,58±1,82	4,65±1,87	5,71±2,27	0,817	0,004	0,004	
Время искусственного кровообращения, мин	119,5±49,5	140,2±41,2	114,1±33,4	0,006	0,511	<0,001	
Время пережатия аорты, мин	90,4±32,45	110,7±29,9	85,2±26,6	<0,001	0,359	<0,001	
Трикуспидальная недостаточность	1,84±0,91	2,18±0,81	1,94±0,81	0,016	0,533	0,095	
ХСН по NYHA	3,27±0,45	3,27±0,47	3,43±0,5	0,953	0,082	0,058	
КДР ЛЖ, см	5,71±0,77	5,59±0,55	5,84±0,6	0,245	0,349	0,014	
КСР ЛЖ, см	4,23±0,69	3,92±0,52	4,25±0,54	0,002	0,925	<0,001	
КДО ЛЖ, см	164,85±52,44	154,99±36,59	171,47±41,33	0,176	0,465	0,016	
КСО ЛЖ, см	83,21±32,4	68,45±22,5	82,5±25,3	0,001	0,902	<0,001	
ФВ ЛЖ, %	49,94±9,21	56,36±5,1	52,45±4,7	<0,001	0,08	<0,001	
КСР ПЖ, см	3,4±0,27	3,46±0,3	3,63±0,33	0,182	<0,001	0,003	
КСР ЛП, см	5,2±0,54	5,42±0,67	5,48±0,35	0,034	0,002	0,600	
КСР ПП, см	5,3±0,47	5,56±0,57	5,71±0,41	0,004	<0,001	0,095	
ЛГ, мм рт. ст.	46,11±4,23	46,87±6,78	50,1±8,7	0,44	0,002	0,018	

Исходные клинико-инструментальные показатели характеризуют 3-ю группу как более тяжелую по возрастному составу, шкале EUROSCORE, фракции изгнания левого желудочка, дилатации правых отделов сердца и левого желудочка, а также по степени легочной гипертензии.

Процедура PADN проводилась циркулярно при помощи биполярного радиочастотного зажима-деструктора фирмы Atri Cure. В условиях параллельного искусственного кровообращения после мобилизации легочного бифуркации наносили 2 циркулярные линии на легочной ствол, каждая линия включала по 3 аппликации (рис. 1).



Рис. 1. Абляция легочного ствола

В дальнейшем выделяли устья правой и левой легочных артерий и наносили аналогичные абляционные линии. Мобилизацию правой легочной артерии проводили из подаортального доступа, справа от аорты, в области поперечного синуса сердца (рис. 2).

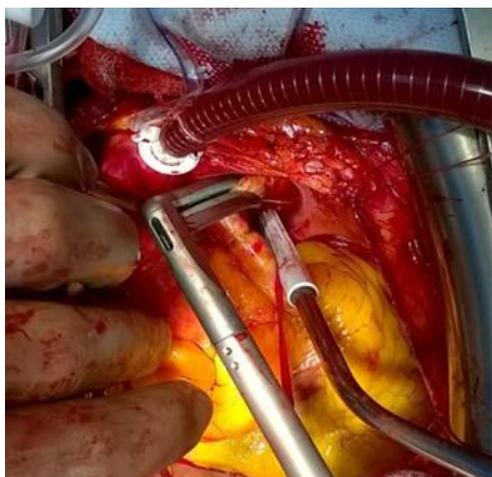
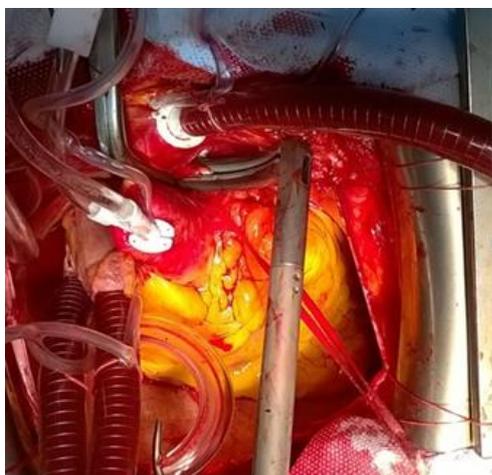


Рис. 2. Абляция устья правой и левой легочных артерий

Среднее время выполнения процедуры PADN составило $5,5 \pm 1,5$ мин. После этого выполняли кардиopleгию в корень аорты и после наложения зажима на аорту выполняли основной этап хирургического вмешательства – коррекцию порока митрального клапана и биатриальную процедуру MazeIV. Среднее время искусственного кровообращения составило

$114,1 \pm 33,44$ минуты, время пережатия аорты – $85,2 \pm 26,64$ мин.

Конечный вид циркулярной денервации представлен 6-ю линиями абляции, по 2 в дистальной части ствола легочной артерии и по 2 на устье правой и левой легочных артерий (рис. 3).

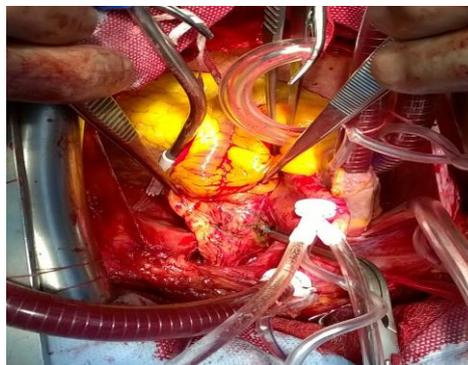


Рис. 3. Абляционные линии на легочном стволе и устьях легочных артерий

Пребывание пациентов в реанимационном отделении составило $2,4 \pm 3,1$ дня. Послеоперационное ведение больных третьей группы не отличалось от пациентов первой и второй групп. Динамику ЭХО-КГ-показателей контролировали по результатам трансторакального ЭХО-КГ через 3, 6, 12, 24 месяца после хирургического вмешательства.

Статистический анализ результатов исследования проводился на персональном компьютере с использованием программ Excel и Statistica 10.0. Данные, полученные в ходе исследования, представлены среднеарифметическими значениями и стандартной ошибкой ($M \pm SE$). При межгрупповом анализе статистическую достоверность количественных параметров определяли при помощи критерия Манна–Уитни. Для сравнения абсолютных значений между двумя группами использовали критерий хи-квадрат (χ^2), в менее пяти случаев наблюдений расчет велся с использованием двустороннего критерия Фишера. Вероятную ошибку в ходе анализа определяли как p и считали достоверной при значении $p < 0,05$.

Результаты

Летальность составила по 1 пациенту из каждой группы и была обусловлена прогрессирующей острой сердечной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде. Осложнений, связанных с денервацией легочных артерий, не наблюдалось. В послеоперационном периоде у всех больных наблюдалась положительная динамика эхокардиографических показателей (табл. 2).

Динамика ЭХО-КГ демонстрирует значительное обратное ремоделирование полостей

сердца, снижение легочной гипертензии, увеличение сократительной функции левого желудочка, восстановление и сохранность синусового ритма преимущественно в 3-й группе, в которой выполнено комплексное оперативное вме-

шательство. При исходно значительно худших значениях в 3-й группе достигнуто улучшение показателей, сопоставимых с результатами групп контроля, где ЭХО-КГ-показатели и возраст пациентов исходно значимо отличались.

Таблица 2

Эхокардиографические показатели, исходные данные и через 24 месяца после хирургического лечения

Показатели		Группы пациентов			Оценка вероятности ошибки		
		1-я (n=62)	2-я (n=89)	3-я (n=51)	1-2	1-3	2-3
Трикуспидальная недостаточность	Исходно	1,84±0,91	2,18±0,81	1,94±0,81	0,016	0,533	0,095
	Через 24 месяца	1,33±0,47	1,17±0,46	0,12±0,33	0,044	<0,001	<0,001
ХСН по NYHA	Исходно	3,27±0,45	3,27±0,47	3,43±0,5	0,953	0,082	0,058
	Через 24 месяца	2,69±0,5	2,36±0,48	2,18±0,39	<0,001	<0,001	0,023
КДР, см	Исходно	5,71±0,77	5,59±0,55	5,84±0,6	0,245	0,349	0,014
	Через 24 месяца	5,37±0,77	4,89±0,53	4,88±0,49	<0,001	<0,001	0,896
КСР, см	Исходно	4,23±0,69	3,92±0,52	4,25±0,54	0,002	0,925	<0,001
	Через 24 месяца	3,89±0,69	3,39±0,51	3,35±0,37	<0,001	<0,001	0,625
КДО, см	Исходно	164,85±52,44	154,99±36,59	171,47±41,33	0,176	0,465	0,016
	Через 24 месяца	143,19±46,98	114,28±30,29	113,34±27,5	<0,001	<0,001	0,858
КСО, см	Исходно	83,21±32,43	68,45±22,52	82,52±25,26	0,001	0,902	<0,001
	Через 24 месяца	68,51±28,63	47,83±16,54	46,75±12,6	<0,001	<0,001	0,691
ФВ, %	Исходно	49,94±9,21	56,36±5,1	52,45±4,7	<0,001	0,08	<0,001
	Через 24 месяца	52,95±8,05	58,72±5,88	58,89±3,55	<0,001	<0,001	0,857
ПЖ, см	Исходно	3,4±0,27	3,46±0,3	3,63±0,33	0,182	<0,001	0,003
	Через 24 месяца	3,23±0,24	3,03±0,26	2,96±0,22	<0,001	<0,001	0,156
ЛП, см	Исходно	5,2±0,54	5,42±0,67	5,48±0,35	0,034	0,002	0,600
	Через 24 месяца	4,87±0,5	4,27±0,34	4,11±0,33	<0,001	<0,001	0,010
ПП, см	Исходно	5,3±0,47	5,56±0,57	5,71±0,41	0,004	<0,001	0,095
	Через 24 месяца	5,2±0,39	4,82±0,56	4,66±0,34	<0,001	<0,001	0,073
ЛГ, мм рт. ст.	Исходно	46,11±4,23	46,87±6,78	50,02±8,67	0,44	0,002	0,018
	Через 24 месяца	32,1±3,48	27,65±6,35	29,88±31,3	<0,001	0,583	0,519
Ритм - фибрилляция предсердий	Исходно	1±0	1±0	1±0	<0,001	<0,001	<0,001
	Через 24 месяца	0,95±0,22	0,34±0,48	0,16±0,37	<0,001	<0,001	0,022

Блокирование симпатических ганглиев в легочных артериях после процедуры PADN приводит к расслаблению гладкомышечных волокон в стенке сосудов и дилатации артерий и артериол, значительно увеличивая при этом емкость сосудистого русла малого круга кровообращения, что тем самым снижает легочную гипертензию после операции.

В ходе исследовательской работы проведен анализ изменения качества жизни пациентов каждой группы. Исходные значения качества жизни, согласно опроснику SF 36 не отличались между группами исследования (рис. 4).

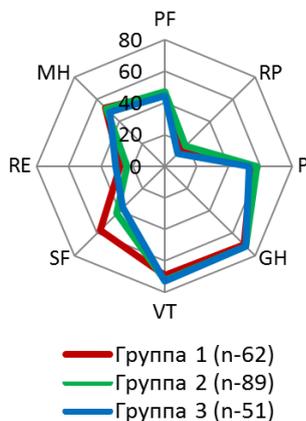


Рис. 4. Исходные значения качества жизни в исследуемых группах согласно опроснику SF 36

При оценке изменения качества жизни согласно опроснику SF 36 через 6 месяцев не найдено значительных отличий между группами исследования (рис. 5).

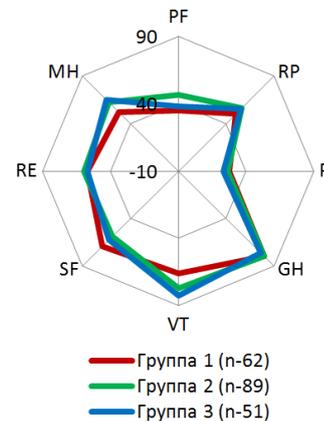


Рис. 5. Изменения качества жизни больных исследуемых групп через 6 месяцев согласно опроснику SF-36

При анализе результатов опросника SF 36 через 12 месяцев обнаружены значительные положительные изменения в 3-й группе по сравнению с 1- и 2-й группами (рис. 6).

Качество жизни больных через 24 месяца значительно отличалось в группе комплексного лечения по всем основным показателям согласно опроснику SF-36 (рис. 7).

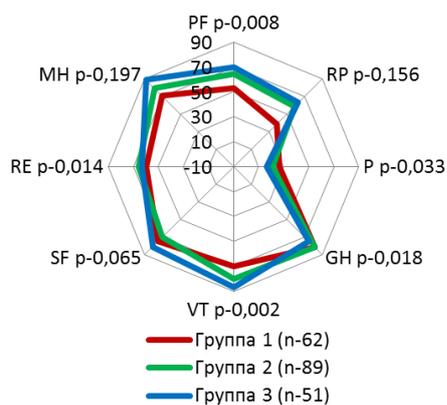


Рис. 6. Изменения качества жизни больных исследуемых групп через 12 месяцев согласно опроснику SF-36

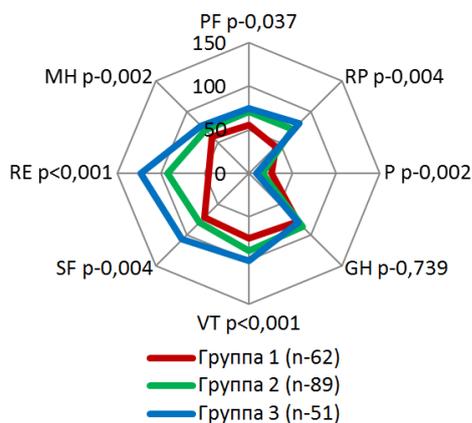


Рис. 7. Изменения качества жизни больных исследуемых групп через 24 месяца согласно опроснику SF-36

Динамика показателей качества жизни, согласно опроснику SF-36 демонстрирует лучшие результаты в 3-й группе, в которой одновременно с коррекцией клапанной патологии и нарушений ритма выполнена хирургическая коррекция высокой легочной гипертензии путем выполнения циркулярной процедуры Maze IV.

С целью многостороннего анализа изменения качества жизни исследуемых пациентов был использован дополнительный Миннесотский опросник. Результаты, представленные на рис. 8, демонстрируют значительное улучшение качества жизни исследуемых уже через 3 месяца после оперативного вмешательства ($p < 0,001$), что подтверждает необходимость комплексного лечения данной категории больных.

При анализе качества жизни больных с использованием Миннесотского опросника выделено значение, соответствующее 84 баллам (по 4 балла в каждом из 21 вопроса), которое было принято за целевое значение для определения динамики достижения в каждой группе (рис. 9).

Данные, представленные на рис. 9, демонстрируют лучшие результаты достижения

целевого значения качества жизни больных 3-й группы. Все пациенты имели целевые показатели уже через 6 месяцев, в то время как во 2-й группе этого значения достигли 85,3%, в 1-й группе – 40,7%. Также необходимо отметить, что значительные различия качества жизни больных сохранялись в течение всего времени наблюдения, до 24 месяцев, хотя исходно качество жизни пациентов не отличалось.

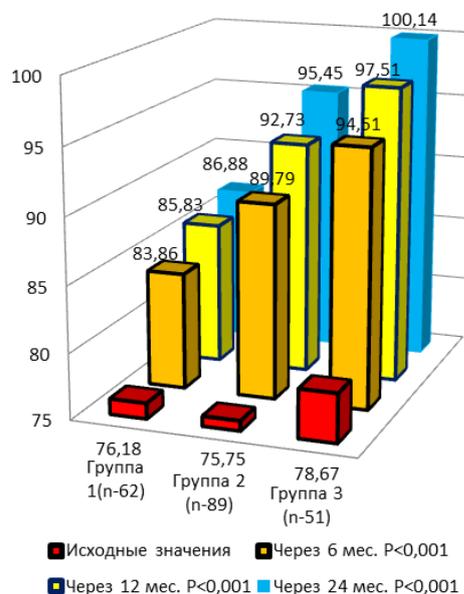


Рис. 8. Изменения качества жизни исследуемых согласно Миннесотскому опроснику

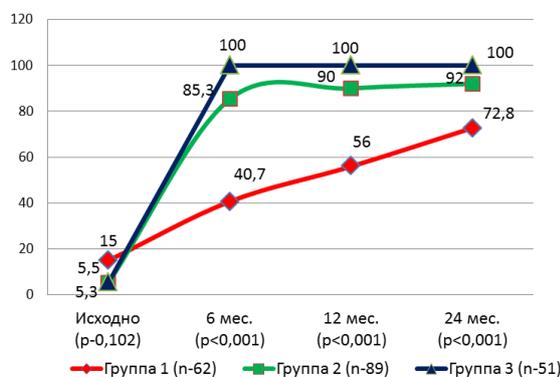


Рис. 9. Динамика достижений целевых значений качества жизни больных (Миннесотский опросник) в группах исследования

Обсуждение и заключение

Проведенная научно-исследовательская работа демонстрирует детальный анализ комплексного подхода к одномоментной хирургической коррекции митрального порока, фибрилляции предсердий и вторичной легочной гипертензии посредством выполнения процедуры PADN (3-я группа). Группы контроля были сопоставимы по основным клинико-инструментальным показателям, им также выполнялась операция по поводу порока митрального клапана (1-я группа) и одномоментная коррекция дисфункции митрального клапана с фибрилляцией предсердий (2-я группа),

но в этих группах не проводилось специфического лечения вторичной легочной гипертензии. Несмотря на небольшое количество исследуемых пациентов и отсутствия данных по отдаленным результатам после оперативного вмешательства, представленные в ходе работы результаты демонстрируют лучшие показатели в 3-й группе исследования по сравнению с контрольными группами. В 3-й группе после проведенных манипуляции наблюдались снижение легочной гипертензии, обратного ремоделирования полостей сердца, увеличение сократительной способности миокарда, восстановление и сохранность синусового ритма и улучшение качества жизни. Снижение уровня легочной гипертензии в 3-й группе обусловлено не только коррекцией митрального порока, но и циркулярной процедурой PADN, что способствует вазодилатации мелких артерий и артериол с последующим увеличением емкости сосудистого русла малого круга кровообращения. Предложенная циркулярная денервация легочных артерий проста в техническом исполнении, практически не увеличивает время операции, не влияет на продолжительность ишемии миокарда, и в ходе исследования она показала себя абсолютно безопасной.

Результатом проведенной исследовательской работы является демонстрация эффективности безопасности и практической значимости предложенной методики. К тому же для одномоментного выполнения циркулярной процедуры PADN и хирургической

коррекции фибрилляции предсердий используется один и тот же радиочастотный зажим-деструктор (AtriCure). Применение биполярного зажима позволяет осуществить радиочастотное воздействие по всей окружности легочных сосудов, что однозначно имеет большую эффективность по сравнению с изолированной денервацией только передней стенки легочного ствола и устьев легочных артерий.

На основании представленных данных, полученных в ходе научно-исследовательской работы, можно сделать следующие выводы:

1. Циркулярная процедура PADN является эффективным методом хирургической коррекции высокой вторичной легочной гипертензии. Она безопасна, способствует обратному ремоделированию полостей сердца, нормализации легочной гипертензии и уменьшению сердечной недостаточности ($p = 0,023$).

2. Комплексный подход в хирургическом лечении пациентов с митральным пороком, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией позволяет значительно улучшить качество жизни больных по сравнению с пациентами без коррекции гипертензии малого круга кровообращения

3. Необходимо продолжить дальнейшую исследовательскую работу хирургического лечения легочной гипертензии с вовлечением большего числа пациентов и анализом отдаленных результатов, а также использованием данного метода у больных с неклапанными причинами легочной гипертензии.

Сведения об авторах статьи:

Трофимов Николай Александрович – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург БУ Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29 А. Тел.: 8(8352)56-10-03. E-mail: nikolai.trofimov@mail.ru.

Медведев Александр Павлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209. Тел.: 8(831)417-77-90.

Бабочкин Вадим Егорович – д.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел.: 8(347) 273 82 26. E-mail: babokin@bk.ru.

Ефимова Ирина Петровна – д.м.н., главный врач БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29 А. Тел.: 8(8352)56-10-03.

Кичигин Вадим Александрович – к.м.н., врач-терапевт БУ «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29 А. Тел.: 8(8352)56-10-03.

Никольский Александр Викторович – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, ул. Ванеева, 209. Тел.: 8(831)417-77-90.

Иванов Антон Викторович – д.м.н., врач-патологоанатом БУ «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Минздрава Чувашской Республики. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Пирогова, 24. Тел.: 8(8352) 45-33-29. E-mail: rbsme-sudmed@med.car.ru.

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

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, зав. отделением сердечно-сосудистой и рентгенохирургии Клиники БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ishv75@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldberg S.H., Elmariah S., Miller M. Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – №13. – P. 1205-1213.
2. Statins for progression of aortic valve stenosis and the best evidence for making decisions in health care / Thiago L. and others // Sao Paulo Med J. 2011. – Vol. 129(1). – P. 41-50.
3. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / Lungu B. and others // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1231-1243.

4. Резник, Е.В. Алгоритмы ведения пациентов с клапанными пороками сердца. Ч. 1/ Е.В.Резник [и др.] //Справочник поликлинического врача// 2018. – №5. – С.61-68.
5. Трофимов, Н.А. Денервация легочного ствола и устьев легочных артерий у пациентов с хирургической коррекцией патологии митрального клапана на фоне высокой легочной гипертензии / Н.А. Трофимов [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2017. – Т.45, №3. – С.192-199. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-3-192-199.
6. Трофимов, Н.А. Эффективность оперативного лечения митральной недостаточности с фибрилляцией предсердий неиншемической этиологии / Н.А. Трофимов [и др.]// Медицинский альманах. – 2014. – №5. –Т.35. – С.165-169.
7. Шипулин, В.М. Морфофункциональная характеристика миокарда у пациентов с постинфарктным ремоделированием как возможная причина неблагоприятных результатов оперативного лечения/ В.М. Шипулин [и др.] //Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 5. – С. 37-41.
8. Сулимов, В.А. Перспективы лечения пациентов с фибрилляцией предсердий/ В.А. Сулимов, А.С. Лишута // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2011. – № 7 (3). – С. 323-333.
9. Трофимов, Н.А. Улучшение результатов хирургической коррекции сложных нарушений ритма и профилактика их рецидива у кардиохирургических пациентов/ Н.А. Трофимов [и др.]// Альманах клинической медицины. – 2015. – Т. 38. – С. 74-80.
10. Jun Seok Kim, Song Am Lee, Jae Bum Park [et al.] Preoperative risk factor analysis of postoperative stroke after Cox-maze procedure with mitral valve repair/BMC Cardiovascular Disorders 2014, 1471-2261/14/116.
11. Бокерия Л.А. Лечение фибрилляции предсердий. Ч. 2. Сегодняшние реалии и завтрашние перспективы / Л.А. Бокерия, Л.Д. Шенгелия //Анналы аритмологии. – 2014. – Т. 11, № 2. – С.76-86.
12. Тер-Акопян, А.В. Опыт эндоваскулярной имплантации устройства WATCHMAN у больных с фибрилляцией предсердий/ А.В. Тер-Акопян [и др.]// Кардиология. – 2015. – Т.55, №9. – С. 22-24.
13. Богачев-Прокофьев А.В. Оценка частоты возникновения фибрилляции предсердий у больных с пороками митрального клапана и атриомегалией/ А.В. Богачев-Прокофьев [и др.]// Анналы аритмологии. – 2017. – Т. 14, № 2. – С. 73-80.
14. Бабокин, В.Е. Радиочастотные метки в хирургическом лечении больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка и желудочковыми тахикардиями/ В.Е. Бабокин [и др.]// Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – № 5. – С. 23-28.
15. Мамчур, С.Е. Эффективность и безопасность радиочастотной абляции медленных путей атриовентрикулярного проведения в орошаемом режиме с использованием нефлюороскопического навигационного картирования/ С.Е. Мамчур [и др.]// Вестник аритмологии. – 2012. – Т. 69. – С. 28-31.
16. Kirchhof, P. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europe/P. Kirchhof [et al.]// 2016. – 18 (11). – P. 1609-78.
17. Васковский В.А. Возможности и перспективы хирургического лечения фибрилляции предсердий/ В.А. Васковский, С.Ю. Сергуладзе // Анналы аритмологии. – 2016. – Т. 13, № 2. – С. 64-72.
18. Gillinov A.M. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery / A.M. Gillinov [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – V 372. – № 15. – P. 1399-409.
19. Железнев С.И. Радиочастотная денервация легочной артерии при хирургической коррекции диспластических пороков митрального клапана с высокой легочной гипертензией / С.И. Железнев, Д.П. Демидов, А.В. Афанасьев [и др.]// Российский кардиологический журнал. – 2016. – Т.139, № 11. – С. 70-72 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-70-72>.
20. Hurdman, J. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre/ J.Hurdman [et al.] // Eur Respir J. – 2012. – V.39. – № 4. – P :945-55. doi: 10.1183/09031936.00078411.
21. Богунецкий, А.А. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением: прогностическая роль в определении аритмогенного очага/ А.А. Богунецкий, В.Ю. Усов, В.Е. Бабокин// Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 98-102.
22. Simonneau, G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension/ G. Simonneau [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – P. 62.
23. Трофимов, Н.А. Эффективность процедуры PADN у пациентов с высокой легочной гипертензией на фоне дисфункции митрального клапана, осложненной фибрилляцией предсердий, и влияние на сохранность синусового ритма в послеоперационном периоде / Н.А. Трофимов, А.П. Медведев, В.Е. Бабокин [и др.]// Медицинский алфавит. Кардиология. – 2018. – Т. 37, № 4. – С. 18-24.
24. Rubin, L. J. Primary pulmonary hypertension/ L. J. Rubin// N Engl J Med. – 1997. – V336. – №2. – P:111-7. doi: 10.1056/NEJM199701093360207.
25. Galie, N. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension/ N. Galie [et al.]// Eur Heart J. – 2009. – 30(4). – P: 394-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehp022
26. Hoepfer, M.M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension/ M.M. Hoepfer[et al.]// J Am Coll Cardiol. – 2009. – 54(1 Suppl). – P:85-96. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.008.
27. Osorio, J. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery/ J Osorio, M. Russek//CircRes. – 1962. – №10. – P:664-7.
28. Baylen, B.G. Main pulmonary artery distention: a potential mechanism for acute pulmonary hypertension in the human newborn infant/ B.G. Baylen [et al.] // J Pediatr. – 1980. – V.96. – №3 Pt 2. – P:540-4.
29. Juratsch, C.E. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature/ C.E. Juratsch [et al.]// Chest. – 1980. – V.77. – № 4. – P:525-30.
30. Guazzi, M. Treatment for pulmonary hypertension of left heart disease/ M. Guazzi [et al.] //Curr Treat Options Cardiovasc. – 2012. – № 14. – P:319-327.
31. Chen, SL Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension)/ SL Chen [et al.]// J Am Coll Cardiol. – 2013. – V62. – №12. – P:1092-100. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
32. Briongos Figuero, S Predictors of persistent pulmonary hypertension after mitral valve replacement/ S Briongos Figuero [et al.] // Heart Vessels. – 2016. – V31. – №7. – P:1091-9. doi: 10.1007/s00380-015-0700-2.
33. Богачев-Прокофьев А.В. Абляция ганглионарных сплетений легочной артерии при хирургическом лечении пороков митрального клапана у пациентов с высокой легочной гипертензией/А.В. Богачев-Прокофьев [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т.19, № 4. – С. 19-25. doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-19-25>.
34. Трофимов Н.А., Медведев А.П., Драгунов А.Г. [и др.]. Способ хирургического лечения вторичной легочной гипертензии у пациентов с хирургической коррекцией патологии митрального клапана / Н.А. Трофимов, А.П. Медведев, А.Г. Драгунов // Медицинский альманах. – 2017. – № 3 (48). – С. 33-37.

REFERENCES

1. Goldbarg S.H., Elmariah S., Miller M. Fuster V. Insights Into Degenerative Aortic Valve Disease // J Am Coll Cardiol. – 2007. – Vol. 50. – № 13. – P. 1205-1213.
2. Statins for progression of aortic valve stenosis and the best evidence for making decisions in health care / Thiago L. and others // Sao Paulo Med J. 2011. – Vol. 129(1). – P. 41-50.
3. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease / Lungu B. and others // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1231-1243.

4. Reznik, E.V. Algoritmy vedeniya pacientov s klapannymi porokami serdca: chast' I / E.V.Reznik [i dr.] //Spravochnik poliklinicheskogo vracha// 2018. – № 5. – С.61-68.[In Russ].
5. Trofimov, N.A. Denervaciya legochnogo stvola i ust'ev legochnyh arterij u pacientov s hirurgicheskoj korekciej patologii mitral'nogo klapana na fone vysokoj legochnoj gipertenzii / N.A. Trofimov [i dr.] // Al'manah klinicheskoy mediciny. – 2017. – № 3. – Т.45. – С.192-199. DOI:10.18786/2072-0505-2017-45-3-192-199. [In Russ].
6. Trofimov, N.A. Effektivnost' operativnogo lecheniya mitral'noj nedostatochnosti, s fibrillyaciej predserdij neishemicheskoy etiologii. / N.A. Trofimov [i dr.]// Medicinskij al'manah. – 2014. – № 5. –Т.35. – С.165-169. [In Russ].
7. SHipulin, V.M. Morfofunkcional'naya harakteristika miokarda pacientov s postinfarktym remodelirovaniem kak vozmozhnaya prichina neblagopriyatnyh rezul'tatov operativnogo lecheniya/ V.M. SHipulin [i dr.] //Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2009. – № 5. – С. 37-41. [In Russ].
8. Sulimov, V. A. Perspektivy lecheniya pacientov s fibrillyaciej predserdij/ V.A. Sulimov, A.S. Lishuta // Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. – 2011. – №7 (3). – С. 323-333. [In Russ].
9. Trofimov, N.A. Uluchshenie rezul'tatov hirurgicheskoj korekcii slozhnyh narushenij ritma i profilaktika ih recidiva u kardiohirurgicheskijh pacientov/ N.A. Trofimov [i dr.]// Al'manah klinicheskoy mediciny. – 2015. – Т. 38. – С. 74-80. [In Russ].
10. Jun Seok Kim, Song Am Lee, Jae Bum Park [et al.] Preoperative risk factor analysis of postoperative stroke after Cox-maze procedure with mitral valve repair/BMC Cardiovascular Disorders 2014, 1471-2261/14/116.
11. Bokeriya L.A. Lechenie fibrillyacii predserdij. CHast' II. Segodnyashnie realii i zavtrashnie perspektivy / L.A. Bokeriya, L.D. SHengeliya //Annaly aritmologii. – 2014. – Т. 11. – № 2. – С.76-86. [In Russ].
12. Ter-Akopyan, A.V. Opyt endovaskulyarnoj implantacii ustrojstva WATCHMAN u bol'nyh s fibrillyaciej predserdij/ A.V. Ter-Akopyan [i dr.]// Kardiologiya. – 2015. – № 9. – Т.55. – С. 22-24. [In Russ].
13. Bogachev-Prokof'ev A.V. Ocenka chastoty voznikoveniya fibrillyacii predserdij u bol'nyh s porokami mitral'nogo klapana i atriomegaliej/ A.V. Bogachev-Prokof'ev [i dr.]// Annaly aritmologii. – 2017. – Т. 14. – № 2. – С. 73-80. [In Russ].
14. Babokin, V.E. Radiochastotnye metki v hirurgicheskom lechenii bol'nyh s postinfarktnoj anevrizmnoj levogo zheludochka i zheludochkovymi tahikardiymi/ V.E. Babokin [i dr.]// Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2011. – № 5. – С. 23-28. [In Russ].
15. Mamchur, S.E. Effektivnost' i bezopasnost' radiochastotnoj ablacii medlennyh putej atrioventrikulyarnogo provedeniya v oroshaemom rezhime s ispol'zovaniem neflyuoroskopicheskogo navigacionnogo kartirovaniya/ S.E. Mamchur [i dr.]// Vestnik aritmologii. – 2012. – Т.69. – С.28-31.
16. Kirchhof, P. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Europace/P. Kirchhof [et al.] // 2016. – 18 (11). – P. 1609-78.
17. Vaskovskij V.A., Serguladze S.YU. Vozmozhnosti i perspektivy hirurgicheskogo lecheniya fibrillyacii predserdij/ V.A. Vaskovskij, S.YU. Serguladze // Annaly aritmologii. – 2016. – Т. 13. – № 2. – С. 64-72. [In Russ].
18. Gillinov A.M. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery / A.M. Gillinov [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – V 372. – № 15. – P. 1399-409.
19. Zheleznev S.I., Demidov D.P., Afanas'ev A.V. [i dr.]. Radiochastotnaya denervaciya legochnoj arterii pri hirurgicheskoj korekcii displasticheskikh porokov mitral'nogo klapana s vysokoj legochnoj gipertenziej / C.I. Zheleznev, D.P. Demidov, A.V. Afanas'ev// Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2016. – № 11. – Т.139. – С. 70-72 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-11-70-72>. [In Russ].
20. Hurdman, J. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre/ J.Hurdman [et al.] // Eur Respir J. – 2012. – V.39. – № 4. – P:945-55. doi: 10.1183/09031936.00078411.
21. Bogunckij, A.A. Magnitno-rezonansnaya tomografiya serdca s kontrastnym usileniem: prognosticheskaya rol' v opredelenii aritmogennogo ochaga/ A.A. Bogunckij, V.YU. Usov, V.E. Babokin// Byulleten' sibirskoj mediciny. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 98-102. [In Russ].
22. Simonneau, G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension/ G. Simonneau [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – P. 62.
23. Trofimov, N.A., Medvedev A.P., Babokin V.E. [i dr.] Effektivnost' procedury PADN u pacientov s vysokoj legochnoj gipertenziej na fone disfunkcii mitral'nogo klapana, oslozhnennoj fibrillyaciej predserdij, i vliyanie na sohrannost' sinusovogo ritma v posleoperacionnom periode / N.A. Trofimov, A.P. Medvedev, V.E. Babokin // Medicinskij alfavit. Kardiologiya. – 2018. – Tom 37. – № 4. – С. 18-24. [In Russ].
24. Rubin, L.J. Primary pulmonary hypertension/ L.J. Rubin// N Engl J Med. – 1997. – V336. – № 2. – P:111-7. doi: 10.1056/NEJM199701093360207.
25. Galiè, N. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension/ N. Galiè[et al.]// Eur Heart J. – 2009. – 30(4). – P: 394-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehp022
26. Hooper, M.M. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension/ M.M. Hooper [et al.]// J Am Coll Cardiol. – 2009. – 54(1 Suppl). – P:85-96. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.008.
27. Osorio, J. Reflex changes on the pulmonary and systemic pressures elicited by stimulation of baroreceptors in the pulmonary artery/ J Osorio, M. Russek//CircRes. – 1962. – №10. – P:664-7.
28. Baylen, B.G. Main pulmonary artery distention: a potential mechanism for acute pulmonary hypertension in the human newborn infant/ B.G. Baylen[et al.] // J Pediatr. – 1980. – V.96. – № 3 Pt 2. – P:540-4.
29. Juratsch, C.E. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature/ C.E. Juratsch [et al.]// Chest. – 1980. – V.77. – № 4. – P:525-30.
30. Guazzi, M. Treatment for pulmonary hypertension of left heart disease/ M. Guazzi [et al.] //Curr Treat Options Cardiovasc. – 2012. – №14. – P:319-327.
31. Chen, SL Pulmonary artery denervation to treat pulmonary arterial hypertension: the single-center, prospective, first-in-man PADN-1 study (first-in-man pulmonary artery denervation for treatment of pulmonary artery hypertension)/ SL Chen [et al.]// J Am Coll Cardiol. – 2013. – V62. – №12. – P:1092-100. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.075.
32. Briongos Figuero, S Predictors of persistent pulmonary hypertension after mitral valve replacement/ S Briongos Figuero [et al.] // Heart Vessels. – 2016. – V31. – №7. – P:1091-9. doi: 10.1007/s00380-015-0700-2.
33. Bogachev-Prokof'ev A.V. Ablaciya ganglionamyh spletenij legochnoj arterii pri hirurgicheskom lechenii porokov mitral'nogo klapana u pacientov s vysokoj legochnoj gipertenziej/A.V. Bogachev-Prokof'ev [i dr.]// Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya. – 2015. – Т.19. – № 4. – С.19-25. doi: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2015-4-19-25>. [In Russ].
34. Trofimov N.A, Medvedev A.P, Dragunov A.G. [i dr.] Sposob hirurgicheskogo lecheniya vtorichnoj legochnoj gipertenzii u pacientov s hirurgicheskoj korekciej patologii mitral'nogo klapana / N.A. Trofimov, A.P. Medvedev, A.G. Dragunov //Medicinskij al'manah. – 2017. – № 3 (48). – С. 33-37. [In Russ].

Т.И. Мустафин¹, В.С. Щекин^{1,2}, А.В. Чижова¹, С.В. Щекин²
**ОСНОВЫ КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
 ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ТИПАХ ИНФАРКТА МИОКАРДА**

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

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

Согласно III универсальному определению инфаркта миокарда в настоящее время рекомендовано выделять пять типов инфаркта миокарда в зависимости от механизма развития заболевания. В данной статье проведен клинико-анатомический анализ 239 случаев различных типов инфаркта миокарда. Оценивали особенности диагностики и частоту развития инфаркта миокарда. Отмечено, что инфаркты миокарда первого и второго типов характерны для лиц пожилого возраста, в то время как четвертый и пятый типы имеют четкую тенденцию к росту преимущественно у лиц мужского пола за счет кардиохирургической активности.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, типы инфаркта миокарда, клинико-патологоанатомический анализ.

T.I. Mustafin, V.S. Shchekin, A.V. Chizhova, S.V. Shchekin
**BASICS OF CLINICAL AND ANATOMICAL ANALYSIS
 AT DIFFERENT TYPES OF MYOCARDIAL INFARCTION**

In accordance with III universal definition of myocardial infarction currently it is recommended to point out five types of myocardial infarction depending on a medical case development mechanism. This article provides clinical and anatomical analysis of 239 cases of different types of myocardial infarction, features of its diagnosis, frequency of development. Authors note that while myocardial infarction of first and second types is more common among senior people, myocardial infarction of fourth and fifth types has a clear increasing tendency among men due to cardiovascular surgical activity.

Key words: myocardial infarction, myocardial infarction types, clinical pathoanatomical analysis.

В настоящее время среди всей соматической патологии человека болезни системы кровообращения (9-й класс, МКБ 10) по частоте опережают новообразования и инфекции. В России по сравнению со странами Евросоюза отмечено многократное превышение показателей смертности от ишемической болезни сердца [1]. При этом удельный вес инфаркта миокарда (ИМ) среди ишемической болезни сердца в 2011 году был равен 11,4%, в Евросоюзе этот показатель составляет 45,5% (Росстат www.gks.ru). Следует признать целесообразным дальнейшее изучение патоморфологии сердца с помощью морфометрических приемов при выделении 5 типов острого инфаркта миокарда [1,4,6,7]. Качественная интерпретация цифровых показателей работы сердца и других органов позволяет более точно судить о характере патологического процесса и выйти к улучшению патологоанатомической диагностики острого инфаркта миокарда

Цель исследования – представить клинико-анатомическую характеристику различных типов инфаркта миокарда для улучшения морфологической диагностики заболевания.

Материал и методы

В основу работы положены результаты клинико-анатомического анализа 239 случаев инфаркта миокарда, завершившихся летальным исходом. По происхождению инфаркты миокарда были распределены на 5 типов с учетом рекомендаций Зайратьянца О.В. и Кактурского Л.В. (2014). Исследования проводились в ЦПАО ГБУЗ РБ ГКБ № 21 с 2016 по 2017 годы.

Возраст пациентов с инфарктом миокарда составил от 42 до 92 лет, мужчин было 130 (54%), женщин – 109 (46%). Одновременно оценивались результаты лабораторно-инструментальных методов исследования, выполненные при жизни пациентов: общий анализ крови, общий анализ мочи, показатели тропонина, миоглобина, КФК, ЛДГ, АСТ, АЛТ. Особое внимание уделялось ЭКГ, эхокардиографии (Эхо-КГ), коронарографии венечных артерий, компьютерной томографии и ультразвуковому исследованию сердца. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, проводилась окраска по Маллори и Ван-Гизону. Цифровые показатели обрабатывались в программе Statistica 6.0.

Результаты

У мужчин инфаркт миокарда чаще развивался в возрасте $64 \pm 3,7$ года, у женщин $75 \pm 7,1$ года (рис. 1).

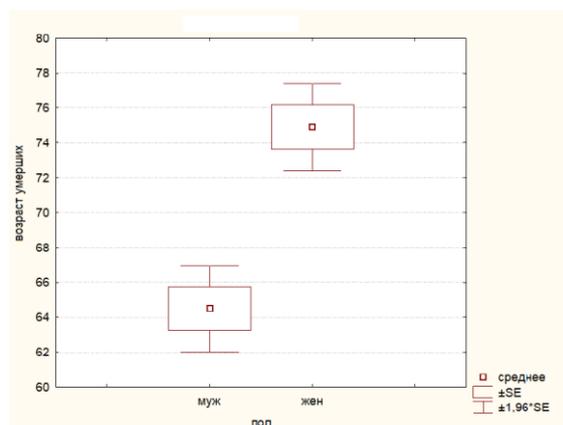


Рис.1. Половозрастной состав обследуемых с ИМ. По оси абсцисс – мужчины и женщины, по оси ординат – возраст обследуемых

Данный рисунок демонстрирует половозрастной состав обследованных с острым инфарктом миокарда. У мужчин острый инфаркт миокарда часто развивался в пожилом, а у женщин – в старческом возрасте (старше 75 лет). В ходе анализа медицинской документации с учетом принадлежности случая к тому или иному типу ИМ выявлено следующее: острый инфаркт миокарда I типа определен в 70 (29,3%), II тип – в 93 (38,9%), IV тип – в 72 (30,1%), V тип – в 4 (1,7%) наблюдениях. В то же время случаи III типа острого инфаркта миокарда не были зарегистрированы, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения случаев отнесения болезни к обозначенному варианту с его последующим морфологическим обоснованием.

Острый инфаркт миокарда I и II типов более характерен для лиц пожилого возраста (рис. 2).

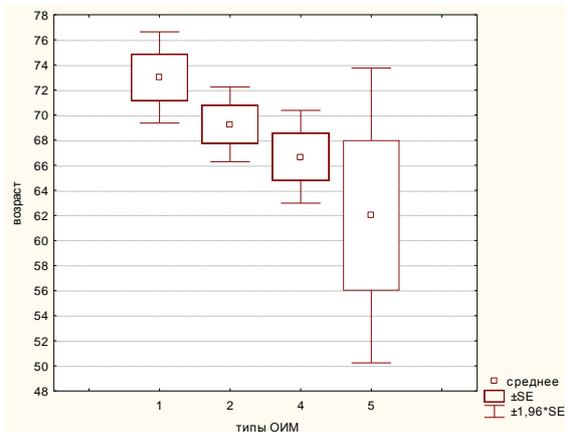


Рис. 2. Характеристика типов острого инфаркта миокарда в зависимости от возраста обследованных. По оси абсцисс – типы острого инфаркта миокарда: 1 – I тип; 2 – II тип; 4 – IV тип; 5 – V тип. По оси ординат – возраст обследуемых

Среди случаев инфаркта миокарда преобладали I, II и IV типы заболевания. Следует заметить, что IV и V типы инфаркта миокарда более часто определялись у лиц трудоспособного возраста. Стеноз просвета левой коронарной артерии наблюдался в 50% случаев (164 обследованных), причем чаще (47%) при II типе острого инфаркта миокарда.

Прижизненная коронароангиография проводилась в 80 (33%) наблюдениях, куда вошли 48 (60%) мужчин и 32 (40%) женщины. Баллонная ангиопластика проведена в 45 (19%) случаях, причем мужчин было 25 (56%), женщин – 20 (44%). Аортокоронарное шунтирование выполнялось в 5 случаях (мужчины – 3, женщины – 2). Стентирование коронарных артерий осуществлялось в 58 (24%) случаях, мужчин было 37 (64%), женщин – 21 (36%).

Обсуждение

Острый инфаркт миокарда I типа обусловлен разрывом, изъязвлением или расслоением нестабильной атеросклеротической бляшки с развитием интракоронарного тромбоза в одной или более коронарных артериях [1]. Важнейшим критерием в диагностике ИМ I типа служит повышение уровня кардиоспецифических биомаркеров (тропонина I, T) на одно значение 99-го перцентиля верхних референсных значений (ПВРЗ) и более. При невозможности определения тропонина лучшей альтернативой является повышение значений креатинфосфокиназы – МВ [1,4,6,7].

ЭКГ-проявления ИМ I типа представлены новыми значительными изменениями сегмента ST – T или новой блокадой левой ножки пучка Гиса, появлением патологического зубца Q. Визуализацию новых очагов нежизнеспособного миокарда или появление новых зон нарушения сократимости обеспечивает эхокардиография [1]. При коронарографии выявляют разрыв атеросклеротической бляшки, ее тромбоз, эрозии и очаги кровоизлияния, что подтверждается исследованиями других авторов [3]. При инфаркте миокарда II типа в анамнезе часто определяют сахарный диабет (26,8%), хроническую сердечную недостаточность (20,5%), ранее перенесенные инфаркт миокарда (40,1%) и инсульт (13,9%) [3]. По нашим данным сопутствующей патологией при инфаркте миокарда II типа явились: гипертоническая болезнь – 210 случаев (88%), сахарный диабет 2 типа – 73 случая (31%), цереброваскулярное заболевание – 26 случаев (11%), нефросклероз – 31 случай (13%), хроническая обструктивная болезнь легких – 28 случаев (12%). В плазме крови выявлено минимальное повышение тропонина. Более того, ИМ II типа преимущественно имеет место в пожилом возрасте с хроническими прогрессирующими заболеваниями. Положительный результат тропонинового теста не дает ответа на вопрос, является ли некроз миокарда ишемическим или же повреждение миокарда имеет иной генез. В этих случаях необходимо исключить вариант не ишемического повреждения миокарда (хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, гипертрофическая кардиомиопатия) [2]. При ИМ II типа на ЭКГ выявляют: депрессию сегмента ST (31,8%), блокаду левой ножки пучка Гиса (11,6%), фибрилляцию предсердий (28,1%). Следовательно, данный вариант ИМ может иметь место как при многососудистом поражении, так и при интактных коронарных артериях [3].

Инфаркт миокарда III типа устанавливаются при недоступном выполнении кардиоспецифических биомаркеров в том случае, когда летальный исход наступил до взятия образцов крови или кровь на тропонин не исследовали. На аутопсии могут быть диагностированы острая коронарная смерть, ИМ I или II типов, а также другие коронарогенные или некоронарогенные некрозы миокарда различного патогенеза [1].

Инфаркт миокарда IV типа А определяют как ассоциированный с чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). При данном типе острого инфаркта миокарда определяется один из следующих признаков: клинические симптомы, предполагающие ишемию миокарда; новые ишемические изменения на ЭКГ или новая блокада левой ножки пучка Гиса; ангиографические признаки процедурных осложнений – нарушение кровотока, эмболия; визуализация нового очага нежизнеспособного миокарда или появление новых зон его нарушенной сократимости на Эхо-КГ.

Инфаркт миокарда IV типа Б предполагает ассоциацию с тромбозом стента в коронарной артерии сердца, выявленным при ангиографии или аутопсии. При этом выявляется повышение уровня кардиоспецифических биомаркеров. Замечено, что при раздувании баллона в ходе ЧКВ часто возникает транзиторная ишемия, которая сопровождается загрудинной ангинозной болью или ST – T изменениями на ЭКГ.

Повышение уровня маркеров может быть интерпретировано как перипроцедурное повреждение миокарда, если тропонин до вмешательства был в норме ($\leq 99\%$ верхней границы нормы), а затем возникло стойкое повышение. У лиц с изначально не повышенными показателями кардиоспецифических биомаркеров (перед процедурой) при последующем повышении их уровня выше 99% верхней границы нормы (после вмешательства) указывает на перипроцедурное повреждение миокарда. У пациентов с нормальным показателем тропонина ($\leq 99\%$ верхней границы нормы), после проведения ЧКВ отмечается повышение уровня тропонина свыше 5 норм в течение 48 часов после процедуры. Оценивают появление следующих признаков длительной ишемии (≥ 20 мин): длительный болевой синдром за грудиной; ишемические изменения сегмента ST; сформировавшийся патологический зубец Q; ангиографические доказательства компрометации коронарного кровотока. Все это составляет суть ЧКВ – ассоциированного ИМ (тип IV А). Когда исходный

уровень тропонина устойчиво высокий или определяется его снижение в динамике, а затем его уровень вновь возрастает $>20\%$, – это свидетельствует о ИМ IV А типа, реже повторного инфаркта [6,7].

Острый инфаркт миокарда V типа связывают с аортокоронарным шунтированием (АКШ). Данный вариант ИМ диагностируют при повышении уровня сердечного тропонина более 10×99 -го ПВРЗ у лиц после АКШ с его нормальным базальным уровнем (≤ 99 -го ПВРЗ). При идентификации данной формы ИМ учитывают один из следующих признаков: формирование новых патологических зубцов Q или новая блокада левой ножки пучка Гиса; ангиографически документированная новая окклюзия шунта или окклюзия нативной артерии; визуализация нового очага нежизнеспособного миокарда или появление новых зон его нарушенной сократимости. При наличии нормального исходного уровня кардиоспецифических биомаркеров до операции любое их повышение после АКШ может указать на некроз миокарда. О инфаркте миокарда V типа свидетельствуют следующие признаки: вновь сформировавшийся патологический зубец Q, полная блокада левой ножки пучка Гиса или ангиографически доказанная новая окклюзия шунта [6,7].

Заключение

Подразделение ИМ на пять его типов позволяет более полно отразить клинические проявления болезни, учитывать результаты лабораторно-инструментальных и функциональных исследований в диагностике заболевания. Оптимизация посмертной диагностики ИМ обусловлена усовершенствованием техники вскрытия с использованием новых методологических приемов исследования собственно сердца, разработки и внедрения комплексных патогистологических и морфометрических методов, корректного сличения клинических данных и результатов аутопсии. В современных условиях клинко-анатомический анализ ИМ нацелен на улучшение лечебно-диагностического процесса, что приведет к более качественному оказанию медицинской помощи населению. Особое внимание следует уделять обоснованию ИМ II и III типов, что во многом связано с морфологическими исследованиями в четкой увязке с прижизненными данными.

Выводы

1. I и II типы инфаркта миокарда характерны для лиц пожилого возраста (75 лет и старше), когда стенозирующий атеросклероз коронарных артерий составляет более 50 – 75% просвета сосуда.

2. ИМ III типа нами не регистрировался, хотя вероятность его обнаружения велика в условиях более тщательных клинко-анатомических сопоставлений. IV и V типы ИМ имеют четкую тенденцию к росту в основном за счет кардиохирургической активности и, как следствие, нарастанию количества обозначенных вариантов заболевания преимущественно у мужчин трудоспособного возраста.

3. Морфологическое описание I, IV и V типов ИМ выработано подробно, в то время

как II и III типы ИМ остаются недостаточно изученными. Совершенствование диагностики ИМ в значительной степени связано с разработкой и внедрением в практику новых методологических приемов патологоанатомического изучения сердца, применения комплексных морфологических и морфометрических методов исследования секционного материала в тесном взаимодействии с прижизненными исследованиями.

Сведения об авторах статьи:

Мустафин Тагир Исламнурович – д.м.н., профессор, завкафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)246-11-12, E-mail: mustafinti@gmail.com.

Щекин Влас Сергеевич – врач-патологоанатом патологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ № 21, аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vlas-s@mail.ru.

Чижова Арина Васильевна – ординатор, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: chizhova.arina@yandex.ru.

Щекин Сергей Витальевич – к.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ РБ ГКБ № 21. Адрес: г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайратьянц, О.В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики/ О.В. Зайратьянц, О.Д. Мишнев, Л.В. Кактурский // Архив патологии. – 2014. – Т.76, № 6. – С. 3-11.
2. Кузнецова, О.Ю. Классификация типов острого инфаркта миокарда и предпосылки для ее создания. Инфаркт миокарда второго типа/ О.Ю. Кузнецова [и др.] // Российский семейный врач. – 2017. – Т. 21, № 3. – С. 5-15.
3. Желнов, В.В. Инфаркт миокарда второго типа. Миф или реальность? / В.В. Желнов, Н.В. Дятлов, Л.И. Дворецкий // Архив внутренней медицины. – 2016. – Т. 28, № 2. – С. 34-41.
4. Третье универсальное определение инфаркта миокарда/ Авторский коллектив при участии ESC/ACCF/AHA/WHF. Перевод Н.А. Кочергина, А.М. Кочергиной // Российский кардиологический журнал. – 2013. – Т. 100, № 2. – Приложение 1. – С. 1-16.
5. Шевченко, О.П., Мишнев О.Д. Атлас ишемической болезни сердца. – М.: Рефарм, 2003. – 67 с.
6. Thygesen, K. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of myocardial infarction/K. Thygesen [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. Advance Online Publ. 25 August. doi:10.1038/nrcardio.2012.122.
7. Thygesen, K. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction/K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White //Eur. Heart J. – 2007. – V. 28 (20). – p: 2525-38.

REFERENCES

1. Zajrat'yanc, O.V. Infarkt miokarda i ostryj koronarnyj sindrom: definicij, klassifikacija i kriterii diagnostiki/ O.V. Zajrat'yanc, O.D. Mishnev, L.V. Kakturskij // Arhiv patologii. – 2014. – Т.76. – № 6. – s.3-11. [In Russ.]
2. Kuznecova, O.YU. Klassifikacija tipov ostrogo infarkta miokarda i predposylki dlya ee sozdaniya. Infarkt miokarda vtorogo tipa/ O.YU. Kuznecova [i dr.] // Zhurnal Rossijskij semejnyj vrach. – 2017. – Т. 21. – № 3. – s.5-15. [In Russ.]
3. Zhelnov, V.V. Infarkt miokarda vtorogo tipa. Mif ili real'nost'? / V.V. Zhelnov, N.V. Dyatlov, L.I. Dvoreckij // Zhurnal Arhiv» vnutrennej mediciny. – 2016. – Т.28. – № 2. – s.34-41. [In Russ.]
4. Tret'e universal'noe opredelenie infarkta miokarda/ Avtorskij kolektiv pri uchastii ESC/ACCF/AHA/WHF. Perevod Kochergina N.A., Kocherginoj A.M. // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2013. – Т. 100. – № 2. – prilozhenie 1. – s.1-16. [In Russ.]
5. Shevchenko, O.P., Mishnev O.D. Atlas ishemicheskoy bolezni serca / O.P. Shevchenko, O.D. Mishnev. – М.: Refarm, 2003. – 67s. [In Russ.]
6. Thygesen, K. The Writing Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of myocardial infarction/K. Thygesen [et al.] // Nat. Rev. Cardiol. Advance Online Publ. 25 August. doi:10.1038/nrcardio.2012.122.
7. Thygesen, K. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction/K. Thygesen, J.S. Alpert, H.D. White //Eur. Heart J. – 2007. – V. 28 (20). – p:2525-38.

А.Г. Ящук, И.Р. Рахматуллина, А.А. Габитова, Л.З. Султангалиева
**ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ВНУТРИМАТОЧНЫХ ГЕМАТОМ
 НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ИСХОД**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования – оценить влияние локализации внутриматочной гематомы на течение беременности и ее исход. Было проведено проспективное наблюдательное исследование, включавшее 78 женщин с внутриматочной гематомой, 64 из них имели субхориальную гематому, а 14 – субамниальную. Сравнение проводилось по основным демографическим характеристикам, характеристикам течения беременности, акушерским и неонатальным исходам.

Проведенный анализ показал, что неблагоприятный исход беременности одинаково часто встречался как в группе женщин с субхориальной, так и субхорионической гематомой. Размер гематомы в группе женщин, у которых беременность прервалась, был достоверно больше по сравнению с женщинами, у которых удалось сохранить беременность до срока более 22 недель. При этом достоверных различий по частоте развития осложнений гестации в сроке после 22 недель между женщинами с субхориальной и субамниотической гематомами установлено не было.

По полученным результатам исследования частота осложнений в группе женщин с субамниальными гематомами сопоставима с аналогичными показателями в группе с субхориальными гематомами. Объем субамниотических гематом был больше, чем объем субхориальных гематом, но это не влияло на частоту неблагоприятного исхода при межгрупповом сравнении.

Ключевые слова: внутриматочная гематома, субхориальная гематома, субамниальная гематома.

A.G. Yashchuk, I.R. Rakhmatullina, A.A. Gabitova, L.Z. Sultangalieva
**THE INFLUENCE OF LOCALIZATION OF INTRAUTERINE HEMATOMAS
 ON PREGNANCY AND ITS OUTCOME**

The aim of the study was to evaluate the effect of localization of an intrauterine hematoma on the course of pregnancy and its outcome.

A prospective observational study was conducted that included 78 women with endometrial hematoma, 64 of whom had subchorial hematoma and 14 subamniotical. The comparison was carried out according to the main demographic characteristics, characteristics of the course of pregnancy, obstetric and neonatal outcomes.

The analysis showed that it was equally common in the group of women with subchorial and subchorionic hematoma. The size of hematomas in the group of women with terminated pregnancy was significantly larger compared with those who managed to maintain the pregnancy to a period of more than 22 weeks. At the same time, there were no significant differences in the incidence of gestational complications after 22 weeks among women with subchorial and subamniotical hematomas.

According to the results of the study, the frequency of complications in the group of women with subamniotical hematomas is comparable to the similar indicators in the group with subchorial hematomas. The volume of subamniotical hematomas was greater, but this did not affect the incidence of adverse outcome during intergroup comparison.

Key words: intrauterine hematoma, subchorial hematoma, subamniotical hematoma.

Внутриматочная гематома – частое осложнение первого триместра беременности [1,2], проявляющееся в виде кровоизлияния и скопления крови (гематомы) в субхориальном (ретрохориальном) или субамниальном (ретроамниотическом) пространстве [3,4]. Субхориальная гематома (СХГ) – это самый частый вид внутриматочных гематом – от 3 до 22% случаев всех беременностей, который характеризуется скоплением крови между базальной пластинкой и миометрием [4,5]. Клинически может проявляться в виде кровянистых выделений, болей и тяжести внизу живота, хотя в ряде случаев указанные симптомы могут отсутствовать, тогда гематому обнаруживают случайно при ультразвуковом исследовании. Субамниальная гематома (САГ) локализуется между амниотической оболочкой и стенкой матки, встречается достаточно редко (около 4%) [3,6].

Некоторые исследования показали, что наличие внутриматочных гематом связано с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, включая артериальную ги-

пертензию, преэклампсию, выкидыши, задержку роста плода и преждевременные роды [7-11]. В свою очередь возникновение артериальной гипертензии у беременных женщин оказывает неблагоприятное влияние на исход беременности [12].

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы явилась оценка влияния локализации внутриматочных гематом на течение беременности и ее исход.

Материал и методы

В исследование было включено 78 беременных в возрасте от 19 до 53 лет со сроком беременности 4-17 недель. В зависимости от локализации внутриматочной гематомы все пациентки были разделены на две группы: с субхориальной гематомой 1-я группа (сравнения) (n=64), 2-я группа – женщины с субамниальной гематомой (n=14). В каждой группе проводился анализ особенностей течения беременности и родов, который включал в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы диагностики. В дальнейшем пациентки получали

терапию согласно клиническим рекомендациям (протокол лечения) министерства здравоохранения Российской Федерации (2016г.) «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения». Исследование проводилось на базе гинекологического отделения ГБУЗ РБ КБ №1 г. Стерлитамака.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica for Windows 6,0. Для сравнения достоверности различий двух групп пациенток использовались критерии Манна–Уитни (U-критерий) и Пирсона (χ^2). Межгрупповые различия считали статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Все гематомы диагностировались во время беременности при выполнении ультразвукового исследования (УЗИ) в ходе планового обследования (скрининг первого триместра) или при обследовании по поводу вагинальных кровотечений. Исследования были проведены одним опытным специалистом ультразвуковой диагностики с использованием коммерчески доступного оборудования в реальном времени. Для ультразвукового исследования (через переднюю брюшную стенку) использовались стандартные секторные

датчики частотой 3,75 МГц, для трансвагинального исследования – датчики с частотой 7,5 МГц.

Исход беременности определялся следующими показателями: нормальные роды; преждевременные роды; выкидыши; артериальная гипертензия, вызванная беременностью; преэклампсия; плацентарные нарушения, характеризующееся задержкой роста и/или гипоксией плода и наличием патологических изменений в пуповинной и маточных артериях при доплерометрии; многоводие; преждевременный разрыв плодных оболочек. Кроме того, в комплекс анализируемых данных были включены возраст матери, характеристика менструальной функции, паритет, максимальный диаметр гематомы и ее локализация, вес и рост новорожденного, способ родоразрешения.

Результаты и обсуждение

По основным антропометрическим и анамнестическим данным пациентки обеих групп не отличалась друг от друга (табл. 1). Анализ репродуктивного анамнеза показал, что повторнобеременных и повторнородящих женщин в группе с САГ было больше по сравнению с группой с СХГ ($p=0,0165$).

Таблица 1

Характеристика пациенток с субхориальной и субамниальной гематомами

Показатель	1-я группа субхориальная гематома (n = 64)	2-я группа субамниальная гематома (n = 14)	P
Возраст, лет	28,5 (19-39)	28,6 (17-53)	0,635
Рост, см	164 (146-180)	164 (147-176)	0,725
Вес, кг	60,8 (39,5-116)	60,6 (40-99)	0,840
Возраст наступления менархе, лет	13,2 (11-16)	13 (11-15)	0,598
Продолжительность менструального цикла, дни	4,6 (3-7)	5,1 (4-7)	0,222
Длительность менструаций, дни	28,7 (26-31)	28,4 (28-30)	0,250

Субхориальные гематомы были диагностированы значительно раньше – медиана 7,5 недели; межквартильный диапазон 4-14 недель по сравнению с субамниальными гематомами (медиана 12,5 недели; межквартильный диапазон 9-17 недель), $p=0,0001$. При субхориальной и субамниальной гематомах у 59 (92,2%) и 14 (100%) женщин соответственно наблюдались вагинальные кровотечения не реже одного раза в течение первого триместра беременности ($p=0,043$). При этом данный симптом более характерен для женщин с субамниальными гематомами. Болевой синдром встречался в 67,2% случаев у пациенток с СХГ, в то время как с САГ данный симптом встречался у 50% женщин, но по этому признаку группы между собой достоверно не отличались ($p=0,73$).

В 1-й группе объем гематомы был в пределах от 4,75 до 38,5 см³ (медиана 16,6 см³), во 2-й группе показатели составляли от 8,6 до

50,8 см³ (медиана 22,6 см³), т.е. размеры САГ были больше, чем размеры СХГ ($p=0,0273$).

Далее был проведен анализ исходов беременности (табл. 2). Частота выкидыша в группе женщин с субхориальной гематомой составила 14,1% (n = 9), в группе с субамниальной гематомой – 14,3% (n = 2). По указанному показателю обе группы не отличались между собой. В группе с субамниальной гематомой ($p=0,681$) наблюдалось увеличение показателей осложнений, таких как преэклампсия. При этом количество беременностей, завершившихся в срок, в 1-й группе было достоверно выше, по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$). Также новорожденные у женщин из группы с субхориальной гематомой имели больше рост по сравнению с новорожденными из группы с субамниальной гематомой ($p < 0,05$). Наиболее часто локализация гематомы при субхориальной гематоме определялась по передней стенке матки (59,4%), по задней

стенке – у 34,4% женщин. При этом в 4 (6,2%) случаях гематома локализовалась супрацервикально. Во 2-й группе локализация гематомы по передней стенке матки была выявлена у 6

(42,9%) женщин так же, как и по задней стенке, супрацервикально – у 2 (14,2%) женщин. По указанному признаку пациентки достоверно не отличались друг от друга.

Таблица 2

Исходы беременности у женщин групп сравнения

Показатель	1-я группа субхориальная гематома (n = 64)	2-я группа субамниальная гематома (n = 14)	P
Артериальная гипертензия, %	5 (7,8)	1 (7,1)	1,000
Преэклампсия, %	0	1 (7,1)	0,047
Многоводие, %	4 (6,25)	0	0,720
Плацентарные нарушения, %	3 (4,7)	0	0,789
Преждевременный разрыв плодных оболочек, %	1 (1,6)	0	0,932
Признаки гипоксии плода, %	2 (3,1)	0	0,860
Неразвивающаяся беременность	9 (14,1)	2 (14,3)	0,901
Преждевременные роды, %	2 (3,1)	1 (7,1)	0,809
Роды в срок, %	53 (82,8)	11 (78,6)	0,019
Вес при рождении, г	3310 (1060-4830)	3240 (1490-3790)	0,707
Рост, см	52 (33-60)	50 (41-52)	0,041

Выводы

1. Факторами риска для развития субамниальной гематомы являются две и более беременности и родов в анамнезе.

2. Сформированные субхориальные гематомы были выявлены на 5 недель раньше, чем субамниальные.

3. Статистически чаще женщины 2-й группы страдали от вагинальных кровотечений в течение первого триместра беременности.

4. Частота беременностей, завершившихся в срок, была значительно выше у женщин с субхориальной гематомой. При этом родоразрешения через естественные родовые пути преобладали в группе женщин с субамниальной гематомой.

5. Новорожденные дети у женщин группы с субамниальной гематомой имели меньше рост по сравнению с новорожденными у женщин из группы с субхориальной гематомой.

Женщины с внутриутробными гематомами подвергаются повышенному риску

осложнений, связанных с беременностью. Согласно результатам нашего исследования беременность, осложненная субамниальными гематомами, будет иметь другой профиль риска, чем беременность у женщин с субхориальной гематомой. Следует отметить, что проведенная оценка взаимосвязи размера и локализации внутриматочных гематом с исходом беременности и, следовательно, дальнейшее ее использование в качестве прогностического маркера не выявили достоверных значений. Возможно, это было связано с недостаточным количеством выборки. Тем не менее отдаленный риск самопроизвольного прерывания и осложнений текущей беременности после свершившейся внутриматочной гематомы сохраняется всегда вне зависимости от симптоматики, расположения или объема геморрагии, так как к патологическому процессу подключаются факторы, повреждающие хорионические структуры и сам эмбрион, основным из которых является воспаление [3,6].

Сведения об авторах статьи:

Ящук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. (347) 264-96-50, E-mail: alfiya-galimovna@mail.ru.

Рахматуллина Ирина Робинзоновна – д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Габитова Алина Алевковна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alina2015tat@mail.ru.

Султангалиева Лейсан Зифхатовна – студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: leysan-95@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Ott, J. Intra- versus retroplacental hematomas: a retrospective case-control study on pregnancy outcomes/ J.Ott, P. Pecnik, R. Promberger [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – N17. – P. 366. doi: 10.1186 / s12884-017-1539-6.
- Масленников, А.В. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани/ А.В. Масленников, А.Г. Ящук, И.Р. Тимершина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т.9, №3. – С. 55-58.
- Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации/ под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: StatusPraesens, 2018. – 800 с.
- Şükür, Y.E. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion/ Y.E. Şükür, G.Göç, O. Köse [et al.] // Turk Ger Gynecol Assoc. – 2014. – № 15(4). – С.239-242. doi: 10.5152 / jtga.2014.14170
- Волкова, Е.В. Течение беременности, осложненное ретрохориальной гематомой в первом триместре/ Е.В. Волкова [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 12. – С. 53-55.

6. Ящук, А.Г. Реабилитация женщин после медикаментозного прерывания неразвивающейся беременности/ А.Г. Ящук, Л.А. Даутова, Е.М. Попова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т.12, № 5 (71). – С. 75-81.
7. Xiang, L. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review/ L. Xiang, Z. Wei, Y. Cao// PLoS One. – 2014. – № 9(11). – P. e111676. doi: 10.1371/journal.pone.0111676
8. Hashem, A. The impact of incidental ultrasound finding of subchorionic and retroplacental hematoma in early pregnancy/ A. Hashem, S.D. Sarsam // J Obstet Gynecol India. – 2019. – № 69(1). – P.43-49. doi: 10.1007 / s13224-017-1072-6
9. Peixoto, A.B. The impact of first-trimester intrauterine hematoma on adverse perinatal outcomes/ A.B. Peixoto [et al.]// Ultrasonography. – 2018 – № 37(4) – P.330–336. doi: 10.14366 / usg.18006
10. Буштырева, И.О. Прогностические маркеры ранних репродуктивных потерь у пациенток с ретрохориальной гематомой/ И.О. Буштырева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016 – № 1. – С.28-32.
11. Ящук, А.Г. Роль тромбоцитов в реализации репродуктивной функции у женщин/ А.Г. Ящук [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т.17, № 4. – С. 20-24.
12. Фаткуллина, И.Б. Значение оценки вегетативного индекса в ночные часы у беременных с артериальной гипертензией/ И.Б. Фаткуллина, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 354

REFERENCES

1. Ott, J. Intra- versus retroplacental hematomas: a retrospective case-control study on pregnancy outcomes/ J.Ott, P. Pecnik, R. Promberger [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. – 2017. – N17. – P. 366. doi: 10.1186 / s12884-017-1539-6.
2. Maslennikov, A.V. Techenie beremennosti u zhenshchin s nedifferencirovannoy displaziej soedinitel'noj tkani/ A.V. Maslennikov, A.G. YAshchuk, I.R. Timersheina // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2014. – Т.9. – №3. – С. 55-58. [In Russ].
3. Beremennost' rannih srokov. Ot pregravidarnoj podgotovki k zdorovoj gestacii/ Pod red. V.E. Radzinskogo, A.A. Orazmuradova. – 3-e izd., pererab. i dop. – M.: Redakciya zhurnal StatusPraesens – 2018. – 800 с. [In Russ].
4. Şükür, Y.E. The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion/ Y.E. Şükür, G.Göç, O. Köse [et al.] // J Turk Ger Gynecol Assoc. – 2014. – № 15(4). – С.239-242. doi: 10.5152 / jtgg.2014.14170
5. Volkova, E.V. Techenie beremennosti, oslozhnennoe retrohoriальной гематомой v pervom trimestre/ E.V. Volkova [i dr.] // Farmateka. – 2016. – № 12. – С. 53-55. [In Russ].
6. YAshchuk, A.G. Reabilitaciya zhenshchin posle medikamentoznogo preryvaniya nerazvivayushchejsya beremennosti/ A.G. YAshchuk, L.A. Dautova, E.M. Popova // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2017. – Т.12. – № 5 (71). – С. 75-81. [In Russ].
7. Xiang, L. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review/ L. Xiang, Z. Wei, Y. Cao// PLoS One. – 2014. – № 9(11). – P. e111676. doi: 10.1371/journal.pone.0111676
8. Hashem, A. The impact of incidental ultrasound finding of subchorionic and retroplacental hematoma in early pregnancy/ A. Hashem, S.D. Sarsam // J Obstet Gynecol India. – 2019. – № 69(1). – P.43-49. doi: 10.1007 / s13224-017-1072-6
9. Peixoto, A.B. The impact of first-trimester intrauterine hematoma on adverse perinatal outcomes/ A.B. Peixoto [et al.]// Ultrasonography. – 2018 – № 37(4) – P.330–336. doi: 10.14366 / usg.18006
10. Bushtyeva, I.O. Prognosticheskie markery rannih reproductivnyh poter' u pacientok s retrohoriальной гематомой/ I.O. Bushtyeva [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. – 2016 – № 1. S.28-32. [In Russ].
11. YAshchuk, A.G. Rol' trombocitov v realizacii reproductivnoj funkcii u zhenshchin/ A.G. YAshchuk [i dr.] // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. – 2017. – Т.17. – № 4. – С. 20-24. [In Russ].
12. Fatkullina, I.B. Znachenie ocenki vegetativnogo indeksa v nochnye chasy u beremennyh s arterial'noj gipertenziej/ I.B. Fatkullina, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskij // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. – № 5. – С. 354. [In Russ].

УДК 618.146

© Коллектив авторов, 2019

А.Г. Ящук, И.Р. Рахматуллина, Р.М. Зайнуллина,
А.В. Маслеников, В.А. Шевчук, С.Г. Байтимеров
**РАЗНООБРАЗИЕ ТИПОВ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА
В ПОПУЛЯЦИИ ЖЕНЩИН Г. УФЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Целью исследования было определение распространённости различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) среди жительниц г. Уфы при помощи метода полимеразной цепной реакции.

В группе женщин 20-24 лет чаще всего обнаруживались вирусы 16, 53 и 51 типов. Среди пациенток 25-29 лет преимущественно выявлялись 16, 56 и 44 типы. Вирусы 16, 44, 56 и 53 типов преобладали у женщин 30-34 лет. В цервикальных мазках уфимок 34-39 лет в основном наблюдались вирусы типов 16, 44, 33. Вирусы 16, 51, 33, 56 и 73 типов преобладали у пациенток 40-44 лет. Женщины 45-49 лет в основном инфицированы вирусами 16, 52, 56, 73 типов. Самыми часто встречающимися типами ВПЧ во всех группах женщин были 16, 56 и 44.

В популяции жительниц г. Уфы в основном преобладают папилломавирусы 16, 53, 56, 44, 51, 52, 33 и 73 типов. Полученный результат типирования говорит о схожести генотипического разнообразия ВПЧ в г. Уфе с таковым в ряде азиатских стран. Эти данные необходимо учитывать при разработке программ скрининга и профилактики среди населения.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, распространённость типов ВПЧ, генотипическая структура, вакцины против ВПЧ, рак шейки матки, профилактика.

A.G. Yashchuk, I.R. Rakhmatullina, R.M. Zainullina,
A.V. Maslennikov, V.A. Shevchuk, S.G. Baitimerov
**THE DIVERSITY OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES
IN THE FEMALE POPULATION OF UFA**

The aim of the study was to determine the prevalence of different types of human papillomavirus (HPV) among Ufa residents using the polymerase chain reaction.

The work aimed to determine the prevalence rate of different types of human papillomavirus (HPV) among female population of Ufa using polymerase chain reaction.

The most common types of viruses in the group of women aged 20-24, were 16, 53 and 51. Among women aged 25-29, 16, 56 and 44 types predominated. Viruses 16, 44, 56 and 53 prevailed in the group of 30-34 years. In patients of 34-39 years old, virus types 16, 44, 33 were mainly observed. HPV 16, 51, 33, 56, and 73 prevailed in the 40-44 years group. Women aged 45-49 years were mainly infected with viruses 16, 52, 56, 73. The most common types of HPV in all groups were 16, 56 and 44.

Papillomavirus types 16, 53, 56, 44, 51, 52, 33 and 73 prevail in the female population of Ufa. This result shows that the genotypic diversity of HPV in the capital of Bashkortostan is similar to various Asian countries. These data should be considered when developing screening and prevention programs.

Key words: human papillomavirus, prevalence of HPV types, genotypic structure, HPV vaccines, cervical cancer, prevention.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) вирус папилломы человека (ВПЧ) является самой распространенной вирусной инфекцией, передающейся половым путем. Вместе с тем, ВПЧ – это этиологический фактор различных доброкачественных и злокачественных новообразований эпителия, включающих в себя остроконечные кондиломы, рак шейки матки, вульвы, влагалища, пениса, головы и шеи, а также орофарингеальный и анальный рак [1]. Особую настороженность вызывает рак шейки матки, занимающий 4-е место в структуре онкологической заболеваемости среди женского населения [2].

На сегодняшний день известно более ста типов ВПЧ, которые подразделяются на вирусы высокого и низкого онкогенного риска. К первой группе относятся типы 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, способные вызывать злокачественную трансформацию эпителия. Инфицирование типами низкого риска (6, 11, 44, 73 и др.) приводит к образованию остроконечных кондилом и дисплазии эпителия [3]. Очевидно, что персистирующая инфекция, вызванная разными типами папилломавируса, имеет различный прогноз в отношении излечения или развития доброкачественных или злокачественных новообразований [4]. Помимо этого, распространённость того или иного типа вируса в группах населения на определённой территории обуславливает выбор стратегии вакцинопрофилактики, направленной против наиболее часто встречающихся и клинически значимых типов вируса.

Выбор возрастного диапазона участников исследования должен отражать актуальность изучаемой патологии в различных возрастных группах населения. Необходимо обратить внимание на то, что максимальная заболеваемость раком шейки матки наблюдается у пациенток в возрасте до 39 лет, при этом цервикальный рак занимает первое место в структуре онкопатологии данной возрастной категории [5]. Тем временем среди молодежи всё популярнее становится модель сексуального поведения, характерная для западноевропейских стран и включающая в себя неоднократную смену половых партнеров, позднее родительство, предпочтение сожительства традиционной семье [6]. В то же

время для женщин старше 40 лет, особенно с травматическими повреждениями шейки матки в анамнезе, характерна высокая заболеваемость цервикальным раком, который занимает 2-е место после рака молочной железы в ряду онкологических заболеваний женской репродуктивной системы [5,7]. Таким образом, целью нашего исследования явилось изучение распространенности различных типов ВПЧ среди жительниц г. Уфы в возрасте от 20 до 49 лет.

Материал и методы

Были изучены мазки с поверхности шейки матки 2685 женщин, обратившихся в период с марта 2016 г. по октябрь 2018 г. за медицинской помощью по поводу симптома вагинальных выделений. Материал отбирали при помощи комбинированной щеткой Cervix-brush, используемой для одномоментного получения материала из цервикального канала и влагалищной части шейки матки. Полученный образец клеток цервикального эпителия помещали в 1 мл жидкой ДНК-стабилизирующей среды. Все образцы хранились при температуре 4°C и доставлялись в лабораторию для дальнейшего определения ДНК-вируса.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения являлись возраст от 20 до 49 лет, место рождения и проживания – город Уфа, наличие половых контактов в течение жизни. Беременные женщины и пациентки других возрастных категорий были исключены из исследования. Участницы прошли анкетирование, включавшее в себя заполнение опросника для выяснения особенностей анамнеза. В итоге была отобрана 2461 женщина, подходящая под вышеперечисленные критерии. Для удобства интерпретации результатов пациентки были разделены по возрасту на 6 групп (см. таблицу).

Таблица
Количественный состав возрастных групп женщин, обследованных на носительство вируса папилломы человека (ВПЧ)

Возрастная группа	Количество участниц
20-24 года	605
25-29 лет	716
30-34 года	584
35-39 лет	290
40-44 года	177
45-49 лет	89

Количественное определение и типирование вируса папилломы человека производили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с электрофоретической регистрацией продуктов амплификации и выделением ДНК с использованием набора «HPV квант-21» («ДНК-Технология», Россия) для идентификации высоко- и низкоонкогенных ВПЧ с возможностью выявления 21 типа вируса: 6, 11, 44, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 и 82. Результаты анализа интерпретировали следующим образом. ВПЧ-нагрузка была малозначимой при уровне менее 3 Ig, следовательно отсутствует риск возникновения эпителиальных повреждений. Значимая вирусная нагрузка (от 3 Ig до 5 Ig) соответствовала дисплазии цервикального эпителия или высокой вероятности ее появления. Показатель 5 Ig и более представлял собой высоко клинически значимую ВПЧ-нагрузку, что подразумевает максимальную вероятность дисплазии. В исследование были включены результаты клинические значимые (ДНК-вируса в значении ≥ 3 Ig).

Статистическая обработка данных была произведена на базе прикладных программ Microsoft Excel и программы Statistica 10.

Результаты и обсуждение

Анализ данных, полученных в группе женщин 20-24 лет, показал преобладание ВПЧ 16, 53 и 51 типов. При этом 16-й тип вируса выявили у 63 из 605 женщин, что составило 10,41% случаев в этой группе. Следующий наиболее часто встречающийся 53-й тип был обнаружен у 44 женщин, что соответствовало 7,27%, 51-й тип был представлен в 39 образцах, что составило 6,44%.

Несколько иная картина наблюдалась в группе женщин от 25 до 29 лет. Вирус 16-го типа был определен у 53 пациенток – 7,45% случаев. Следующими по частоте были вирусы 56- и 44-го типов, которые обнаруживались в 35 и 31 мазках соответственно. При этом на их долю приходилось 4,89% и 4,32%.

Женщин 30-34 лет чаще других поражает 16-й тип ВПЧ, который был выявлен у 35 из 584 пациенток, что соответствовало 5,99%. Второе место разделили вирусы 44- и 56-го типов, которые были выявлены у 19 женщин (3,25%). 53-й тип ВПЧ, обнаружен в 18 образцах (3,08% наблюдений).

Среди вирусов, инфицировавших пациенток от 35 до 39 лет, лидируют 16, 44, 33 типы папилломавируса. На первом месте снова оказался 16-й тип, определенный в 14 мазках – 4,83% случаев, 44-й тип был обнаружен у 9 из 290 женщин (3,1%), а 33-й тип – в 7 случаях (2,41%).

Жительницы г. Уфы в возрасте от 40 до 44 лет чаще всего были заражены ВПЧ 16-го типа, который был обнаружен у 8 женщин (4,52%). Реже встречался 51-й тип – в 5 случаях (2,82%) и 33, 56 и 73 типы с равной частотой в 2,26% наблюдений – у 4 пациенток.

Вирусы 16-, 52-, 56- и 73-го типов встречались одинаково часто в мазках исследуемых женщин 45-49 лет: на каждый тип приходилось по 3 случая (3,37%).

Большинство из $n=2461$ изучаемых образцов были положительными на папиллома-вирусы 16-, 56- и 44-й типы, что составило 176 (7,15%), 102 (4,14%) и 89 (3,62%) наблюдений соответственно. 16 и 56 типы ВПЧ относятся к вирусам высокого риска онкогенности. Полученные данные представлены на рисунке.

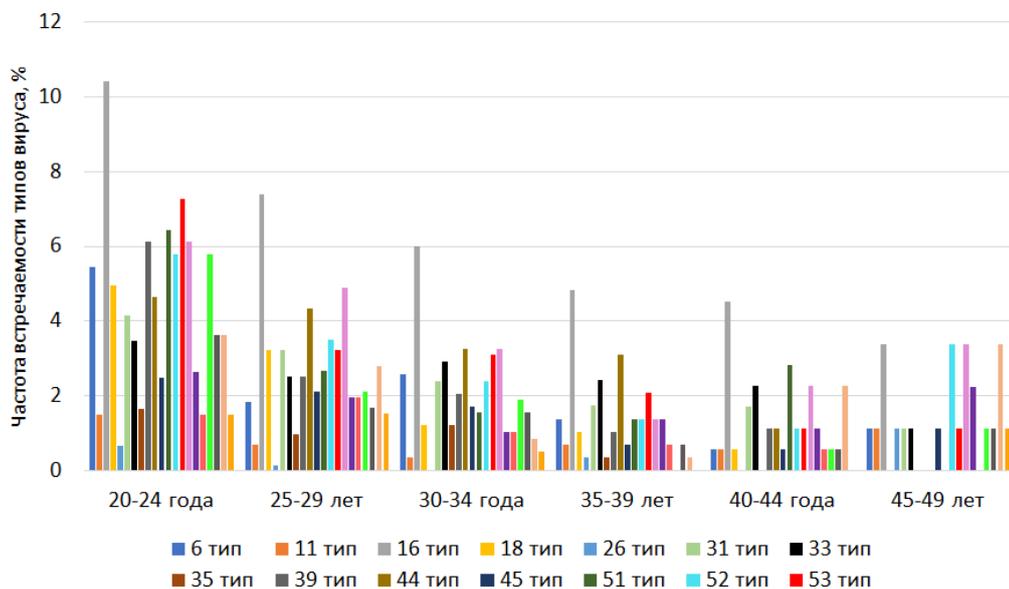


Рис. Распространенность различных типов ВПЧ среди женщин г. Уфы в зависимости от их возраста

Таким образом, самым часто встречающимся является вирус 16-го типа. Немного реже выявляются 56, 53, 44, 51, 52, 33 и 73 типы. Все они, за исключением 44- и 73-го, считаются вирусами высокого риска развития онкопатологии. ВПЧ 53-го типа преобладает в группе женщин моложе 34 лет. Высокая пораженность 44-м типом папилломавируса характерна для женщин в возрасте от 25 до 39 лет, в то время как 73-й тип чаще обнаруживается у женщин старше 40 лет. Выявление вируса 56-го типа не зависит от возраста, так как он встречается одинаково часто практически во всех возрастных группах.

На сегодняшний день в России зарегистрированы две вакцины, защищающие от вируса папилломы человека: двухвалентная вакцина от ВПЧ-16/18 (Cervarix; GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium) и четырехвалентная вакцина от ВПЧ-6/11/16/18 (GARDASIL; Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA) [8]. Включение в состав вакцин протеина L1 вирусов 16- и 18-го типов обусловлено их наибольшей частотой встречаемости во всем мире и, что особенно важно, их высокой степенью онкогенности. Однако не во всех странах и регионах наблюдается одинаковая генотипическая структура ВПЧ. В странах Северной и Западной Европы, Северной и Центральной Америки, Северной Африки первое и второе места занимают 16- и 18-й типы папилломавируса [9]. Мультицентровое исследование, проведенное в Северо-Западной и Центральной России (Москва, Великий Новгород), Беларуси (Минск) и Латвии (Рига), подтвердило, что 16- и 18-й типы относятся к вирусам, наиболее часто инфицирующим женское население этих территорий [10].

Вместе с тем в ряде стран Азии после ВПЧ 16-го типа лидирующие позиции занимает далеко не 18-й тип. Исследования, про-

веденные в соседствующих с Россией государствах, таких как Япония, Казахстан, Турция, Китай, подтверждают высокую распространенность среди женского населения 51-, 52-, 53-, 56-го типов вируса, следующих за 16-м типом, а в некоторых странах и опережающих его [11-14]. Таким образом, генотипическое разнообразие вирусов папилломы человека, обнаруженное в мазках жительниц г. Уфы, отражает большую схожесть по генотипам циркулирующих в женской популяции типов ВПЧ с Азиатским регионом, чем с Европой, где сосредоточено производство вакцин против ВПЧ. Полученные результаты могут объясняться этническим составом населения республики, имеющего тесные историко-культурные связи с народами, населяющими Центральную и Восточную Азию, на что указывают данные археологических, генетических, филологических и других исследований. С другой стороны, близкое соседство со странами Азии способствовало интенсивному взаимодействию народов в ходе процессов миграции, что отразилось на обмене генетической информацией, а вместе с ней и компонентами микробиоты, в данном случае вирусом папилломы человека [15].

Выводы

Типами вируса папилломы человека, наиболее часто встречающимися в популяции жительниц г. Уфы, являются 16, 53, 56, 44, 51, 52, 33 и 73, что отличается от данных, полученных для некоторых других регионов России. Это указывает на необходимость дальнейшего исследования распространенности различных типов ВПЧ на различных территориях России и пересмотра стратегии предупреждения рака шейки матки и другой патологии, ассоциированной с вирусом папилломы человека.

Сведения об авторах статьи:

Яшук 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)264-96-50, E-mail: alfiya-galimovna@mail.ru.

Рахматуллина Ирина Робинзоновна – д.м.н., профессор кафедры онкологии с курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО, проректор по научной и инновационной работе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)272-41-73.

Зайнуллина Раиса Махмутовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: raisa.bsmu@gmail.com.

Масленников Антон Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mas-anton@yandex.ru.

Шевчук Валерия Александровна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gove27@mail.ru.

Байтимеров Салават Гайсарович – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: baitimerov@inbox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations [Электронный ресурс] // Vaccine. – 2017. – Vol. 35, № 43. – P. 5753-5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069
2. Cancer Today (powered by GLOBOCAN 2018) [Электронный ресурс] / J. Ferlay [et al.] // International Agency for Research on Cancer (IARC) Cancer Base No15. - 2018. URL: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_gr

- oup=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id= (дата обращения 05.02.2019).
3. Михеева, И.В. Папилломавирусная инфекция. Вакцинопрофилактика онкогинекологической патологии, вызываемой вирусом папилломы человека / И.В. Михеева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – Т. 44, № 1. – С. 36-40.
 4. Принципы диагностики, терапии и профилактики гинекологической патологии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией / А.Г. Яшук [и др.]. – Уфа: ООО «Первая типография», 2018. – 84 с.
 5. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы / Е.М. Аксель // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 18-23.
 6. Репродуктивное поведение студенческой молодежи города Уфы / А.Г. Яшук [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – Т. 108, № 7. – С. 131-133.
 7. Насырова, С.Ф. О методах диагностики состояния шейки матки у больных с посттравматическими нарушениями / С.Ф. Насырова, А.М. Зиганшин, Т.Р. Вдовина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23649> (дата обращения 05.04.2019).
 8. Государственный регистр лекарственных средств, 2018 [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения 28.03.2019).
 9. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis / S. De Sanjose [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. – 2007. – №7. P. 453–459. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5
 10. Prevalence of the most common high-risk HPV genotypes among women in three new independent states of the former Soviet Union / S.M. Kulmala [et al.] Journal of Medical Virology. – 2007. – Vol. 79, N 6. P. 771-781. doi: 10.1002/jmv.20839
 11. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women / Y. Azuma [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 10, N 44. P. 910-917. doi: 10.1093/jjco/hyu112
 12. Aimagambetova, G. Epidemiology of HPV infection and HPV-related cancers in Kazakhstan: a review / G. Aimagambetova, A. Azliyati // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2018. – Vol. 5, N 19. P. 1175-1180. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1175
 13. Estimation of the prevalence and distribution of HPV genotypes and identification of related risk factors among Turkish women / N.G. Kulhan [et al.] // Contemporary oncology (Pozn). – 2017. – Vol. 3, N 21. P. 218-223. doi: 10.5114/wo.2017.69591
 14. Distribution of high-risk human papillomavirus genotypes in HPV-infected women in Beijing, China / S. Lu S [et al.] // Journal of Medical Virology. -2014. – Vol. 3, N 87. P. 504-507. doi: 10.1002/jmv.24075
 15. Антропология башкир / М.А. Бермишева [и др.]. – Санкт-Петербург: «Алетейя», 2011. – 496 с.

REFERENCES

1. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations [Электронный ресурс] // Vaccine. – 2017. – Vol. 35, № 43. – P. 5753-5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069
2. Cancer Today (powered by GLOBOCAN 2018) [Электронный ресурс] / J. Ferlay [et al.] // International Agency for Research on Cancer (IARC) Cancer Base No15. - 2018. URL: [https://science-education.ru/ru/article/view?id=23649](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&key=total&sex=2&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group_oup=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id= (дата обращения 05.02.2019).
3. Miheeva, I.V. Papillomavirusnaya infekciya. Vакцинопрофилактика онкогинекологической патологии, вызываемой вирусом папилломы человека. / I.V. Miheeva // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. -2009. Vol. 44, № 1. – P. 36–40. (In Russ).
4. Principy diagnostiki, terapii i profilaktiki ginekologicheskoy patologii, associirovannoy s papillomavirusnoj infekciej / A.G. Yashchuk [et al.]. – Ufa: ООО «Первая типография», 2018. – 84 p. (In Russ).
5. Aksel, E.M. Statistics of malignant tumors of female reproductive system / E.M. Aksel // Онкогинекология. – 2012. - № 1. P. 18-23. (In Russ).
6. Reproductive behavior of student-age population in the city of Ufa / A.G. Yashchuk [et al.]. // Prakticheskaya medicina. – 2017. - Vol. 108, № 7. P. 131-133. (In Russ).
7. Nasirova, S.F. Diagnostic of the state of cervix in patients with post-traumatic violations / S.F. Nasirova, A.M. Ziganshin, T.R. Vdovina // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2015. - № 6. (In Russ). URL: <a href=) (access 05.04.2019).
8. State Register of Medicines, 2018 [Electronic resource]. [URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (access 28.03.2019).
9. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis / S. De Sanjose [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. – 2007. – №7. P. 453–459. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5
10. Prevalence of the most common high-risk HPV genotypes among women in three new independent states of the former Soviet Union / S.M. Kulmala [et al.] Journal of Medical Virology. – 2007. – Vol. 79, N 6. P. 771-781. doi: 10.1002/jmv.20839
11. Human papillomavirus genotype distribution in cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3 and invasive cervical cancer in Japanese women / Y. Azuma [et al.] // Japanese Journal of Clinical Oncology. – 2014. – Vol. 10, N 44. P. 910-917. doi: 10.1093/jjco/hyu112
12. Aimagambetova, G. Epidemiology of HPV infection and HPV-related cancers in Kazakhstan: a review / G. Aimagambetova, A. Azliyati // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2018. – Vol. 5, N 19. P. 1175-1180. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.5.1175
13. Estimation of the prevalence and distribution of HPV genotypes and identification of related risk factors among Turkish women / N.G. Kulhan [et al.] // Contemporary oncology (Pozn). – 2017. – Vol. 3, N 21. P. 218-223. doi: 10.5114/wo.2017.69591
14. Distribution of high-risk human papillomavirus genotypes in HPV-infected women in Beijing, China / S. Lu S [et al.] // Journal of Medical Virology. -2014. – Vol. 3, N 87. P. 504-507. doi: 10.1002/jmv.24075
15. Antropologiya bashkir / M.A. Bermisheva [et al.]. – Saint-Petersburg: « Aletejya », 2011. – 496 p.

А.Ф. Амиров, Ю.Е. Коньшина, А.Э. Гайсина, И.Ф. Халитова
**ОЦЕНКА УРОВНЯ ТРЕВОЖНОСТИ И ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ МЕРЫ
 ПОВЫШЕНИЯ СТРЕССОУСТОЙЧИВОСТИ СТУДЕНТОВ МЛАДШИХ КУРСОВ
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа**

В статье рассматриваются различные подходы к оценке психологического состояния студентов, участвующих в образовательном процессе вуза. Исследование проведено в Башкирском государственном медицинском университете в 2017/2018, 2018/2019 учебных годах среди студентов первого курса лечебного, педиатрического, фармацевтического, стоматологического и медико-профилактического факультетов. В работе использована шкала Спилберга–Ханина по оценке реактивной и личностной тревожности. В результате исследования выявлена неоднородность тревожности у студентов (тревожность как свойство личности и как состояние, связанное с текущей образовательной ситуацией).

Описываются особенности педагогического подхода к работе на гуманитарных кафедрах со студентами, имеющими наибольшие показатели по уровню тревожности. Сделан вывод о необходимости развития психологической стрессоустойчивости и даны рекомендации для преподавателей по работе с студентами, имеющих высокий уровень тревожности.

Ключевые слова: стрессоустойчивость, образовательный процесс, педагогические рекомендации.

A.F. Amirov, Yu.E. Konshina, A.E. Gaisina, I.F. Khalitova
**ASSESSMENT OF ANXIETY LEVEL AND PEDAGOGICAL MEASURES
 FOR IMPROVING THE STRESS TOLERANCE AMONG JUNIOR STUDENTS**

The article discusses various approaches to assessing the psychological state of students in the educational process of the University. The research was conducted at the Bashkir State Medical University during 2017/2018 and 2018/2019 academic years covering first-year students of the Medical, Pediatric, Dental Faculties as well as of the Faculty of Preventive Medicine. The study used Spilberg-Khanin scale to assess reactive and personal anxiety. The investigation revealed the level of anxiety of students as a property of personality and as a condition associated with the current educational situation.

The paper also describes the features of pedagogical approach to work with the students having the greatest indicators on level of anxiety at departments of human sciences. The conclusion is made about the need to develop stress resistance and recommendations for teachers to work with highly anxious students are suggested.

Key words: stress resistance, educational process, pedagogical recommendations.

Проблемы в оценке психологического состояния студентов с целью проведения мероприятий по преодолению негативных факторов напряженности образовательного процесса и повышению стрессоустойчивости обучающихся весьма актуальны.

Образовательный процесс в вузе всегда наполнен переживаниями, волнением и стрессовыми ситуациями. Он зачастую сопровождается повышенным уровнем тревожности обучающихся [1]. У отдельных студентов ситуативная тревожность подпитывается личностной тревожностью, то есть субъективной склонностью воспринимать практически любые ситуации как угрожающие. Безусловно, это может стать причиной невротических состояний или эмоционального срыва. Студенты с повышенным уровнем тревожности менее адаптивны и могут подвергаться различным негативным влияниям со стороны, что усугубляется лабильностью системы ценностей и норм морали в юношеском возрасте.

Учеба в вузе – это вид значимой деятельности, в которой на молодого человека выпадает огромная умственная и нервно-эмоциональная нагрузка. Большой объём учебной информации и недостаток времени на полноценный отдых и качественную переработку информационных потоков, в пред-

дверии экзаменационной сессии, выступают основными стрессовыми факторами.

В образовательной практике, с точки зрения Александрова А.Г., Лукьяненко П.И. обычно различают два типа психических стрессов: 1) ситуации перенапряжения (зачеты, экзамены, олимпиады и др.), 2) процессы сложного взаимодействия субъектов образовательной деятельности и связанные с ними мелкие и большие повседневные конфликтные ситуации. Причем механизмы микро- и макрострессов едины, а индивидуальная восприимчивость к стрессорам чрезвычайно высока. Внутри любой группы имеются лица с различной степенью выраженности реакции на стресс [1].

Состояние стресса у студентов в процессе образовательной деятельности предупреждается психологической подготовкой к выполнению учебных и других программ, формированием устойчивых качеств и навыков, умелым управлением их поведением со стороны преподавателей и руководителей вуза.

Ю.Н. Нуллер отмечает, что «...тревога может рассматриваться и как эмоциональная реакция, и как черта личности. Часто тревогу определяют как «отрицательную эмоцию, направленную в будущее», а также как «ощущение страха без конкретной угрозы» и т.д.» [1].

Тревога, с точки зрения Б.Г. Мещеряковой, – это «переживание эмоционального дискомфорта, связанное с ожиданием неблагополучия, предчувствием грозящей опасности. В отличие от страха как реакции на реальную опасность тревога есть переживание неопределенной, безобъективной угрозы, причем социального характера». Оптимальный уровень тревоги, с точки зрения В.П. Зинченко, необходим для эффективного приспособления к действительности (адаптивная тревога). Чрезмерно низкий, как и чрезмерно высокий, уровень – это дезадаптивный компонент поведения [4].

Однако повышенный уровень тревожности является субъективным проявлением неблагополучия личности, свидетельствующим о недостаточной эмоциональной приспособленности к сложным ситуациям.

Очевидно, что существенным аспектом решения проблемы был бы отбор в медицинские вузы студентов с высоким уровнем эмоционально-психологической готовности к обучению и дальнейшей профессиональной деятельности, но система профотбора в вузы построена так, что приемную комиссию в первую очередь интересуют знания студентов по профильным дисциплинам. Поэтому на педагогические коллективы ложится обязанность осуществлять работу по адаптации некоторых обучающихся к сложным условиям [3].

Цель исследования – оценка психологического состояния обучающихся БГМУ различных факультетов для выработки стратегии оказания психологической помощи.

Материалы и методы

Нами была предпринята попытка оценки психологического состояния обучающихся и выявления уровня тревожности у студентов первого курса всех специальностей. Для проведения исследования использовали опросники реактивной и личностной тревожности Спилберга–Ханина, содержащие две оценочные шкалы, которые позволяли измерить ситуативную и личностную тревожность. Каждая шкала содержала 20 суждений. Студентам необходимо было выбрать один из четырех предлагаемых ответов и отметить его. Далее при помощи ключа по выбранным ответам определяли уровень развития обоих видов тревожности. Для снижения вероятности образования установки на положительные или отрицательные вопросы в каждый из опросников включено примерно одинаковое число суждений, характеризующих высокую и низкую степени тревожности [2].

Результаты и обсуждение

Тестирование обучающихся БГМУ проходило в январе 2018 года (2017/2018 учеб-

ный год). В нем было задействовано 462 студента-первокурсника лечебного факультета, 349 – педиатрического факультета, 42 – медико-профилактического факультета с отделением биологии, 157 – стоматологического факультета, 74 – фармацевтического факультета и 19 студентов, обучающихся по специальности «Биология». На лечебном и педиатрическом факультетах в зимнюю сессию после первого семестра в учебном плане экзамены отсутствовали, имелись только зачеты. Студентам остальных факультетов предстояла сдача экзаменов.

Результаты исследования показали, что уровень ситуативной (реактивной) тревожности как состояние, связанное с текущей ситуацией, по факультетам примерно был одинаковый (составляло 37-47 баллов). Ориентировочные показатели тревожности были следующими: 20-30 баллов – низкая, 31-44 балла – умеренная, от 45 до 80 баллов – высокая. Среднее же значение уровня личностной тревожности как свойства личности по факультетам сильно отличалось. Самый высокий показатель личностной тревожности (49,7 балла) продемонстрировали студенты по специальности «Биология», которые готовились к экзамену по истории, самый низкий был у студентов педиатрического факультета (37,0 балла), которые проходили тестирование после сессии. Высокоразвитая тревожность говорит о том, что человек испытывает повышенное, необоснованное беспокойство, которое мешает ему. Причем студенты медико-профилактического факультета с отделением биологии, которым предстоял экзамен по химии, продемонстрировали почти такой же уровень личностной тревожности (43,48 балла), что и студенты-первокурсники лечебного факультета (43,0 балла), у которых в сессию были только зачеты. Среднеразвитая тревожность говорит о том, что дела у обследуемого более или менее благополучны.

Аналогичное тестирование по методике «Шкала реактивной и личностной тревожности Спилберга–Ханина» мы проводили и в 2018/2019 учебном году. В нем принял участие 1271 студент – первокурсник в период после экзаменационной сессии (517 – лечебный факультет, 415 – педиатрический факультет, 110 – фармацевтический факультет, 52 – медико-профилактический факультет с отделением биологии, 8 – биология) и часть студентов до экзаменационной сессии (169 – стоматологический факультет) (рис. 1,2).

Результаты оказались предсказуемыми. Самый высокий уровень личностной тревож-

ности (49,7 балла из 80) продемонстрировали студенты стоматологического факультета, на втором месте – фармацевтический факультет (44,2 балла), на третьем – педиатрический факультет (40,7 баллов). Лечебный факультет на предпоследнем месте (34,47 балла). Это лишь раз доказывает, что предстоящая сдача экзаменов и зачетов вызывает у студентов стресс со всеми вытекающими последствиями, требующих педагогической коррекции (рис. 1).

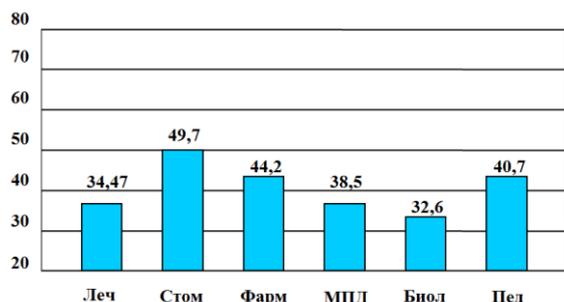


Рис. 1. Среднее значение уровня личностной тревожности по факультетам (2018/2019 учебный год). Здесь и на рис. 2: леч – лечебный, стом – стоматологический, фарм – фармацевтический, МПД – медико-профилактический, пед – педиатрический факультеты, биол – отделение биологии медико-профилактического факультета

Показатели ситуативной (реактивной) тревожности, как и в прошлом учебном году, были у всех респондентов вне зависимости от факультета от предстоящей сессии или после нее в пределах 40-50 баллов. Отличились лишь лечебный факультет – 38,7 балла (из 80), и – стоматологический факультет – 49,7 баллов, студентам которого сессия только предстояла (рис. 2).

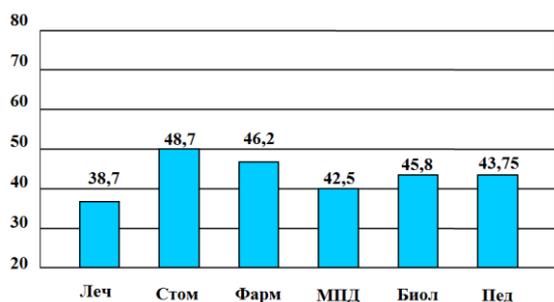


Рис. 2. Среднее значение уровня ситуативной (реактивной) тревожности по факультетам в 2018/2019 учебном году

Таким образом, результаты двухлетнего массового психологического тестирования лишь раз подтвердили тот факт, что и личностная, и ситуативная тревожность студентов повышается в ситуации контроля и оценки знаний. Ситуация может усугубляться в силу её особой значимости для некоторых студентов-первокурсников.

Для подтверждения гипотезы нашего исследования мы с помощью студентов – старшекурсников в октябре 2018 года провели

сравнительный анализ уровня тревожности у студентов разных курсов во время учебного процесса с помощью «Шкалы проявления тревожности Дж. Тейлора» (1953). Опросник включал в себя 60 вопросов, на которые респонденты отвечали «да» или «нет». Интерпретацию результатов проводили путем подсчета количества ответов обследуемых, свидетельствующих об уровне тревожности.

Анализ результатов показал, что среди студентов первого курса преобладает «высокий уровень тревоги» – 49,5%, далее следует показатель «с очень высоким уровнем» – 26,4%, затем «средний показатель с тенденцией к высокому» – 20,8% и «средний показатель с тенденцией к низкому» – 3,3%.

Среди студентов четвертого курса также преобладает «высокий уровень тревожности» – 39,6%, на втором месте – «средний с тенденцией к низкому» – 34,0%, на третьем – «средний с тенденцией к высокому» – 19,8% и наименьший показатель «с очень высоким уровнем тревоги» – 6,6%.

На пятом курсе преобладает показатель «высокий уровень тревоги» – 36,3%, «средний с тенденцией к низкому» – 34,0%, «средний с тенденцией к высокому» – 26,4% и на последнем месте показатели с низким уровнем – 3,3%.

Таким образом, общее в ответах студентов 1, 4 и 5 курсов – это то, что лидирует «высокий уровень тревожности», что и подтверждает актуальность данной проблемы. Отличие же состоит в том, что в зависимости от курса «скачет» показатель «очень высокий уровень показателя тревоги»: 26,4% на первом курсе, 6,6% – на четвертом курсе и отсутствием данного показателя на пятом курсе. Мы можем предположить, что с годами стрессоустойчивость на уровне высокого эмоционального напряжения вырабатывается у большинства студентов тревожно-мнительного типа акцентуации. Уровень «средний показатель с тенденцией к низкому» с годами усиливается (3,3%) у первокурсников из нашей выборки, у студентов четвертого и пятого курсов он составляет 34,0%. Очевидно, какая-то часть из выборки «высокого уровня тревоги» затем распределяется между «средним уровнем с тенденцией к низкому» и «средним уровнем с тенденцией к высокому» (20,8%, 19,8% и 26,4%).

Таким образом, мы можем сделать вывод, что на первом курсе самый высокий уровень тревоги у 96,7% респондентов. Они находятся в зоне высокого и среднего с тенденцией к высокому уровню тревоги. Это объясняется и незавершенной адаптацией к

вузовскому обучению, и самостоятельной жизнью вдали от дома, и насыщенной программой обучения в медицинском вузе. На четвертом и пятом курсах тоже достаточно высок уровень тревожности – у студентов 66,0% и 62,7% соответственно. Он ниже, чем на первом, но все равно достаточно высок. Причиной этого являются предстоящие аккредитация, подготовка к ней и неопределенность в будущем трудоустройстве.

Следовательно, оценка уровня тревожности у студентов первого курса целесообразна и обязательна для своевременного оказания педагогической поддержки и психологической помощи со стороны кураторов, педагогов, представителей деканатов факультетов.

Мы хотим сделать акцент на том, что это только наши первые шаги в направлении изучения и сохранения психического здоровья студента-первокурсника. Работа требует тщательной проработки проблемы, выбора более удачных психологических тестов, разработки поэтапной методики по выявлению группы риска. Стало понятным, что после первого массового этапа тестирования на уровень тревожности целесообразно группе студентов с высокими показателями особенно личностной тревожности предложить тесты на оценку стрессоустойчивости и фрустрации. Это важно для того, чтобы убедиться, что проблема есть и её надо решать.

Особого внимания требует работа преподавателей, кураторов, представителей деканатов с первокурсниками, которые по результатам обследования попадают в группу риска по особенностям своего психологического состояния.

Кафедры гуманитарных дисциплин, в том числе и кафедра педагогики и психологии, работают со студентами-первокурсниками всех специальностей, программы которых реализуются в БГМУ. Студенты изучают значительный массив учебных дисциплин, с большим объемом часов. Это позволяет преподавателям достаточно близко познакомиться и с группами, и с каждым студентом в отдельности, что дает возможность узнать причины ситуативной тревожности студентов и целенаправленно оказывать сильную групповую и индивидуальную помощь. А ежегодное тестирование обучающихся на оценку психологического состояния

предоставляет возможность выявить группу риска и своевременно оказать этим студентам психолого-педагогическую поддержку.

Состояние стресса (тревоги) у студентов в процессе деятельности предупреждается психологической подготовкой их к выполнению учебных программ, формированием устойчивых качеств и навыков, умелым управлением их поведением со стороны преподавателей и руководителей вуза.

В рамках стратегии оказания психологической помощи обучающимся исследователи дают различные рекомендации. К примеру, к студентам с повышенным уровнем тревожности не рекомендуется предъявлять категорично высокие требования даже в ситуациях, когда они объективно выполнимы для них. Неадекватная реакция на такие требования может задержать или вообще отодвинуть на долгое время выполнение требуемого задания и, главное, вызвать неадекватные поведенческие реакции.

Для такой категории обучающихся важно создавать на занятиях и вне занятий ситуации эмоционального комфорта. Категорически не рекомендуется нагнетать обстановку, напоминая о серьезности предстоящего зачета, экзамена и значимости их результатов. Напротив, необходимо постоянно создавать ситуации успеха, поощрения и поддержки, а также моделировать ситуации, привлекающие внимание обучающихся, заинтересовывающие их к изучаемой теме и дисциплине (нестандартные аналогии, проблемные задания, интересные примеры из практики и т.д.). Эмоциональное переживание учебного материала благодаря его уникальности и перспективности для будущей профессиональной деятельности существенно влияет на снижение как ситуативной, так и личностной тревожности. Преподавателям стоит также обратить внимание на развитие социальных мотивов «проблемных» студентов (включение их в общественно полезную работу и волонтерское движение, актуализация стремления обрести авторитет и желание быть полезным членом группы).

В заключение отметим: только зная суть и причины возникновения тех или иных психических состояний, педагог может эффективно управлять деятельностью своих подопечных, обеспечивая студентам эмоционально комфортные условия обучения.

Сведения об авторах статьи:

Амиров Артур Фердсович – д.п.н., профессор, заведующий кафедрой педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: amirov.af@yandex.ru.

Коньшина Юлия Евгеньевна – к.п.н., доцент кафедры педагогики и психологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: evgjulia@yandex.ru.

Гайсина Анастасия Эдуардовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: n-gajsina@mail.ru.

Халитова Ильнара Фаиковна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sunny.khalitova@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров А.Г. Изменение уровней тревожности студентов в условиях учебной деятельности / А.Г. Александров, П.И. Лукьяненко // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 6. – С. 5-14.
2. Гребень, Н.Ф. Психологические тесты для психологов, педагогов, специалистов по работе с персоналом/ Н.Ф. Гребень. – Минск: Букмастер, 2014. – 280 с.
3. Ивановский, Ю.В. Реализация программы охраны здоровья в Башкирском государственном медицинском университете /Ю.В. Ивановский, Ю.Е. Коньшина, Е.Е. Липатова // Социология. – 2016. – № 3. – С.193-198.
4. Современный психологический словарь /под ред. Б.Г. Мещерякова, В.П. Зинченко. – СПб.: Прайм-еврознак, 2007. – 490 с.

REFERENCES

1. Alexandrov A. G., Lukyanenko P. I. Changes in the levels of anxiety of students in conditions of educational activity // Scientific review. Medical Sciences, 2016 – № 6. – P. 5-14.
2. Comb N.F. Psychological tests, psychologists, teachers, professionals working with staff/ N. F. Comb. – Minsk: Bookmaster, 2014. – 280 s.
3. Ivanovsky Yu. V., Konshina Yu. E., Lipatova E. E. Implementation of the program of health protection at the Bashkir state medical University // Sociology, 2016 – № 3. – P. 193-198.
4. Modern psychological dictionary /edited by B.G. Meshcheryakov, V.P. Zinchenko. – SPb.: Prime-euroznak, 2007. – 490 p.

УДК 616-084

© Коллектив авторов, 2019

Г.М. Ардуванова, О.В. Васильева, Э.Э. Шамшеев, Л.И. Величко, А.С. Сергеева
**«ВАКЦИНИРОВАТЬ НЕЛЬЗЯ БОЛЕТЬ» МНЕНИЕ РОДИТЕЛЕЙ
 О ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ ДЕТЕЙ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В наше время вакцинация во всем мире является весьма актуальной проблемой в связи с многочисленными вспышками управляемых инфекций и возрастающей тенденцией отказа родителей от вакцинопрофилактики. В нашем исследовании детально изучается мнение родителей о вакцинопрофилактике детей. Было проведено анонимное онлайн-анкетирование 400 родителей в возрасте от 20 до 55 лет. В ходе проделанной работы было выяснено, что основная часть родителей (206 человек, 51%) положительно относится к вакцинации. При этом среди всех социально-возрастных групп есть те, кто относится к вакцинопрофилактике с недоверием и требует отдельного внимания со стороны медицинских работников в проведении санитарно-просветительной деятельности. В 49,8% случаев родители опасаются побочных реакций при использовании вакцин. Это связано с недостаточной информированностью населения о составе вакцин, безопасности адъювантов и стабилизаторов, которые добавляются в процессе производства, и способах введения лекарственной формы. Необходимо повышать уровень информированности родителей, находить доступные пути разъяснения базовых принципов вакцинации для повышения уровня охвата иммунизацией и воспитания здорового поколения нашей страны.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, санитарно-просветительная работа, дети, вакцинация.

G.M. Arduvanova, O.V. Vasilyeva, E.E. Shamsheev, L.I. Velichko, A.S. Sergeeva
**«VACCINATE YOU CAN'T GET SICK» OPINION OF PARENTS
 ABOUT PREVENTIVE VACCINATION OF CHILDREN**

Nowadays, vaccination is a very urgent problem in connection with numerous controlled infections episodes throughout the world and increasing tendency of parents to refuse vaccination. The research was conducted to study the attitude of parents to preventive vaccination of children. The study included questionnaire survey of 400 parents aged from 20 to 50 years old. In the course of the work, it was found out that the main part of the parents have a positive attitude towards vaccination (206 people - 51%), but there are those who treat vaccine prevention with distrust and require separate attention from health workers in carrying out sanitary and health communication. In 49,8% of cases parents are in fear of vaccination adverse effects. It is connected with the lack of knowledge about vaccines composition, safety of adjuvants and stabilizers, which are added during manufacturing, as well as mode of administration. It is necessary to raise awareness of parents, to find the ways to explain the base of preventive immunization to boost the immune coverage of population and to bring up the healthy generation of our country.

Key words: preventive immunization, personal, social and health education, children, vaccination.

С момента открытия вакцин история человечества разделилась на два периода: до и после. Ни одна из войн не сравнится в количестве жертв с массовыми эпидемиями чумы, жёлтой лихорадки, оспы и других инфекций. Поражая население столиц величайших держав, эпидемии становились причиной исчезновения целых цивилизаций. Попытки людей управлять

инфекциями начались еще в древние времена, когда для перенесения болезни в более лёгкой форме применялась вариоляция. В 1725 году этот способ был привезен Монтэгю в Европу. Спустя 70 лет английский врач Эдвард Дженнер привил восьмилетнему мальчику живую культуру оспы крупного рогатого скота. Через месяц Дженнер заразил мальчика человеческой оспой,

ребенок не заболел, что подтверждало теорию Дженнера о том, что прививка коровьей оспы защищает от человеческой. Это положило начало методу вакцинации [1].

С помощью иммунопрофилактики в течение жизни одного поколения были ликвидированы или сведены к минимуму более десятка тяжелых инфекций [2]. ВОЗ подтвердила полную элиминацию натуральной оспы и малярии в Европе. В 2019 году было объявлено о элиминации краснухи в России. Ежегодно во всем мире проведение профилактических прививок предотвращает гибель около 2-3 миллионов детей в год. Важным аспектом иммунопрофилактики является её опосредованное влияние на снижение антибиотикорезистентности – феномена 21 века, угрожающего всему населению земного шара [3].

Вакцинопрофилактика – самый эффективный и экономически выгодный способ ликвидации управляемых инфекций. Почему в последнее время нарастает тенденция к снижению числа вакцинированных детей, а родители боятся вакцинации больше, чем развитие эпидемий инфекций? Почему люди забыли о том, сколько жизней унесли инфекционные заболевания до появления вакцин?

Снижение охвата иммунизацией населения стало причиной вспышек дифтерии и кори не только в странах Европы, но и в других регионах мира. Вследствие этого ВОЗ причислила отказ от вакцинопрофилактики к числу 10 глобальных угроз человечеству, так как он усугубляет и без того острую эпидемиологическую обстановку [4].

Цель исследования: выяснить отношение родителей к вакцинопрофилактике детей.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование методом анонимного онлайн-анкетирования. Было опрошено 400 родителей-респондентов. Критерии включения в исследование: родители в возрасте от 20 до 55 лет. Критерии исключения из исследования: родители, заполнившие анкету некорректно. Была разработана анкета, содержащая вопросы открытого, полужакрытого и закрытого типов, с множественным выбором вариантов ответа. Вопросы позволяли узнать мнение родителей о профилактических прививках, об источниках информации, используемых родителями для изучения вопросов вакцинопрофилактики, и основных причинах отказа от вакцинации детей. Часть вопросов позволяли выявить тенденции родителей в формировании приверженности к вакцинопрофилактике. Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы Excel. При сравнении показателей использовался непараметрический критерий χ^2 . Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты и обсуждение

Среди респондентов преобладали родители в возрасте от 30 до 39 лет – 204 человека (51%), из них 80% (321 чел.) – городские жители (табл. 1).

Большая часть опрошенных имели высшее образование. Многодетные родители представляли небольшую группу – 50 человек (12,5%) (табл. 2).

Таблица 1

Количество респондентов	Возраст, лет				Место проживания	
	20-29	30-39	40-49	50-55	город	село
Абс.	125	204	62	9	321	79
Относ., %	31	51	15	2	80	20

Таблица 2

Количество респондентов	Уровень образования родителей			Число детей в семье		
	среднее полное	среднее профессиональное	высшее	1	2	более 3
Абс.	27	78	295	170	180	50
Относ., %	7	19	74	42,5	45	12,5

Большая часть респондентов (206 человек – 51,5%) позитивно относятся к вакцинопрофилактике, с недоверием – 159 (39,75%) человек, решительно против прививок – 35 (8,75%) анкетированных (рис. 1).

Было установлено, что сельские жители привержены к вакцинопрофилактике детей. Среди респондентов, указавших свое постоянное место жительства, положительное отношение к вакцинации детей отметили 59

(74,6%) жителей села и 36 (45,7%) городских жителей ($p < 0,001$).

Уровень образования родителей не влияет на принятие решений относительно профилактических прививок. Одобрительное отношение к вакцинации высказали 147 (50%) анкетированных с высшим образованием, 45 (58%) со средним профессиональным и 13 (48%) со средним полным ($p > 0,05$). Достоверной разницы в приверженности к вакцина-

ции между возрастными группами также не наблюдалось ($p \chi^2 > 0.05$).



Рис. 2. Отношение родителей к вакцинопрофилактике

Больше половины опрошенных родителей в качестве основного источника информации, формирующее их мнение о вакцинопрофилактике выбрали санитарно-просветительную деятельность медицинских работников – 226 (56,5%). Каждый третий респондент для поиска информации использует социальные сети и интернет, каждый пятый доверяет мнению знакомых и родственников. СМИ и периодические издания непрофильного характера авторитетны для каждого четвертого родителя. Не интересуются информацией о вакцинации 27 (6,75%) человек (рис. 2).

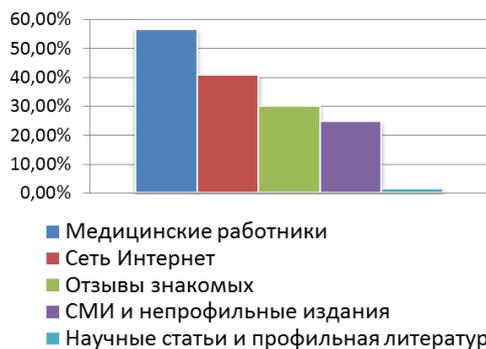


Рис. 2. Ведущие источники информации, влияющие на мнение родителей по вопросам вакцинопрофилактики детей

С национальным календарем профилактических прививок знакомы 288 (72%) респондентов. 173 человека (43%) о календаре прививок узнали благодаря медицинским работникам, остальные 115 (29%) изучали этот вопрос самостоятельно. Не осведомлены о данном документе 112 (28%) человек.

Наибольшие опасения (121 родителя (49,8%) из 243) вызывает вопрос о побочных

реакциях на вакцинацию (повышение температуры, аллергические реакции, тяжелый неврологический дефицит). Многие респонденты – 63 (26%), считают, что в составе вакцин имеются токсические вещества, а 36 опрошенных родителей (14,8%) высказывают мнение о том, что иммунитет ребенка способен сам побороть инфекцию.

Отягощенный преморбидный фон ребёнка и недостаточная информированность о вакцинации являются причинами отказа от прививок каждого пятого респондента (рис. 3).

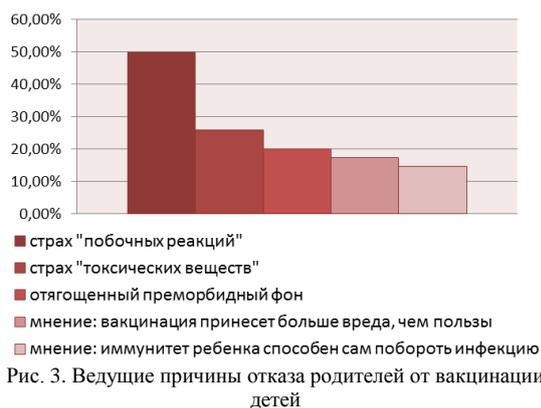


Рис. 3. Ведущие причины отказа родителей от вакцинации детей

Выводы

Основная часть опрошенных родителей (51%) положительно относится к вакцинопрофилактике, получая разъяснительную информацию как на приеме у медицинских работников, так и из сети интернет, что может быть использовано для индивидуального подхода в работе с населением. Родители всех социальных и возрастных групп населения, в равной степени относящиеся с неодобрением и сомнением к вакцинации, являются ресурсом для повышения уровня приверженности к вакцинопрофилактике. На данную группу следует обратить особое внимание при ведении санитарно-просветительной работы. Информированность родителей медработником о таких понятиях, как национальный календарь прививок, поствакцинальные реакции, возможные последствия инфекционных заболеваний, повышает доверие населения к вакцинопрофилактике и увеличивает успех программ вакцинации. В результате этого мы увеличиваем число вакцинированных детей, формируем среду здорового образа жизни, здоровое будущее поколение нашей страны.

Сведения об авторах статьи:

Ардуванова Галина Марвановна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dr.arduvanova@yandex.ru.

Васильева Олеся Владимировна – студентка ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Email: vasilolesya@mail.ru.

Шамшеев Эркин Эдуардович – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shamsheeverkin@mail.ru.

Величко Любовь Игоревна – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lyubov_velichko@bk.ru.

Сергеева Анастасия Сергеевна – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: almatamater@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Микиртичан, Г.Л. Из истории вакцинопрофилактики: оспопрививание / Г.Л. Микиртичан // Российский педиатрический журнал. – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 55-62.
2. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика-2018: справочник, 13-е изд., расширенное / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский. – М.: Боргес, 2018. – 7с.
3. Баранов, А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей/ А.А. Баранов [и др.]// Педиатрическая фармакология. 2015 [Электронный ресурс] URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/vaktsinoprofilaktika-pnevmonokkovoy-infektsii-u-detey> (дата обращения 1.02.2019)
4. Suggested citation. 2018 Assessment report of the Global Vaccine Action Plan.Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Geneva: World Health Organization. (WHO/IVB/18.11). 2018 [Электронный ресурс] URL: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2018_EN.pdf?ua=1 (Дата обращения 20.01.2019)

REFERENCES

1. Mikirtichan, G.L. Iz istorii vakcinoprofilaktiki: ospoprivivanie. /G.L. Mikirtishan //Rossijskij pediatricheskij zhurnal. – 2016. – Т. 19. – № 1. – S. 55-62. [In Russ].
2. Tatochenko, V.K. Immunoprofilaktika-2018: spravochnik, 13-e izdanie, rasshirennoe / V.K. Tatochenko, N.A. Ozereckovskij. – М.: Borges-2018. – S. 7. [In Russ].
3. Baranov, A.A. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoj infekcii u detej./ A. A. Baranov [i soavt.]// Pediatricheskaya farmakologiya. 2015 [Elektronnyj resurs] URL: <https://cyberleninka.ru/article/v/vaktsinoprofilaktika-pnevmonokkovoy-infektsii-u-detey> (data obrashcheniya 1.02.2019) [In Russ].
4. Suggested citation. 2018 Assessment report of the Global Vaccine Action Plan.Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. Geneva: World Health Organization. (WHO/IVB/18.11). 2018 [Electronic resource] URL: https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/SAGE_GVAP_Assessment_Report_2018_EN.pdf?ua=1 (accessed 20.01.2019) (in English)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 599.323.4:591.2:665.353.4

© Коллектив авторов, 2019

А.В. Лящук¹, В.И. Лузин¹, В.Н. Морозов², Е.Н. Морозова²
**ХИМИЧЕСКИЙ И МАКРОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ КОСТЕЙ СКЕЛЕТА
 ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ СОДЕРЖАНИИ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА В РАЦИОНЕ
 У БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА**

¹ГУ «Луганский государственный медицинский университет
 им. Святителя Луки», г. Луганск

²ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
 исследовательский университет», г. Белгород

В настоящее время установлена несомненная связь между скелетом и жировой тканью на различных функциональных уровнях, однако целостных сведений о морфогенезе скелета в условиях ожирения на данный момент нет. Целью исследования явилось установить особенности химического и макроэлементного состава костей у крыс различного возраста при алиментарном ожирении. Эксперимент проведен на крысах-самцах 2-х групп: 1-я – контрольная, 2-я – крысы, получавшие в течение 6 недель пальмовое масло из расчета 30 г/кг/сут. Сроки наблюдения составили 1, 10, 30 и 60 суток по окончании 6 недель от начала приема пальмового масла. Химический состав костей определяли весовым методом и методом спектрофотометрии. Употребление пальмового масла из расчета 30 г/кг/сут в течение 6 недель у крыс сопровождается дисбалансом макроэлементного состава костей (увеличением содержания натрия, калия; снижением содержания кальция и соотношения кальций/фосфор). Расстройство макроэлементного состава костей нарастает по мере увеличения длительности употребления пальмового масла. В наибольшей степени эти изменения прогрессируют у половозрелых животных и животных старческого возраста, а в наименьшей степени – у ювенильных крыс.

Ключевые слова: крыса, кости скелета, химический и макроэлементный состав, пальмовое масло.

A.V. Lyaschuk, V.I. Luzin, V.N. Morozov, E.N. Morozova
**CHEMICAL AND MACROELEMENTAL COMPOSITION
 OF SKELETAL BONES AT DIET ENRICHED WITH PALM OIL
 IN RATS OF DIFFERENT AGES**

Nowadays, there is an undoubted link between the skeleton and adipose tissue at various functional levels; however, there is no complete information about skeletal morphogenesis in obesity at this time. The aim of the research was to establish the characteristics of the chemical and macroelemental composition of bones in rats of different ages with alimentary obesity. The experiment was carried out on male rats of the two groups: group 1 - control, group 2 - rats receiving 6 weeks palm oil in dose of 30 g/day/kg. The periods of the experiment were 1, 10, 30 and 60 days after 6 weeks from the start of palm oil intake. The chemical composition of the bones was determined by weight and spectrophotometry methods. The use of palm oil in dose of 30 g/day/kg is accompanied by an increase in the content of water, sodium and potassium, and a decrease in the content of organic and mineral substances, calcium and the ratio of calcium/phosphorus which increases with the duration of use of palm oil. These changes are most pronounced in adult and elderly animals, and to the least extent in juvenile rats.

Key words: rat, skeletal bones, chemical and macroelemental composition, palm oil.

Ожирение и остеопороз в настоящее время имеют все более широкое распространение, оказывают большое влияние как на смертность, так и на заболеваемость и поэтому являются двумя серьезными проблемами современного здравоохранения [8]. За последние десятилетия оба эти заболевания стали еще более серьезной угрозой здоровью, поскольку с увеличением продолжительности жизни населения увеличивается и риск развития как остеопороза, так и ожирения [12].

Жировая ткань функционирует как эндокринный орган, высвобождая ряд адипокинов, которые модулируют метаболизм глюкозы и липидов, воспаление, аппетит и резистентность к инсулину [6]. Некоторые из этих адипокинов, такие как интерлейкин-6, и фактор некроза опухоли- α оказывают негативное влияние на гомеостаз костных клеток [10]. Скелет также может рассматриваться как эн-

докринный орган, который влияет на контроль массы тела и гомеостаз глюкозы через остеокальцин и остеокальцин [7]. Таким образом, связь между скелетом и жировой тканью на различных функциональных уровнях несомненна, однако единых сведений о морфогенезе скелета при ожирении на данный момент до сих пор не существует.

Цель данного исследования – установить особенности макроэлементного состава костей скелета белых крыс различного возраста в условиях алиментарного ожирения, вызванного избыточным употреблением в пищу пальмового масла.

Материал и методы

Эксперимент был проведен на 216 белых лабораторных крысах-самцах трех возрастных групп: ювенильных (исходная масса 50-55 г), половозрелых (180-190 г) и старческого возраста (300-320 г). Все манипуляции

проводились с соблюдением правил и норм, прописанных в директивах Европейского сообщества (86/609 ЕЕС) и Хельсинкской декларации. Животные контрольной (1-й) группы содержались в стандартных условиях вивария согласно существующим требованиям и положениям [9]. Животные 2-й группы в дополнение к стандартному рациону получали пальмовое масло из расчета 30 г/кг/сут [2]. Сроки наблюдения составили 1, 10, 30 и 60 суток по окончании 6 недель от начала приема пальмового масла; в ходе дальнейшего наблюдения животные 2-й группы продолжали получать пальмовое масло. По истечении сроков наблюдения животных декапитировали под эфирным наркозом, выделяли большеберцовые, тазовые кости и третий поясничный позвонок. Определяли процентное содержание воды, органических и неорганических веществ, которые рассчитывали последовательно по разнице между исходной массой и массой после высушивания костей до постоянного веса при температуре 105°C в сушильном шкафу и озоления в муфельной печи при температуре 450-500°C в течение 12 часов [3]. Полученную золу (10 мг) растворяли в 2 мл 0,1 Н химически чистой соляной кислоты, доводили до 25 мл бидистиллированной водой. В полученном растворе определяли содержание натрия, калия и кальция на атомно-абсорбционном фотометре «Сатурн-2» в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени [1,5], а также содержание фосфора колориметрически по Бригсу на электрофото-

колориметре КФК-3 [3]. Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [4].

Результаты и их обсуждение

К 60 суткам наблюдения у ювенильных крыс содержание воды в исследуемых костях (большеберцовая, тазовая и третий поясничный позвонок) было больше значений 1-й группы на 9,61 – 11,45%, а содержание органических и минеральных веществ – меньше на 5,33 – 5,38% и 4,75 – 5,02% соответственно. У половозрелых животных аналогичные отклонения составили соответственно 11,93 – 14,96%, 6,36 – 6,43% и 5,00 – 6,33%, а у крыс старческого возраста – 13,50 – 16,43%, 5,89 – 6,99% и 6,19 – 7,23% (здесь и далее все приведенные цифровые показатели статистически значимо отличаются от группы сравнения ($p \leq 0,05$)).

В те же сроки содержание кальция в золе исследуемых костей и соотношение кальция/фосфор были меньше значений 1-й группы на 5,99 – 6,85% и 5,31 – 6,29% у ювенильных крыс, на 6,41 – 7,95% и 7,96 – 9,51% у половозрелых животных и на 7,10 – 7,89% и 8,40 – 9,46% у крыс старческого возраста (см. рисунок). Вместе с тем содержание гидрофильных элементов увеличивалось, и к 60 суткам содержание натрия и калия в исследуемых костях было выше значений 1-й группы на 6,06 – 7,80% и 6,74 – 8,15% у ювенильных крыс, на 8,39 – 8,87% и 7,12 – 9,46% у половозрелых животных и на 10,02 – 10,91% и 10,09 – 11,94% у крыс старческого возраста.

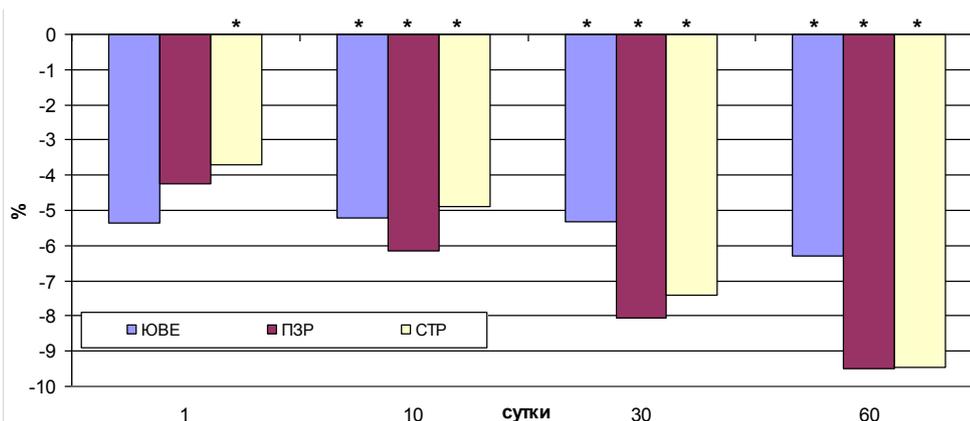


Рис. Динамика изменения соотношения кальций/фосфор в золе большеберцовой кости в зависимости от длительности избыточного употребления пальмового масла и возраста животных (в процентах по отношению к контрольной группе)

Примечание. ЮВЕ – ювенильные животные, ПЗР – половозрелые животные, СТР – животные старческого возраста.

* Достоверное отличие от показателей группы сравнения ($p \leq 0,05$).

Полученные данные можно объяснить следующим образом: при ожирении развивается неспецифическое воспаление, которое характеризуется экспрессией лептина, адипонектина, интерлейкина 6, интерлейкина 10, TNF- α , соматотропного и паратиреоидного гормонов и

др., которые оказывают свое влияние путем модулирования сигнальных путей в костях [11]. Мессенджеры, которые активируются в результате развития ожирения, снижают функциональную активность остеобластов, остеоцитов и мышц, а также увеличивают актив-

ность остеокластов. Вследствие этого нарушаются процессы минерализации в костях, что сопровождается дисбалансом минерального и макроэлементного состава.

Выводы

1. Употребление пальмового масла в течение 6 недель из расчета 30 г/кг/сут сопровождается дисбалансом макроэлементного состава исследуемых костей (увеличение содержания воды, натрия и калия, и уменьшение содержа-

ния органических и минеральных веществ, кальция и соотношения кальций/фосфор), которые нарастают по мере увеличения длительности употребления пальмового масла.

2. По мере увеличения длительности избыточного употребления пальмового масла эти изменения в наибольшей степени прогрессируют у половозрелых крыс и животных старческого возраста и в наименьшей степени – у ювенильных крыс.

Сведения об авторах статьи:

Лящук Александр Викторович – ассистент кафедры госпитальной хирургии, травматологии и ортопедии ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Адрес: 91045, г. Луганск, квартал 50-лет Оборона Луганска, 1г.

Лузин Владислав Игоревич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ГУ «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки». Адрес: 91045, г. Луганск, квартал 50-лет Оборона Луганска, 1г. E-mail: vlad_luzin@i.ua.

Морозов Виталий Николаевич – к.м.н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru.

Морозова Елена Николаевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека Медицинского института НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. E-mail: morozova_en@bsu.edu.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Брицке, Э.М. Атомно-абсорбционный спектральный анализ / Э.М. Брицке. – М.: Химия, 1982. – 244 с.
2. Исмаилова, К.Р. Динамика массы тела и интраабдоминальной жировой ткани у крыс-самцов различного возраста, получавших рацион с избыточным содержанием пальмового масла и возможности ее коррекции экстрактом Гарцинии камбоджийской / К.Р. Исмаилова, А.В. Лящук, Ю.В. Гайворонская // Украинский морфологический альманах имени профессора В.Г. Ковешникова. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 56-62.
3. Колб, В.Г. Справочник по клинической химии / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1982. – 336 с.
4. Лапач, С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морин, 2000. – 320 с.
5. Новиков, Ю.В. Применение спектрографии для определения минерального состава костной ткани при гигиенических исследованиях / Ю.В. Новиков, А.В. Аксюк, А.М. Ленточников // Гигиена и санитария. – 1969. – № 6. – С. 72-76.
6. Attie, A.D. Adipocyte metabolism and obesity // A.D. Attie, P.E. Scherer // J Lipid Res. – 2009. – Vol. 50, Suppl. – P. S395-S399.
7. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice / M. Ferron [et al.] // Bone. – 2012. – Vol. 50. – P. 568-575.
8. Hu, F.B. Overweight and obesity in women: health risks and consequences / F.B. Hu // J Womens Health (Larchmt). – 2003. – Vol. 12. – P.163-172.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
10. Molecular aspects of adipokine-bone interactions / P. Magni [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2010. – Vol. 10. – P. 522-532.
11. Molecular Mechanisms of Obesity-Induced Osteoporosis and Muscle Atrophy / R. Bipradas [et al.] // Front Physiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 439.
12. Obesity and fractures in postmenopausal women / M.O. Premaor [et al.] // J Bone Miner. Res. – 2010. – Vol. 25. – P. 292-297.

REFERENCES

1. Bricke, E.H.M. Atomno-absorbicijonnyj spektral'nyj analiz / E.H.M. Bricke. – M.: Himiya, 1982. – 244 s (in Russian).
2. Ismailova, K.R. Dinamika massy tela i intraabdominal'noj zhirovoj tkani u krysov-samcov razlichnogo vozrasta, polchavshih racion s izbytochnym sodержaniem pal'movogo masla i vozmozhnosti ee korrekcii ehkstraktom Garcinii kambodzhijskoj / K.R. Ismailova, A.V. Lyashchuk, YU.V. Gajvoronskaya // Ukrainskij morfologicheskij al'manah imeni professora V.G. Koveshnikova. – 2017. – Tom 15, № 3. – S. 56-62 (in Russian).
3. Kolb, V.G. Spravochnik po klinicheskoy himii / V.G. Kolb, V.S. Ka-myshnikov. – Minsk: Belarus', 1982. – 336 s (in Russian).
4. Lapach, S.N. Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh is-sledovaniyah s ispol'zovaniem Exsel / S.N. Lapach, A.V. Chubenko, P.N. Babich. – Kiev: Morion, 2000. – 320 s (in Russian).
5. Novikov, YU.V. Primenenie spektrografii dlya opredeleniya minera-l'nogo sostava kostnoj tkani pri gigienicheskikh issledovaniyah / YU.V. Novikov, A.V. Aksyuk, A.M. Lentochnikov // Gigena i sanitariya. – 1969. – № 6. – S. 72-76 (in Russian).
6. Attie, A.D. Adipocyte metabolism and obesity // A.D. Attie, P.E. Scherer // J Lipid Res. – 2009. – Vol. 50, Suppl. – P. S395-S399.
7. Intermittent injections of osteocalcin improve glucose metabolism and prevent type 2 diabetes in mice / M. Ferron [et al.] // Bone. – 2012. – Vol. 50. – P. 568-575.
8. Hu, F.B. Overweight and obesity in women: health risks and consequences / F.B. Hu // J Womens Health (Larchmt). – 2003. – Vol. 12. – P.163-172.
9. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
10. Molecular aspects of adipokine-bone interactions / P. Magni [et al.] // Curr. Mol. Med. – 2010. – Vol. 10. – P. 522-532.
11. Molecular Mechanisms of Obesity-Induced Osteoporosis and Muscle Atrophy / R. Bipradas [et al.] // Front Physiol. – 2016. – Vol. 7. – P. 439.
12. Obesity and fractures in postmenopausal women / M.O. Premaor [et al.] // J Bone Miner. Res. – 2010. – Vol. 25. – P. 292-297.

М.В. Плосконос
**ОЦЕНКА СПОСОБА ГИБЕЛИ СПЕРМАТОЗОИДОВ ЧЕЛОВЕКА
В УСЛОВИЯХ IN VITRO**
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Астрахань

Цель исследования – оценка способов гибели человеческих эякуляторных сперматозоидов методами апоптоза и некроза *in vitro*.

Исследованы эякуляты 40 фертильных мужчин в возрасте от 22 до 38 лет. Сперматозоиды выделяли из образцов эякулята, отмывали от семенной плазмы фосфатно-солевым буфером. Подвижность и жизнеспособность половых клеток, в том числе и при наличии маркера апоптоза (экстернализация фосфатидилсерина, выявляемого по связыванию с Аннексином V), были исследованы у свежеевыделенных сперматозоидов и сперматозоидов после 4- и 24-х часов инкубации *in vitro* при температуре 37°C.

После 4-х часов инкубации *in vitro* не было выявлено достоверных изменений параметров сперматозоидов, но после 24-х часов инкубации отмечено снижение подвижности и жизнеспособности половых клеток. Однако эти изменения не сопровождались повышением уровня гамет с маркером апоптотического процесса. В результате проведенного исследования установлено, что эякуляторные сперматозоиды здорового человека не запускают процесс апоптоза в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: сперматозоиды, жизнеспособность, апоптоз, некроз.

M.V. Ploskonos
EVALUATION OF THE METHOD OF HUMAN SPERM CELL DEATH IN VITRO

The aim of the study was to assess the methods of death of human ejaculatory sperm by methods of apoptosis and necrosis *in vitro*.

The ejaculates of 40 fertile men aged 22 to 38 years were studied. Sperms were isolated from ejaculate samples, washed from the seminal plasma with phosphate-salt buffer. Motility and viability of germ cells, including in the presence of apoptosis marker (externalization of phosphatidylserine, detected by binding to Annexin-V) were investigated in freshly isolated sperm and sperm after 4 and 24 hours of incubation *in vitro* at 37°C.

After 4 hours of incubation *in vitro* no significant changes in sperm parameters were found, but after 24 hours of incubation there was a decrease in motility and viability of germ cells. However, these changes were not accompanied by any increase in the level of gametes with the marker of apoptotic process. The study found that ejaculatory sperm of a healthy person does not trigger the process of apoptosis at least *in vitro*.

Key words: sperm, viability, apoptosis, necrosis.

Репродуктивная функция человека является одним из наименее изученных разделов медицины. В настоящее время установлено, что причиной бесплодного брака в 40% случаев является мужской фактор. В Российской Федерации более 4 млн мужчин страдают бесплодием различной формы [1].

Несмотря на значительные успехи современной андрологии в диагностике нарушений репродуктивной функции, структура и причины мужского бесплодия до сих пор не вполне понятны [8].

Причины снижения мужской репродуктивной функции разнообразны и вызываются различными внешними и внутренними факторами. Дисфункция и нежизнеспособность сперматозоидов являются самой частой причиной бесплодия, выявляемого у 1 из 15 мужчин [9].

С внедрением современных вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) стало возможным деторождение от бесплодных мужчин. Одним из наиболее важных и актуальных аспектов репродуктивной медицины является вопрос о жизнеспособности и полноценности мужской гаметы. В большинстве случаев причиной неудовлетворительных исходов ВРТ является активация апоптоза в сперматозоиде [6].

Для мужских гамет важна длительная жизнеспособность, поэтому в норме апоптоз не должен затрагивать эякуляторные сперматозоиды. Однако у зрелых сперматозоидов выявляются признаки апоптоза [7].

Представляет интерес, являются ли маркеры апоптоза результатом неудавшегося апоптотического процесса, начавшегося до эякуляции, или они служат признаком апоптоза, инициированного в постэякуляторный период [3].

Целью данного исследования было оценить способы гибели эякуляторных сперматозоидов человека путем апоптоза или некроза в условиях *in vitro*.

Материал и методы

Образцы спермы были получены от здоровых фертильных доноров (n=40) в возрасте от 22 до 38 лет после 72 часов сексуального воздержания. Основные параметры эякулята (концентрация, подвижность, жизнеспособность и морфология сперматозоидов) были оценены согласно рекомендациям и нормативам, предлагаемым ВОЗ [12]. Все образцы, используемые в исследовании, были отнесены к фертильным согласно критериям ВОЗ.

Сперматозоиды отделяли от спермоплазмы центрифугированием в фосфатно-

солевым буфере (рН=7,4). Клетки ресуспендировали в среде Menezo B-2 (BioMerieux, France). Часть клеточной взвеси отбирали для оценки жизнеспособности свежевыделенных сперматозоидов и маркеров апоптоза. Остальную часть взвеси инкубировали в среде B-2 с 5% CO₂ при 37°C в течение 4- и 24-х часов для оценки спонтанного апоптоза сперматозоидов [4].

Оценку жизнеспособности сперматозоидов проводили окрашиванием их эозином (ЭО) по Bloom [12], используя световую микроскопию. Неокрашенные сперматозоиды являлись жизнеспособными клетками.

Апоптоз определяли по экстернализации фосфатидилсерина (ФС) на поверхность мембраны сперматозоида, используя «аннексиновый» метод. Гаметы окрашивали двумя красителями: Аннексином V, меченым флуоресцеиновым реагентом (AnV-FITC), и пропидия иодидом (PI) (Boehringer Mannheim, Germany), согласно инструкции изготовителя. Оценку результатов проводили с помощью флуоресцентной микроскопии [5].

Неокрашенные (AnV-/PI-) сперматозоиды рассматривались как жизнеспособные. (AnV+/PI-) клетки, окрашенные только Аннексином V, оценивались, как вступившие в ранний апоптоз. (AnV+/PI+) клетки, окрашенные и Аннексином V и PI, а также (AnV-/PI+) клетки, окрашенные только PI, рассматривались как мёртвые (некротические) сперматозоиды.

Значение различий в процентном отношении между окрашенными ЭО, PI и AnV сперматозоидами было оценено с помощью критерия Стьюдента при значении $p < 0,05$ и статистической обработки данных программами «Statistica 6.1 for Windows» (StatSoft Inc.) и EXCEL-2007.

Результаты

После отмывания сперматозоидов от семенной плазмы и инкубирования *in vitro* при 37°C подвижность сперматозоидов статистически значимо не изменялась в течение первых 4-х часов инкубации, но после 24-х часов инкубации процентное содержание неподвижных гамет увеличилось (см. таблицу).

Таблица

Содержание неподвижных, нежизнеспособных (ЭО-положительных и PI-положительных) и апоптотических (AnV+/PI-) сперматозоидов в образцах при разных интервалах инкубации *in vitro*

Время инкубации, ч	Количество сперматозоидов, %			
	неподвижных	ЭО-положительных	PI-положительных	AnV+/PI
0	37,0±2,6	35,0±3,0	21,0±3,0* ($p < 0,01$)	10,3±0,5
4	41,0±3,6	36,8±3,1	28,1±2,6* ($p < 0,05$)	9,0±0,6
24	52,3±4,0# ($p < 0,01$)	44,4±2,0# ($p < 0,05$)	34,5±2,4*# ($p < 0,05$)	8,8±0,9

* Достоверно по сравнению с ЭО-положительными; # достоверно по сравнению со свежевыделенными сперматозоидами (0 ч инкубации) при одном методе оценки.

Процентное содержание нежизнеспособных (некротических) сперматозоидов, окрашенных ЭО или PI, не изменялось в течение первых 4-х часов, но увеличивалось после 24-х часов инкубации *in vitro*.

Сравнение результатов окрашивания гамет ЭО и PI для оценки жизнеспособности как свежевыделенных половых клеток, так и клеток после 24-часовой инкубации показало, что процентное содержание сперматозоидов, окрашенных ЭО, было выше, чем процентное содержание сперматозоидов, окрашенных PI. С другой стороны, процентное содержание сперматозоидов с экспрессией ФС, визуализированной по связыванию с Аннексином V, не изменялось в течение 24-х часов инкубации *in vitro* (спонтанный апоптоз).

Обсуждение

Оценка жизнеспособности сперматозоидов основана на определении целостности наружной мембраны у гаметы, её непроницаемости для витальных красителей, например ЭО, который окрашивает только сперматозоиды с поврежденной мембраной, т.е. нежизнеспособные.

Также для определения жизнеспособности сперматозоидов используют флуоресцентные красители – PI в комбинации с красителем AnV-FITC для того, чтобы определить не только живые и мёртвые, но также и сперматозоиды на разных стадиях апоптоза – ранней и поздней [2, 5].

Выявлено, что сперматозоидов, окрашенных ЭО, было больше, чем окрашенных PI, как в популяции свежевыделенных клеток, так и после 24-часовой инкубации. Действительно, окраска ЭО является цитоплазматической, а PI – ядерной, требующей большего времени для того, чтобы пересечь не только плазматическую мембрану, но и ядерную оболочку. Таким образом, сперматозоиды окрашиваются ЭО быстрее.

Следует отметить, что наблюдаемое нами увеличение процентного содержания неподвижных и нежизнеспособных сперматозоидов после 24-х часов инкубации *in vitro* не сопровождалось статистически значимым увеличением концентрации сперматозоидов с признаками начавшегося апоптотического

процесса – экстернализации ФС. Полученные данные показывают, что смерть половых клеток в течение инкубации *in vitro* при температуре 37°C происходит путём некроза, а не апоптоза.

Некоторые авторы описывают присутствие маркеров апоптоза (экстернализация ФС, фрагментация ДНК, экспрессия Fas-антигена) у сперматозоидов у мужчин с нормальным и нарушенным сперматогенезом [4,10,11].

Однако не ясно, сохраняют ли эякуляторные сперматозоиды способность активизировать связанные с апоптозом процессы или маркеры апоптоза, выявленные у эякуляторных сперматозоидов, маркеры, являющиеся следствием неудавшегося апоптоза, возникающего ещё до эякуляции и связанного с уходом от клеток Сертоли сперматид на ранних стадиях апоптоза [3].

Результаты данного исследования показывают, что наличие маркеров апоптоза у эякуляторных сперматозоидов человека является следствием процессов, происходящих до эякуляции.

Увеличение процентного содержания сперматозоидов, окрашенных ЭО и Р1, наблюдается после 24-х часов инкубации *in vitro*. Если бы у эякуляторных сперматозоидов был начат процесс апоптоза в начале ин-

кубации, тогда увеличение концентрации гамет, экспрессирующих ФС, должно быть обнаружено по крайней мере после 4-х часов инкубации.

В данном исследовании все образцы эякулятов были от здоровых доноров, параметры сперматозоидов которых соответствовали критериям нормы [12]. Поэтому процентное содержание гамет с неудавшимся апоптозом у таких пациентов может быть не высоким. Это объясняет тот факт, почему некроз, а не апоптоз, был причиной клеточной смерти большинства сперматозоидов, которые не выжили в течение 24-х часов инкубации.

Заключение

Таким образом, можно предположить, что гибель эякуляторных сперматозоидов в условиях *in vitro* происходит главным образом в результате некроза, а не в результате апоптоза. Погибая, половые клетки теряют подвижность, поэтому не возникает большого риска принять погибающий сперматозоид за жизнеспособный после продления инкубационного периода *in vitro*. Инкубация спермы *in vitro* до 24-х часов не ставит под угрозу результаты ВРТ по крайней мере при использовании образцов спермы доноров с нормозооспермией. Гибель эякуляторных сперматозоидов мужчин с нарушенным сперматогенезом требует оценки.

Сведения об авторе статьи:

Плосконос Мария Вячеславовна – д.б.н., доцент кафедры химии ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Адрес: г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: ploskonoz@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Божедомов, В.А. Мужской фактор бездетного брака: пути решения проблемы / В.А. Божедомов, И.М. Рохликов, Г.Е. Божедомова // Репродуктивные технологии сегодня и завтра: материалы XXVII междунар. конф. РАРЧ, Санкт-Петербург, 6-9 сентября 2017 г. – СПб., 2017. – С. 322-323.
2. Евдокимов, В.В. Применение проточной цитометрии для оценки жизнеспособности сперматозоидов человека/ В.В. Евдокимов, Л.А. Харламова, Д.Т. Айбатов // Экспер. и клин. урология. – 2012. – № 3. – С. 48-50.
3. Плосконос, М.В. Абортивный апоптоз сперматозоидов фертильных мужчин/ М.В. Плосконос // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 3. – С. 147.
4. Плосконос, М.В. Исследование экспрессии белков – маркёров апоптоза Fas и FasL – на человеческих сперматозоидах/ М.В. Плосконос // Проблемы репродукции. – 2015. – № 2 (21). – С. 94-97.
5. Плосконос, М.В. Экстернализация фосфатидилсерина на поверхность мембран сперматозоидов под действием оксидативного стресса/ М.В. Плосконос // Российский иммунологический журнал. – 2015. – № 9 (1). – С. 156-157.
6. Плосконос, М.В. Влияние липополисахаридов Chlamydia trachomatis на апоптоз сперматозоидов и развитие мужского бесплодия/ М.В. Плосконос, А.А. Николаев // Урология. – 2014. – № 1. – С.84-87.
7. Agarwal, A. A unique view on male infertility around the globe/ A. Agarwal, A. Mulgund, A. Hamada // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 13. – P. 37.
8. Comninos, A. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction/ A. Comninos, C. Jayasena, W. Dhillon // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 153-174.
9. Kashanian J. Male Infertility / J. Kashanian, R. Brannigan // JAMA. – 2015. – Vol. 313. – P. 1770.
10. Komija, A. Clinical factors associated with sperm DNA fragmentation in male patients with infertility/A. Komija, T. Kato, Y. Kawachi // The Scient World J. – 2014. – Article ID 868303:1-11.
11. Simon, L. Sperm DNA damage has a negative association with live-birth rates after IVF/L. Simon, I. Proutski, M. Stevenson // Reprod. Biomed. Online. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 68-78.
12. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 5th ed. – WHO (Geneva), 2010. – 270 p.

REFERENCES

1. Bozhedomov, V.A. Muzhskoj faktor bezdetnogo braka: puti resheniya problemy / V.A. Bozhedomov, I.M. Rohlikov, G.E. Bozhedomova // Reproductive technologies today and tomorrow: Materials XXVII international conf. RARCH, Saint-Peterburg, 6-9 September 2017 g. – Saint-Peterburg, 2017. – S. 322-323. [In Russ].

2. Evdokimov, V.V. Primenenie protochnoj citometrii dlya ocenki zhiznesposobnosti spermatozoidov cheloveka/ V.V. Evdokimov, L.A. Harlamova, D.T. Ajbyatov // EHKsper. i klin. urologiya. – 2012. – № 3. – S. 48-50. [In Russ].
3. Ploskonos, M.V. «Abortivnyj» apoptoz spermatozoidov fertil'nyh muzhchin/ M.V. Ploskonos // Mezhdunarodnyj zhurnal ehksperimental'nogo obrazovaniya. – 2014. – № 3. – S. 147. [In Russ].
4. Ploskonos, M.V. Issledovanie ehkspressii belkov – markyrovov apoptoza Fas i FasL na chelovecheskih spermatozoidah/ M.V. Ploskonos // Problemy reprodukcii. – 2015. – № 2 (21). – S. 94-97. [In Russ].
5. Ploskonos, M.V. EHKsternalizaciya fosfatidilserina na poverh-nost' membran spermatozoidov pod dejstviem oksidativnogo stressa/ M.V. Ploskonos// Rossijskij immunologicheskij zhurnal. – 2015, № 9 (1). – S. 156-157. [In Russ].
6. Ploskonos, M.V., Nikolaev A.A. Vliyanie lipopolisaharidov CHlamydia trachomatis na apoptoz spermatozoidov i razvitie muzhskogo besplodiya/ M.V. Ploskonos, A.A. Nikolaev // Urologiya. – 2014. – № 1. – S.84-87. [In Russ].
7. Agarwal, A. A unique view on male infertility around the globe/ A. Agarwal, A. Mulgund, A. Hamada // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2015. – Vol. 13. – P. 37.
8. Comminos, A. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction/ A. Comminos, C. Jayasena, W. Dhillon // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 20, № 2. – P. 153-174.
9. Kashanian J. Male Infertility / J. Kashanian, R. Brannigan // JAMA. – 2015. – Vol. 313. – P. 1770.
10. Komija, A. Clinical factors associated with sperm DNA fragmentation in male patients with infertility/A. Komija, T. Kato, Y. Kawachi // The Scient World J. – 2014. – Article ID 868303:1-11.
11. Simon, L. Sperm DNA damage has a negative association with live-birth rates after IVF/L. Simon, I. Proutski, M. Stevenson // Reprod. Biomed. Online. – 2013. – Vol. 26, № 1. – P. 68-78.
12. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. – 5th ed. – WHO (Geneva), 2010. – 270 p.

УДК 616.9-08: 615.779.9
© Коллектив авторов, 2019

Г.А. Идиатуллина, Ю.З. Габидуллин, З.Г. Габидуллин,
М.М. Туйгунов, А.Г. Губайдуллин, Ф.Ф. Мусыргалина, А.Ф. Ахметзянова
**АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ
ШТАММОВ HAFNIA ALVEI**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Целью нашего исследования явилось определение спектра лекарственной устойчивости клинических штаммов *Hafnia alvei* к наиболее востребованным антибактериальным препаратам. Оценивалась чувствительность бактериофагов к штаммам *Hafnia alvei*. Антибиотикорезистентность изучали на 80 клинических штаммах *Hafnia alvei*, выделенных от больных с желудочно-кишечными, урологическими и гнойно-воспалительными заболеваниями с помощью метода «стандартных дисков», пропитанных широко применяемыми в клинической практике 23 антибиотиками: пенициллин, ампициллин, ампициллин/сульбактам, оксациллин, карбенициллин, линкомицин, канамицин, эритромицин, рифампицин, стрептомицин, гентамицин, тобрамицин, норфлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин, тетрациклин, цефуроксимаксетин, цефтазидим, цефепим, левомецетин, нистатин, нитрофуранами (фурадонин, фурагин). Клинический материал получали из разных бактериологических лабораторий Республики Башкортостан. Бактериофаг выделяли по общепринятой методике из клинических отходов лабораторий. Для определения чувствительности бактериофага к клиническим штаммам *Hafnia alvei* использовали метод пятна (spot-test). Анализ результатов показал, что среди клинических штаммов *Hafnia alvei* к цефепиму проявили устойчивость – 7,5% (6 шт.), к цефтазидиму – 11% (9 шт.), к гемифлоксацину – 15% (12 шт.), к моксифлоксацину – 13,7% (11 шт.). 90±3,75% штаммов были одинаково устойчивы к ампицилину, ампициллину/сульбактаму, цефуроксимаксетину, цефалотину. Бактериофаг оказался способен лизировать 65 культур *Hafnia alvei* (81%) из 80 клинических штаммов, в том числе 60 антибиотикоустойчивых штаммов (75%). Обобщая результаты исследований, можно заключить, что цефтазидим, цефепим, гемифлоксацин, моксифлоксацин, бактериофаг могут быть использованы в качестве лечебно-профилактических препаратов при антибактериальной терапии инфекций, вызванных бактериями *Hafnia alvei*, в том числе для антибиотикорезистентных штаммов.

Ключевые слова: бактерии *Hafnia alvei*, метод «бумажных дисков», антибиотики, ампициллин, ампициллин/сульбактам, цефуроксимаксетин, антибиотикорезистентность, бактериофаги.

G.A. Idiatullina, Yu.Z. Gabidullin, Z.G. Gabidullin,
M.M. Tuigunov, A.G. Gubaidullin, F.F. Musirgalina, A.F. Akhmetzyanova
ANTIBIOTIC RESISTANCE OF CLINICAL STRAINS OF HAFNIA ALVEI

The aim of the study was to determine the spectrum of drug resistance of *Hafnia alvei* clinical strains to the most widespread antibacterial drugs. The work evaluated sensitivity of bacteriophages to *Hafnia alvei* strains. Antibiotic resistance was established by disk diffusion test, where disks were saturated with 23 widely used antibiotics: penicillin, ampicillin, ampicillin/sulbactam, oxacillin, carbeneicillin, lincomycin, kanamycin, erythromycin, rifampicin, streptomycin, gentamycin, tobramycin, norfloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin, tetracycline, axetine cefuroxime, ceftazidime, cefepime, chloromycetin, nystatin, and with nitrofurans: nitrofurantoin, furagin on 80 *Hafnia alvei* clinical strains, taken from patients with gastro-intestinal, urological and pyoinflammatory diseases. Clinical material was obtained from bacteriological laboratories of the Republic of Bashkortostan. Bacteriophage was received by a common method from laboratory clinical wastes. To determine sensitivity of bacteriophage to *Hafnia alvei* clinical strains spot-test was applied. Analysis of the results showed that among *Hafnia alvei* clinical strains 7.5% (6 units) were resistant to cefepime, 11% (9 units) to ceftazidime, 15% (12 units) – to gemifloxacin, 13.7% (11 units) – to moxifloxacin and were equally resistant to ampicillin, ampicillin/sulbactam, axetine cefuroxime, cefolatin - 90±3.75. Bacteriophage can lyse 65 cultures (81%) from 80 *Hafnia alvei* clinical strains, including antibiotic resistant – 60 strains (75%). Summering the results, one may conclude, that ceftazidime, cefepime, gemifloxacin, moxifloxacin and bacteriophage can be used as treatment and preventive drugs during antibacterial therapy of infections caused by *Hafnia alvei* bacteria, including antibiotic resistant strains.

Key words: *Hafnia alvei* bacteria, disk diffusion test, antibiotics, ampicillin, ampicillin/sulbactam, axetine cefuroxime, antibiotic resistance, bacteriophages.

В последние годы значительно возрос удельный вес инфекционных заболеваний человека, вызванных условно-патогенными микроорганизмами. Одним из таких микроорганизмов является представитель семейства Enterobacteriaceae *Hafnia alvei*. Несмотря на то, что бактерии вида *Hafnia alvei* известны как условно-патогенные представители нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта, ротоглотки человека и животных, они способны вызывать ряд заболеваний, таких как менингит, диарея, некротизирующий энтероколит, пневмония, инфекции мочевыводящих путей, эндофтальмит, инфекции мягких тканей, гастроэнтериты, сепсис [5,8-12]. Клинические штаммы *Hafnia alvei* являются возбудителями внутрибольничной инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом [5]. Способность бактерий *Hafnia alvei* образовывать биопленки, снижающие проницаемость антимикробных средств, а также наличие генов лекарственной устойчивости осложняют лечение вызываемых ими инфекций [13-15].

Успех борьбы с любым инфекционным заболеванием зависит от своевременного рационального применения антибактериальных препаратов. Одним из провоцирующих механизмов роста устойчивости микроорганизмов к антибиотикам является нерациональное использование антимикробных препаратов.

Бактериофаги сегодня называют «светлой надеждой в эпоху антибиотикорезистентности». Антибактериальный эффект бактериофагов обусловлен внедрением генома фага в бактериальную клетку с последующим лизисом инфицированной клетки. Вышедшие во внешнюю среду в результате лизиса бактерий бактериофаги лизируют уже другие бактериальные клетки до полного уничтожения патогенных бактерий в очаге воспаления. Лечебно-профилактические препараты на основе бактериофагов являются актуальными антибактериальными средствами и широко используются в последнее время. В состав этих препаратов входят литические бактериофаги, способные проявлять антимикробные свойства в отношении определенного вида бактерий - хозяев. По спектру действия бактериофаги могут поражать несколько видов микроорганизмов, проявляя себя как полифаги [3]. Исходя из этого, можно предположить, что существующие биологические препараты (бактериофаги) могут быть чувствительны к *Hafnia alvei*.

Целью нашего исследования явились определение спектра лекарственной устойчивости клинических штаммов *Hafnia alvei* и

рассмотрение возможности применения бактериофагов против инфекции, вызванной *Hafnia alvei*.

Материал и методы

Нами было проведено изучение спектра лекарственной устойчивости клинических штаммов *Hafnia alvei*, выделенных при желудочно-кишечных, урологических и гнойно-воспалительных заболеваниях. Антибиотикорезистентность определяли с помощью метода «стандартных дисков», пропитанных широко применяемыми в практике антибиотиками [6,7], на 80 клинических штаммах *Hafnia alvei*. От пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта выделено 30 штаммов, от больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей – 30 штаммов, а при инфекционных процессах мочевыводительной системы – 20 штаммов. Работа выполнена на кафедре микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Клинический материал получали из бактериологических лабораторий Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Городской клинической больницы № 21, Детской республиканской клинической больницы, Больницы скорой медицинской помощи № 22 г. Уфы и Ишимбайской центральной районной больницы Республики Башкортостан. Пробы клинического материала были получены от больных с желудочно-кишечными, урологическими и гнойно-воспалительными инфекциями. Среды для определения антибиотикостойчивости готовили по методу Дж. Миллера: 2% агар Хоттингера с pH 7,4 (охлажденный до 45°C) хорошо перемешивали, разливали в чашки Петри по 12 мл и сушили в термостате при 37°C в течение 40 минут [4]. Лекарственную устойчивость определяли диско-диффузионным методом EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), используя диски с антибактериальными препаратами: пенициллин, ампициллин, ампициллин/сульбактам, оксациллин, карбенициллин, линкомицин, канамицин, эритромицин, рифампицин, стрептомицин, гентамицин, тобрамицин, норфлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин, тетрациклин, цефуроксимаксетин, цефтазидим, цефепим, фурадонин, фурагин, левомецетин, нистатин. Изучение антибиотикочувствительности микроорганизмов проводили в соответствии с методическим указанием МУК 4.2. 1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

Бактериофаги выделяли по общепринятой методике [1] из клинических отходов бактериологических лабораторий Республиканской клинической больницы им. Г.Г. Куватова, Городской клинической больницы № 21, Детской республиканской клинической больницы, Больницы скорой медицинской помощи № 22 г. Уфы и Ишимбайской центральной районной больницы Республики Башкортостан. Для определения чувствительности к клиническим штаммам *Hafnia alvei* использовали метод пятна (spot-test) [2]. Дополнительно использовали пиобактериофаг поливалентный очищенный и интестин-бактериофаг. Учет результатов проводили через 24 часа. Рассев бактериофагов проводили методом двухслойных агаров [1].

Результаты и обсуждение

Анализ результатов показал, что среди клинических штаммов *Hafnia alvei* 79% являются антибиотикочувствительными и 21% антибиотикорезистентными (см. таблицу).

Таблица
Резистентность штаммов *Hafnia alvei* к антибактериальным препаратам

Лекарственный препарат	Количество штаммов	Резистентность в % от общего числа штаммов
Ампицилин, ампициллин/сульбактам, цефалотин, цефуроксимаксетин	72±3	90±3,75
Пенициллин, оксациллин, карбенициллин, рифампицин	37±1	46,25±1,25
Линкомицин, канамицин, эритромицин, стрептомицин, левомицетин, нистатин, фурадонин, фурагин	33±1	42,5±1,25
Гентамицин, тобрамицин, норфлоксацин, тетрациклин	29±1	36,25±1,25
Цефтазидим, цефепим, гемифлоксацин, моксифлоксацин	9±3	11,25±3,75

В результате проведенных исследований было выявлено, что количественные соотношения антибиотикорезистентности штаммов *Hafnia alvei* не отличались от источника выделения. Штаммы *Hafnia alvei* (53,75±1,25%) были слабочувствительными к пенициллину, оксациллину, карбенициллину, рифампицину, 57,5±1,25% штаммов *Hafnia alvei* были слабочувствительными к линкомицину, канамицину, левомицетину, нистатину, эритромицину, стрептомицину, фурадонину, фурагину, 64,75±1,25% – умеренно чувствительными к гентамицину, тобрамицину, норфлоксацину, тетрациклину, 88,75% штаммов сохранили чувствительность к цефалоспорином и фторхинолонам III – IV поколений (цефтазидим, цефепим, гемифлоксацин, моксифлоксацин). Штаммов *Hafnia alvei*, устойчивых к цефепиму было 7,5% (6 шт.), к цефтазидиму – 11% (9 шт.), к гемифлоксацину – 15% (12 шт.),

к моксифлоксацину – 13,7% (11 шт.). Большинство штаммов (72 шт.) были резистентными к ампицилину, ампициллину/сульбактаму, цефуроксимаксетину, цефалотину – 90±3,75%.

В зависимости от происхождения клинического материала установлено, что культуры от больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей в 100% случаев были устойчивы к ампицилину, ампициллину/сульбактаму, цефуроксимаксетину. Штаммы от пациентов с желудочно-кишечными и урологическими инфекциями имели меньший процент резистентности (90±3,75%) к ампицилину, ампициллину/сульбактаму, цефуроксимаксетину, цефалотину, в 47,5% случаев резистентны к пенициллину, оксациллину, карбенициллину, рифампицину, в 41,25% – к линкомицину, канамицину, эритромицину, стрептомицину, левомицетину, нистатину, фурадонину, фурагину и в 35% случаев к гентамицину, тобрамицину, норфлоксацину, тетрациклину.

Анализ антибиотикочувствительности показал, что из всех выделенных штаммов 100% обладали устойчивостью к 3 препаратам – ампицилину, ампициллину/сульбактаму, цефуроксимаксетину, ни один штамм не обладал чувствительностью ко всем вышеперечисленным антибиотикам, что свидетельствует о множественной лекарственной устойчивости клинических штаммов *Hafnia alvei*.

Определение антибактериальной активности методом spot-теста двух бактериофагов (пиобактериофаг поливалентный очищенный и интестибактериофаг) в отношении 50 клинических штаммов не выявило чувствительности. Поэтому мы сделали вывод, что в вышеуказанных препаратах содержатся только специфические бактериофаги, заявленные в инструкции по применению, не оказывающие влияния на клинические штаммы *Hafnia alvei*.



Рис. Чашка Петри с культурой *Hafnia alvei* после лизирования бактериофагом

В дальнейшем нами из клинического материала был выделен бактериофаг (см. рисунок), способный лизировать 65 культур (81%) из 80 клинических штаммов *Hafnia alvei*, в том числе 60 (75%) антибиотикоустойчивых штаммов.

Заключение. Обобщая результаты данного исследования, можно сделать вывод, что среди клинических штаммов *Hafnia alvei*, циркулирующих на территории Республики Башкортостан, преобладают возбудители с устойчивостью к широко применяемым в практике антибиотикам: ампициллину, ампи-

циллину/сульбактаму, цефуроксимаксетину, цефалотину. Препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных *Hafnia alvei*, включая резистентные штаммы, являются представители цефалоспоринов и фторхинолонов III-IV поколений (цефтазидим, цефепим, гемифлоксацин, моксифлоксацин) и бактериофаги.

Сведения об авторах статьи:

Идиатуллина Гульнур Азатовна – д.м.н., ассистент кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gulnur.idiatullina@mail.ru.

Габидуллин Юлай Зайнулович – д.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Туйгунов Марсель Маратович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Губайдуллин Азат Гирфанович – к.м.н., ассистент кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: azat.gubaidullin@mail.ru.

Мусьргалина Фарзана Фаритовна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Ахметзянова Адель Фанилевна – студент фармацевтического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: 4393024@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамс, М. Н. Бактериофаги / М.Н. Адамс. – М.: Изд-во иностранной литературы, 1961. – 527 с.
2. Асланов, Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства в условиях глобальной устойчивости к антибиотикам / Б.И. Арсланов // Медицинский совет. – 2015. – № 13. – С. 3-7.
3. Ворошилова, Н.Н. Сравнительное изучение антибактериальной и клинической эффективности препаратов бактериофагов и антибиотиков при лечении энтеральных заболеваний, вызванных условно-патогенными бактериями / Н.Н. Ворошилова [и др.] // Гастроэнтерология. – 2010. – Т. 3, № 2. – С.19.
4. Миллер, Д. Эксперименты в молекулярной генетике / Д. Миллер. – М.: Мир, 1976. – 110 с.
5. Жумагельдина, З.Т. Клинико-эпидемиологические особенности гафниоза человека: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Алматы, 2010. – 26 с.
6. Сидоренко, С.В. Антибиотикограмма: Диско-диффузионный метод. Интерпретация результатов / С.В. Сидоренко, В.Е. Колупаев // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – № 2. – С. 5.
7. Семина, Н.А. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам: методические указания МУК 4.2.1890-04 / Н.А. Семина [и др.]. – Смоленск: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, 2004. – 40 с.
8. Carvalho J. Jr. Endogenous ophthalmitis due to Salmonella arizonae and Hafnia alvei / J.Jr.Carvalho [et al.] // South Med. J. – 1990. – V. 83. – P. 325-327.
9. Cassanova-Román, M. Late-onset neonatal sepsis due to Hafnia alvei/ M. Cassanova-Román, A. Sanchez-Porto, M. Casanova-Bellido// Scand. J. Infect. Dis. – 2004. – V. 36. – P.70-71.
10. Fields, B.N. The so-called “paracolon” bacteria/ B. N. Fields [et al.] // Am. J. Med. – 1967. – V. 42. - P. 89-106.
11. Ginsberg, H. G. Hafnia alvei septicemia in an infant with necrotizing enterocolitis / H. G. Ginsberg [et al.] // J. Perinatol. – 1998. – № 8. – P.122-123.
12. Redondo, J. Hafnia alvei in a rare case of severe pneumonia in a postanesthesia recovery unit / J.Redondo [et al.] // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. – 2005. – V. 52, № 6. – P. 359-362.
13. Viana, E.S. Biofilm formation and acyl homoserine lactone production in Hafnia alvei isolated from raw milk / E.S. Viana [et al.]// Biol Res. – 2009. – V.42. – P. 427-436.
14. Vivas, J. Influence of environmental conditions on biofilm formation by Hafnia alvei strains/ J.Vivas [et al.]// Vet Microbiol. – 2008. – V. 129. – P.150-155.

REFERENCES

1. Adams, M. N. Bacteriophage/ M.N. Adams. – Moskva: Izdatel'stvo inostrannoj literatury, 1961. – 527 s.
2. Aslanov, B.I. Bacteriophage effektivnye antibakterial'nye sredstva v usloviyah global'noj ustojchivosti k antibiotikam/ B.I. Arslanov // ZHurnal Medicinskij sovet. – 2015. – № 13. – str. 3-7.
3. Voroshilova, N.N. Sravnitel'noe izuchenie antibakterial'noj i klinicheskoy effektivnosti preparatov bakteriofagov i antibiotikov pri lechenii enteral'nyh zabolevanij, vyzvannyh uslovno-patogennymi bakteriyami/ N.N. Voroshilova [i dr.]// Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. – 2010. – № 2. – T. 3 – s. 19.
4. Miller, D. Eksperimenty v molekulyarnoj genetike / D. Miller. – Moskva: Mir, 1976. – 110s.
5. Zhumagel'dina, Z.T., Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti gafnioza cheloveka: avtoref. dis. . . kand. med. nauk. – Almaty, 2010. – 26 s.
6. Sidorenko, S.V. Antibiotikogramma: Disko-diffuzionnyj metod. Interpretaciya rezul'tatov / S.V. Sidorenko, V.E. Kolupaev // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. – 2004. – № 2. – s. 5.
7. Semina, N.A. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam: metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.1890-04 / N.A. Semina [i dr.]. – Smolensk.: Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut epidemiologi. – 2004. – 40 s.
8. Carvalho J.Jr. Endogenous ophthalmitis due to Salmonella arizonae and Hafnia alvei / J.Jr.Carvalho [et al.] // South Med. J. – 1990. – V. 83. – P. 325-327.
9. Cassanova-Román, M. Late-onset neonatal sepsis due to Hafnia alvei/ M. Cassanova-Román, A. Sanchez-Porto, M. Casanova-Bellido// Scand. J. Infect. Dis. – 2004. – V. 36. – P.70-71.
10. Fields, B.N. The so-called “paracolon” bacteria/ B. N. Fields [et al.] // Am. J. Med. – 1967. – V. 42. – P. 89-106.
11. Ginsberg, H. G. Hafnia alvei septicemia in an infant with necrotizing enterocolitis/H. G. Ginsberg [et al.]// J. Perinatol.1998. – № 8. – P.122-123.
12. Redondo, J. Hafnia alvei in a rare case of severe pneumonia in a postanesthesia recovery unit / J.Redondo [et al.] // Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. – 2005. – V. 52, №6. – P. 359-362.
13. Viana, E.S. Biofilm formation and acyl homoserine lactone production in Hafnia alvei isolated from raw milk / E.S. Viana [et al.]// Biol Res. – 2009. – V.42. – P. 427-436.
14. Vivas, J. Influence of environmental conditions on biofilm formation by Hafnia alvei strains/ J.Vivas [et al.]// Vet Microbiol. – 2008. – V. 129. P.150-155.

К.И. Ровкина^{1,2}, С.В. Кривошеков¹, А.М. Гурьев¹, М.В. Белоусов^{1,2}
**ВАЛИДАЦИЯ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ
КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИСАХАРИДОВ БЕРЕЗЫ**

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Томск

²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский
Томский политехнический университет», г. Томск

Разработка методик количественного определения активных фармацевтических субстанций, планируемых к включению в нормативную документацию, требует проведения валидационных мероприятий. В представленной статье приведены результаты валидации спектрофотометрической методики количественного определения полисахаридов листьев березы (ПСfВ), обладающих гиполипидемической активностью. Предложенная методика отличается специфичностью, линейностью (0,04–0,12 мг/мл), правильностью в диапазоне содержаний 75–120% (2,8–4,1%) и прецизионна в условиях повторяемости (0,25–0,44 %) и воспроизводимости (0,44–0,89%). Таким образом, показана пригодность методики количественного спектрофотометрического определения ПСfВ для включения в разрабатываемую нормативную документацию на предлагаемую субстанцию.

Ключевые слова: аналитическая область, линейность, специфичность, правильность, прецизионность.

K.I. Rovkina, S.V. Krivoshchekov, A.M. Guriev, M.V. Belousov
**VALIDATION OF SPECTROPHOTOMETRIC METHOD
FOR QUANTIFICATION OF BIRCH POLYSACCHARIDES**

The development of methods for the quantitative determination of active pharmaceutical substances planned to be included in the regulatory documentation requires validation activities. This article presents the results of the validation of a spectrophotometric method for the quantitative determination of birch leaves polysaccharides (PSBl) with lipid-lowering activity. The proposed method is distinguished by specificity, linearity (0.04–0.12 mg / ml), correctness in the range of contents of 75–120% (2.8–4.1%) and precision under repeatability conditions (0.25–0.44 %) and reproducibility (0.44–0.89%). Thus, the suitability of the technique for quantitative spectrophotometric determination of PSBl for inclusion in the regulatory documentation for a substance being developed is shown.

Key words: analytical domain, linearity, specificity, accuracy, precision.

В настоящее время, когда требования к лекарственному регулированию не перестают возрастать, становится необходимым обеспечить надежность результатов, получаемых при проведении контроля качества новых лекарственных средств (ЛС). Регулирующие органы, такие как Food and Drug Administration (США) и Научный центр экспертизы средств медицинского применения (Россия), представляют руководящие принципы для валидации аналитических и биоаналитических методов, применяемых к фармацевтическим препаратам. В то же время проблема стандартизации лекарственных средств природного происхождения, которые востребованы у 80 % населения развивающихся стран, стоит обособленно [1]. При разработке методов контроля качества ЛС, полученных из растительного сырья, исследователи сталкиваются с целым рядом проблем. Растительное сырье является многокомпонентной системой, представленной веществами с различной химической структурой и биологической активностью, содержание и соотношение которых зависят от множества факторов, таких как хемораса, фаза вегетации, место произрастания, метод сбора и подготовки, растительные препараты, полученные из одного вида сырья. Компоненты растительного сырья могут иметь различные содержания как действующих, так и балластных

веществ и существенно отличаться по показателям качества и безопасности [2–4]. Соответственно, предлагаемые аналитические методики идентификации и количественного определения должны обеспечивать надлежащий контроль качества ЛС и верифицировать его соответствие нормативным требованиям [5].

В развитых странах также возрастает актуальность использования натуральных препаратов вследствие множественности проявлений ятрогенных эффектов, обусловленных применением синтетических ЛС [1]. Данное исследование также показало, что 57% пациентов не обсуждают использование растительных препаратов с врачом, так как эти препараты, как правило, считаются безопасными. Тем не менее есть сообщения о случаях серьезных побочных эффектов после приема растительных препаратов. Во многих случаях токсичность обусловлена примесными веществами или фальсификатами действующих веществ. Поэтому контроль качества препаратов растительного происхождения является актуальной задачей фармацевтической отрасли.

Нами проведено валидационное исследование разработанной ранее методики количественного спектрофотометрического определения полисахаридов березы [6], охватывающее такие параметры, как аналитическая

область, линейность, специфичность, правильность, прецизионность в условиях повторяемости и воспроизводимости.

Материал и методы

Полисахариды выделены по известной технологии [7] из воздушно-сухого сырья – листьев березы (*Betula pendula* Roth., *Betula pubescens* Ehrh.), собранных в окрестностях г. Томска в июне 2017 г. Растворы готовили с использованием ультрачистой воды (электрическая проводимость $\leq 0,4$ мкСм/см), реагентов: антрон ($\geq 96\%$) Sigma-Aldrich (США), серная кислота (ЧДА) ЭКОС-1 (Россия), стандарты рамнозы моногидрата ($\geq 99\%$) и яблочного пектина Sigma-Aldrich (США). Для всех измерений оптической плотности использовался спектрофотометр UNICO2800 (UNICO, США). В качестве альтернативного спектрофотометра использовали спектрофотометр B-1100 (ECOVIEW, Россия) для определения показателя воспроизводимости.

Для определения ПСfВ методом УФ-спектрофотометрии нами использована ранее разработанная методика. Схема анализа представлена на рис. 1.



Рис. 1. Схема методики количественного определения ПСfВ

Валидацию методики проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик» [8-9].

Линейность и аналитическую область методики определяли на пяти уровнях концентраций стандартных растворов (0,04, 0,06, 0,08, 0,10 и 0,12 мг/мл). Для этого аликвоту 0,4 – 1,2 мл раствора ПСfВ (1,0 мг/мл) помещали в пробирку Vivaspin Turbo 4 и центрифугировали 10 минут при $4,4 \times 10^3$ об/мин, после чего добавляли 2 мл воды и повторно центрифугировали в тех же условиях. Супернатант количественно переносили в мерную колбу на 10 мл, водой доводили объем раствора до метки. Определяли оптическую плотность растворов при длине волны 625 нм.

По полученным значениям оптической плотности строили градуировочный график.

Специфичность разработанной методики определяли, изучив влияние рамнозы и яблочного пектина на проведение и результаты определения. Согласно разработанной методике проведен анализ с использованием в качестве испытуемых растворов: 1) ПСfВ; 2) ПСfВ+рамноза; 3) ПСfВ+яблочный пектин; 4) яблочный пектин.

Правильность методики устанавливали путём определения количественного содержания ПСfВ в модельных растворах для четырех уровней концентраций: 0,05; 0,075; 0,10 и 0,12 мг/мл (содержание ПСfВ 50, 75, 100 и 120% соответственно). Правильность оценивали путем расчета относительного стандартного отклонения (δ , %) результатов.

Прецизионность методики определяли в условиях повторяемости и воспроизводимости. Проверку повторяемости проводили в трехуровневом эксперименте по 6 параллельных определений выбранных концентраций.

Воспроизводимость методики оценивали в совместных экспериментах в двух различных лабораториях СибГМУ (Лаборатория контроля качества ЦВТ и Лаборатория инновационных фармацевтических технологий ЦНИЛ) разными операторами на различных спектрофотометрах по шесть образцов для трех уровней концентрации.

При анализе повторяемости и воспроизводимости верхнему уровню соответствовала навеска 80 мг (80%), среднему – 100 мг (100%) и нижнему уровню – 120 мг (120%).

Результаты и обсуждения

Специфичность методики заключается в ее способности достоверно определять анализируемое вещество в присутствии веществ, которыми легко можно фальсифицировать препарат. Такими фальсификаторами для ПСfВ могут являться коммерчески доступные моносахара и пектиновые полисахариды. В эксперименте показано, что добавка мономера рамнозы удаляется на стадии ультрафильтрации (ввиду ее низкой молекулярной массы), поэтому ее присутствие в анализируемой пробе не влияет на поглощение при аналитической длине волны (рис. 2).

Молекулярная масса яблочного пектина, аналогично ПСfВ, превышает порог отсеивания фильтра в 100 кДа, однако на величину оптического поглощения яблочный пектин не оказывал влияния. Таким образом, можно сделать вывод, что разрабатываемая методика валидна по показателю специфичности.

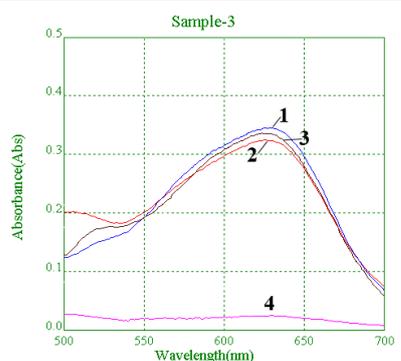


Рис. 2. Электронные спектры, полученные при определении специфичности (1) ПСfВ; 2) ПСfВ+рамноза; 3) ПСfВ+яблочный пектин; 4) яблочный пектин)

Аналитическая область, в пределах которой соблюдается линейная зависимость, охватывает интервал содержаний ПСfВ от 40 до 120%.

Уравнение $Abs = 4,794 \times C - 0,0381$, коэффициент корреляции составляет $R^2 = 0,9965$, что свидетельствует об удовлетворительной линейности зависимости оптической плотности от концентрации ПСfВ в изучаемом диапазоне.

Результаты определения правильности методики представлены в табл. 1. Показано, что методика является правильной, и относительная ошибка в диапазоне содержаний 75-120% не превышает 5% и достигает 6,7% близости предела количественного определения.

Анализ полученных данных оценки повторяемости (табл. 2) свидетельствует о ста-

тистической однородности выборок, отражая прецизионность методики в условиях повторяемости в диапазоне содержаний ПСfВ 80-120% ($n=6, p=0,95$).

Таблица 1

Оценка правильности предлагаемой методики				
Содержание ПСfВ в растворе, мг/мл	теоретическое	найденное	$\delta, \%$	$\bar{\delta}, \%$
0,100		0,103 0,097 0,103	3,47 2,80 3,00	3,1
0,075		0,072 0,079 0,077	4,67 4,84 2,67	4,1
0,050		0,053 0,054 0,048	6,67 8,89 4,67	6,7

В условиях разработанной методики анализа сходимость в условиях повторяемости (σ_r) составила 0,25-0,44 %.

Для проверки гипотезы об однородности двух выборок использован двухсторонний F-критерий. Табличное значение $F(0,025, 5, 5) = 7,15$ сравнивали с расчетным ($F_{расч.} = S^2_{max} / S^2_{min}$), при выполнении неравенства $F_{расч.} < F(0,025, 5, 5)$ принимали за нуль-гипотезу и рассчитывали относительное отклонение ($RSD\%, \sigma_R$) по выборке $n=12$ (табл. 3).

Таблица 2

Оценка повторяемости				
$X_{ист}, \%$	$X_{ср}, \%$	S_x	ΔX	$\sigma_r, \%$
80	79,90	0,349	0,90	0,44
100	100,57	0,327	0,84	0,33
120	120,73	0,302	0,78	0,25

Таблица 3

Оценка воспроизводимости					
$X_{ист}, \%$	$X_{ср, i}, \%$		F	S_x	$\sigma_R, \%$
80	79,90	80,40	1,36	0,71	0,89
100	100,57	101,15	1,73	0,61	0,61
120	120,73	121,06	1,55	0,53	0,44

Значения параметров воспроизводимости, приведенные в табл. 3, показывают удовлетворительную сходимость результатов определения методики в условиях межлабораторной прецизионности. Соответственно, предлагаемая аналитическая методика валидна по показателю воспроизводимости в исследуемом диапазоне содержаний ПСfВ.

Заключение

Разработанная методика количественного определения ПСfВ на основе фармакопейного андрон-серного метода валидирована по показа-

телям: специфичность, линейность (0,04-0,12 мг/мл), правильность в диапазоне содержаний 75-120 % (2,8-4,1%), и прецизионна в условиях повторяемости (0,25-0,44%) и воспроизводимости (0,44-0,89%). Таким образом, предложенная методика количественного спектрофотометрического определения ПСfВ может быть включена в нормативную документацию на субстанцию полисахаридов березы.

Работа выполнена при финансовой поддержке ГК от 28 апреля 2017 г. № 14.N08.11.0132.

Сведения об авторах статьи:

Ровкина Ксения Игоревна – аспирант Исследовательской школы химических и биомедицинских технологий ФГАОУ ВО НИ ТПУ. Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30. E-mail: rki91@bk.ru.

Кривошеков Сергей Владимирович – м.н.с. ЦНИЛ ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: ksv_tsu@mail.ru.

Гурьев Артем Михайлович – д.фарм.н., руководитель Центра внедрения технологий ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: titan-m@mail.ru.

Белоусов Михаил Валерьевич – д.фарм.н., зав. кафедрой фармацевтического анализа ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: mvb63@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mosihuzzaman, M. Protocols for safety, efficacy, standardization, and documentation of herbal medicine / M. Mosihuzzaman, M.I. Choudhari. // *Pure Appl. Chem.* – 2008. № 80. – P. 2195-2230.
2. Юнусова, Ф.М. Определение содержания биологически активных веществ в плодах облепихи дагестанских популяций /Ф.М. Юнусова, А.Ш. Рамазанов, К.М. Юнусов // *Химия растительного сырья.* – 2009. – № 1. – С. 109-111.
3. Качество сырья лекарственных растений при выращивании в антропогенно-нарушенных регионах западной сибирей на примере *Hypericum perforatum L.* и *Leonurus quinquelobatus Gilib* / Ю.В. Загурская [и др.] // *Химия растительного сырья.* – 2013. – № 4. – С. 141-150.
4. Зависимость состава эфирного масла *Monarda didyma L.* (lamiaceae) от возраста растений и характера сырья / М.А. Мяделец [и др.] // *Химия растительного сырья.* – 2014. – № 1. – С. 215-219.
5. Choosing chemical markers for quality assurance of complex herbal medicine: development and application of the herbs MaRS criteria / A. Bensoussan [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2015. – № 97(6). – P.628-640.
6. Разработка методики количественного определения полисахаридов листьев березы / К.И. Ровкина [и др.] // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2019. – № 1.
7. Компонентный состав полисахаридного комплекса листьев *Crataegus sanguinea* (rosaceae) из флоры Республики Башкортостан / С.Р. Хасанова [и др.] // *Растительные ресурсы.* – 2015. – Т. 51, № 3. – С. 397-406.
8. ГОСТ Р ИСО 5725-2-2002 Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 2. Основной метод определения повторяемости и воспроизводимости стандартного метода измерений.
9. Руководство для предприятий фармацевтической промышленности: методические рекомендации / Н.В. Юргель [и др.] – М.: «Спорт и культура – 2000», 2007. – 192 с.

REFERENCES

1. Mosihuzzaman, M. Protocols for safety, efficacy, standardization, and documentation of herbal medicine / M. Mosihuzzaman, M.I. Choudhari. // *Pure Appl. Chem.* – 2008. № 80. – P. 2195-2230.
2. Yunusova, F.M. Opredelenie sodержaniya biologicheskii aktivnykh veshchestv v plodakh oblepihi dagestanskikh populyacij. /F.M. Yunusova, A.SH. Ramazanov, K.M. Yunusov // *Himiya rastitel'nogo syr'ya.* – 2009. – № 1. – S. 109-111. [In Russ].
3. Kachestvo syr'ya lekarstvennykh rastenij pri vyrashchivaniy v antropogenno narushennykh regionah zapadnoj sibiri na primere *Hypericum perforatum L.* i *Leonurus quinquelobatus Gilib.* / YU.V. Zagurskaya [i dr.] // *Himiya rastitel'nogo syr'ya.* – 2013. – № 4. – S. 141-150. [In Russ].
4. Zavisimost' sostava ehfirnogo masla *Monarda didyma L.* (lamiaceae) ot vozrasta rastenij i haraktera syr'ya. / M.A. Myadec [i dr.] // *Himiya rastitel'nogo syr'ya.* – 2014. – № 1. – С. 215-219.5. [In Russ].
5. Choosing chemical markers for quality assurance of complex herbal medicine: development and application of the herbs MaRS criteria. / A. Bensoussan [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2015. – № 97(6). – P.628-640.
6. Razrabotka metodiki kolichestvennogo opredeleniya polisaharidov list'ev berezy / K.I. Rovkina [i dr.] // *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* – 2019. – №1. [In Russ].
7. Komponentnyj sostav polisaharidnogo kompleksa list'ev *Srataegus sanguinea* (rosaceae) iz flory respubliki Bashkortostan / S.R. Hasanova [i dr.] // *Rastitel'nye resursy.* – 2015. – Т. 51, № 3. – S. 397-406. [In Russ].
8. GOST R ISO 5725-2-2002 Tochnost' (pravil'nost' i precizionnost') metodov i rezul'tatov izmerenij. CHast' 2. Osnovnoj metod opredeleniya povtoryaemosti i vosproizvodimosti standartnogo metoda izmerenij. [In Russ].
9. Rukovodstvo dlya predpriyatij farmacevticheskoj promyshlennosti: metodicheskie rekomendacii / N.V. YUrgel' [i dr.] – М.: Izd-vo «Sport i kul'tura – 2000», 2007. – 192 s. [In Russ].

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.12-008.331.1-036.2-071:616-006.488

© Коллектив авторов, 2019

А.М. Карандеева¹, Н.Т. Алексеева¹, Д.А. Соколов¹,

А.Г. Кварацхелия¹, Е.В. Белов¹, А.Д. Вовкогон²

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ЛИЦ С ДОСТОВЕРНО ДИАГНОСТИРОВАННОЙ ФЕОХРОМОЦИТОМОЙ

¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский

университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет

им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

В данной статье приводятся результаты исследования распространенности артериальной гипертензии среди лиц с достоверно установленным диагнозом феохромоцитомы. Феохромоцитома – доброкачественное гормонально-активное новообразование мозгового слоя надпочечников или хромоафинной внемочечниковой ткани. Изучены результаты инструментальных методов обследования и лечения пациентов с диагнозом феохромоцитомы надпочечниковой и внемочечниковой локализаций с сопутствующей артериальной гипертензией и изменением лабораторных показателей в виде гипокалиемии, повышения концентрации альдостерона плазмы и снижения активности ренина. Всего в исследовании приняли участие 57 человек, из них 26 мужчин и 31 женщина в возрасте от 21 года до 54 лет. В ходе исследования было выявлено, что внемочечниковой локализации новообразования сопутствовала устойчивая гипертензия, стойкая к приему гипотензивных средств. При надпочечниковом расположении феохромоцитомы чаще наблюдались кратковременные кризы с сопутствующими вегетативными нарушениями. Проведенное радикальное оперативное лечение феохромоцитомы у большинства больных привело к стойкой нормализации цифр артериального давления.

Ключевые слова: феохромоцитома, надпочечник, артериальная гипертензия, артериальное давление.

A.M. Karandeeva, N.T. Alekseeva, D.A. Sokolov,

A.G. Kvaratskheliya, E.V. Belov, A.D. Vovkogan

PREVALENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG PEOPLE WITH A DEFINITE DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMA

This article presents the results of a study of the prevalence of arterial hypertension among individuals with a reliably established diagnosis of pheochromocytoma, which is a benign, hormonally active neoplasm of the adrenal medulla or chromaffin outside the adrenal tissue. The results of instrumental methods of examination and treatment of patients with a diagnosis of pheochromocytoma, adrenal and outside adrenal localization with concomitant arterial hypertension and changes in laboratory parameters in the form of hypokalemia, elevated plasma aldosterone and reduced renin activity were studied. In total, 57 people took part in the study, of which 26 were men and 31 women aged from 21 to 54 years old. The study revealed that outside the adrenal localization of the neoplasm was accompanied by sustained hypertension, resistant to antihypertensive drugs. With the adrenal location of the pheochromocytoma, transient crises with associated autonomic disorders were more often observed. The radical surgical treatment of pheochromocytoma has led to a persistent normalization of blood pressure in most patients.

Key words: pheochromocytoma, adrenal gland, hypertension, blood pressure.

Феохромоцитома представляет собой доброкачественное гормонально-активное новообразование мозгового слоя надпочечников или хромоафинной внемочечниковой ткани (параганглиома). При данном поражении синтезируются биологически активные вещества: адреналин, норадреналин и дофамин. Клиническими проявлениями феохромоцитомы являются синдром артериальной гипертензии и различные метаболические расстройства [1,2].

Частота встречаемости феохромоцитомы от 1 на 10000 до 1 на 200000 населения. Эти цифры значительно изменяются при изучении частоты встречаемости новообразования у пациентов с гипертонической болезнью [3]. В совокупности с артериальной гипертензией феохромоцитомы выявляется у 1% пациентов. Согласно статистическим данным повышение артериального давления встречается

у 25% взрослого населения, что позволяет сделать заключение: больных с феохромоцитомой в популяции гораздо больше, чем диагностированных случаев [1,3]. Достоверный показатель заболеваемости точно не известен, но высокая частота встречаемости данного новообразования при аутопсии свидетельствует о низкой прижизненной диагностике, поэтому численность лиц с диагнозом феохромоцитомы значительно выше.

Материал и методы

Изучены результаты инструментальных методов обследования и лечения пациентов с достоверно установленным диагнозом феохромоцитомы надпочечниковой и внемочечниковой локализаций. Всего в исследовании участвовали 57 человек, из них 26 мужчин и 31 женщина в возрасте от 21 года до 54 лет. Критериями включения считали достоверно верифицированную феохромоцитому с со-

путствующей артериальной гипертензией, имеющиеся изменения лабораторных показателей в виде классической триады, включающей гипокалиемию, повышение концентрации альдостерона плазмы, снижение активности ренина [1]. Измерение артериального давления проводили непрямым аускультативным методом с помощью тонометра Короткова и непрямым осциллографическим методом, в постоперационном периоде применяли метод суточного мониторинга артериального давления. Электрокардиографическое исследование включало регистрацию 12 отведений: 3 стандартных, 3 усиленных однополюсных от конечностей и 6 грудных с последующим анализом полученных результатов. Исследование проводилось в соответствии с протоколом, утвержденным решением этического комитета и письменным информированным согласием на добровольное участие полученным от каждого пациента, включенного в исследование.

При статистической обработке результатов применяли программу «Microsoft Office Excel 7.0» с использованием стандартных методов описательной статистики.

Результаты и обсуждение

Феохромоцитома с правосторонней локализацией диагностирована в 33 случаях, что составило 57,9% от общего числа исследований, левосторонняя локализация опухоли выявлена в 18 случаях (31,6%), двусторонняя феохромоцитома обнаружена в 1 случае (1,75%). Вненадпочечниковое расположение новообразования выявлено у 5 пациентов, из них паравертебральная локализация диагностирована у 1 пациента (1,75%). Расположение феохромоцитомы между нижней полой веной и брюшной аортой выявлено у 2 пациентов (3,5%), у 1 больного (1,75%) образование располагалось позади хвоста поджелудочной железы, в 1 случае (1,75%) феохромоцитома обнаружена в аортальном поясничном параганглии.

Стабильное повышение артериального давления зафиксировано у всех пациентов. Выявленная артериальная гипертензия у 36 больных носила пароксизмальный характер, у 16 – смешанный характер генеза, что составило 63,2% и 28% соответственно. У всех пациентов с локализацией феохромоцитомы вне надпочечника (5 пациентов, 8,7%) выявлена стойкая артериальная гипертензия 3-й степени с устойчивостью к приему гипотензивных препаратов. В рамках проведенного исследования артериальная гипертензия диагностирована в 100% случаев. Она является постоянным симптомом описываемого заболевания.

Кроме артериальной гипертензии выявлены и другие клинические проявления: головные боли – у 89,5% (51) обследованных, из них 50 пациентов из группы больных с надпочечниковой локализацией феохромоцитомы и 1 больной с вненадпочечниковым расположением; системное головокружение – у 87,7% (50) больных из группы пациентов с надпочечниковой локализацией опухоли; тахикардия – у 91,2% (52), из них 49 пациентов из группы больных с надпочечниковой локализацией феохромоцитомы и 3 пациента с вненадпочечниковым расположением; бледность кожных покровов и видимых слизистых – у 86% (49) обследуемых из группы пациентов с надпочечниковой локализацией образования.

Постоянная форма заболевания характеризуется стойким повышением артериального давления выше 160/90 мм рт. ст. Устойчивая к лечению гипотензивными препаратами артериальная гипертензия у пациентов с верифицированной феохромоцитомой развивается в результате включения в патогенетический процесс различных механизмов поддержания артериального давления выше порогового уровня.

Смешанный патогенетический вариант характеризуется возникновением кризов на фоне постоянно повышенного артериального давления в интервале 170–180/110–120 мм рт. ст. Гемодинамической основой артериальной гипертензии при феохромоцитоме у пациентов с постоянно повышенным артериальным давлением является увеличение общего и удельного периферического сосудистого сопротивления, при этом минутный объем крови снижается на 20–30% по сравнению с нормальными величинами. При пароксизмальной форме увеличиваются показатели периферического сопротивления и выявляется гиподинамический тип кровообращения с сохранением и увеличением минутного объема крови [3].

Чрезмерный выброс катехоламинов в кровеносное русло приводит к увеличению частоты сердечных сокращений, повышению сосудистого тонуса, а также увеличению сократительной способности миокарда с прогрессированием венозной недостаточности. Так формируется гиперкинетический, сосудосуживающий, гиповолемический вариант артериальной гипертензии [2].

По данным некоторых исследователей образование постоянной и смешанной форм артериальной гипертензии связано с повышением активности системы ренин – ангиотензин – альдостерон, которая происходит в ре-

зультате стимуляции ее избытком катехоламинов. Некоторые авторы считают, что эти варианты артериальной гипертензии связаны с постоянной секрецией адреналина и норадреналина в кровь.

Электрокардиографические изменения обнаружены у 50 больных, что составило 87,7% обследуемых. В 73,7% случаев (42 пациента) выявлена гипертрофия левого желудочка. В 35% случаев (20 пациентов) зафиксированы различные аритмологические нарушения.

Всем пациентам проведено радикальное оперативное лечение.

У 100% больных в раннем послеоперационном периоде удалось полностью купировать прежние гипертонические кризы. Артериальное давление нормализовалось в пределах 130-140/90 мм рт. ст. У 12 больных (21%) артериальное давление в послеоперационном периоде существенно снизилось, но не до целевых показателей, у 9 больных (15,8%) повторное повышение артериального давления было зарегистрировано в течение первого года после операции, но достаточно легко подвергались коррекции гипотензивными препаратами, у 6 пациентов (10,5%) повышение артериального давления зафиксировано через 3 года после оперативного лечения.

Выводы

В ходе исследования установлено, что вненадпочечниковая локализация новообразования приводила к формированию устойчивой гипертензии, тогда как надпочечниковое расположение феохромоцитомы чаще способствовало развитию кратковременных кризов с сопутствующими вегетативными нарушениями.

Выявляется прямая взаимосвязь между величиной артериального давления и экскрецией норадреналина. Артериальное давление у пациентов с диагностированной феохромоцитомой вне криза определяется соотношением продукции норадреналина и адреналина, опухолью, активностью системы ренин – ангиотензин – альдостероновой, увеличением секреции дезоксикортикостерона (у некоторых больных) и недостаточностью продукции простагландина E₂ [4].

Радикальное оперативное лечение пациентов с феохромоцитомой у большинства из них приводит к стойкой нормализации цифр артериального давления. Однако у некоторых пациентов гиперкатехоламинемия и вторичные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы и почек в послеоперационном периоде вызывают развитие эссенциальной гипертонии.

Сведения об авторах статьи:

Карандеева Арина Михайловна – ассистент кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: arina_karandeeva@mail.ru.

Алексеева Наталья Тимофеевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: alexeevnt@list.ru.

Соколов Дмитрий Александрович – к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: amare-caelum@yandex.ru.

Кварацхелия Анна Гуладиевна – к.б.н., доцент кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: anna_kvar_83@mail.ru.

Белов Евгений Владимирович – к.м.н., доцент кафедры оперативной хирургии с топографической анатомией ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: operniyginetolog@mail.ru.

Вовкогон Анжела Дмитриевна – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр.10.

ЛИТЕРАТУРА

1. Луценко, Л.А. Артериальные гипертензии надпочечникового генеза: аспекты лабораторного обследования / Л.А. Луценко // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – № 3 (67). – С. 117-121.
2. Полина, Ю.В. Морфофункциональное состояние надпочечников под действием различных частотных режимов электромагнитного излучения и стресса / Ю.В. Полина, Е.Б. Родзаевская, Л.И. Наумова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 98-99.
3. Симоненко, В.Б. Феохромоцитома как причина артериальной гипертонии / В.Б. Симоненко, П.А. Дулин, М.А. Маканин // Журнал МедиАль. – 2011. – № 1 (2). – С. 6-7.
4. Kunatovskiy, M.V. Pheochromocytoma: hemodynamic control features during laparoscopic adrenalectomy / M.V. Kunatovskiy // Медицина неотложных состояний. – 2016. – №6 (77). – С. 49-56.

REFERENCES

1. Lucenko, L.A. Arterial'nye gipertenzii nadpocheknikovogo geneza: aspekty laboratornogo obsledovaniya / L.A. Lucenko // Mezhdunarodnyj ehndokrinologicheskij zhurnal. – 2015. – №3 (67). – S. 117-121. [In Russ.].
2. Polina, YU.V. Morfofunktsional'noe sostoyanie nadpocheknikov pod dejstviem razlichnykh chastotnykh rezhimov ehlektromagnitnogo izlucheniya i stressa / YU.V. Polina, E.B. Rodzaevskaya, L.I. Naumova // ZHurnal anatomii i gistopatologii. – 2015. – T. 4. № 3. – S. 98-99. [In Russ.].
3. Simonenko, V.B. Feohromocytoma kak prichina arterial'noj gipertonii / V.B. Simonenko, P.A. Dulyn, M.A. Makanin // ZHurnal MediAl'. – 2011. – № 1 (2). – S. 6-7. [In Russ.].
4. Kunatovskiy, M.V. Pheochromocytoma: hemodynamic control features during laparoscopic adrenalectomy / M.V. Kunatovskiy // Medicina neotlozhnykh sostoyanij. – 2016. – № 6 (77). – S. 49-56.

А.А. Попов¹, А.Г. Ящук², И.И. Мусин², А.Н. Камалова¹
ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ЭНДОМЕТРИОЗА
¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», г. Москва
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

В данной статье представлен опыт хирургического лечения пациенток с урогенитальным эндометриозом лапароскопическим и робот-ассистированным методами в Клинике Башкирского государственного медицинского университета за 2018 год. Было проведено 17 оперативных вмешательств по поводу инфильтративных форм эндометриоза различной локализации с вовлечением мочевыводящих путей. У пациенток были подробно изучены гинекологический и соматический анамнезы. Проведено сравнение разных методов хирургического лечения. Было установлено, что размер инфильтрата более 3-х см является диагностическим признаком развития урогенитального эндометриоза. Основным этапом лечения пациенток с данным диагнозом является хирургический метод с использованием современных мини-инвазивных доступов. Методом выбора являются использование платформы Da Vinci, основным преимуществом которой являются наибольшая безопасность и меньшая кровопотеря. При использовании робот-ассистированной хирургии удается выполнять более сложные манипуляции и сокращается длительность реабилитации. Робот-ассистированное вмешательство – это идеальный доступ при урогенитальном эндометриозе и возможность выполнения нервосберегающих операций.

Ключевые слова: урогенитальный эндометриоз, наружный эндометриоз, робот-ассистированная хирургия.

A.A. Popov, A.G. Yaschuk, I.I. Musin, A.N. Kamalova
EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF UROGENITAL ENDOMETRIOSIS

This article presents the experience of surgical treatment of patients with urogenital endometriosis using laparoscopic and robot-assisted methods in the Clinic of Bashkir State Medical University in 2018. There were 17 surgical interventions for infiltrative forms of endometriosis of different localization involving the urinary tract. Gynecological and somatic anamnesis was studied in detail in these patients. We compared different methods of surgical treatment. It was found that the size of the infiltrate more than 3 cm is a diagnostic sign of the development of urogenital endometriosis. The main stage of treatment of these patients is a surgical method using modern mini-invasive approaches. The method of choice is the use of Da Vinci platform, the advantage of which is the greatest safety and less blood loss. When using robot-assisted surgery, it is possible to perform more complex manipulations and the duration of rehabilitation is reduced. Robot-assisted intervention is an ideal access for urogenital endometriosis and the ability to perform nerve-saving operations.

Key words: urogenital endometriosis, external endometriosis, robot-assisted surgery.

Эндометриоз является одним из самых распространенных заболеваний у женщин. По данным статистики эндометриозом страдает более 176 млн. женщин во всем мире [2,3]. Частота наружного эндометриоза составляет 7-10% в общей популяции [1]. При тяжелых формах генитального эндометриоза вовлечение в инфильтративный процесс мочевой системы выявляется в 18-52% случаев. Серьезность ситуации обусловлена не только широкой распространения наружного генитального эндометриоза (НГЭ), но и тяжестью симптомов, ассоциированных с ним [2, 3]. Основными симптомами при урогенитальном эндометриозе являются: стойкий болевой синдром, дисменорея, диспареуния, дизурия, макрогематурия, боли в поясничной области.

Цель: проанализировать собственный опыт хирургического лечения урогенитального эндометриоза в Клинике Башкирского государственного медицинского университета за 2018 год.

Материал и методы

Сотрудниками кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО под руководством профессора Ящук А.Г. за 2018 год было проведено 17 оперативных вмешательств по

поводу инфильтративных форм эндометриоза различной локализации с вовлечением мочевыводящих путей. Средний возраст пациенток составил 33,8 года. В 30,58% случаев в инфильтрат была вовлечена стенка мочеочника, у 4,7% пациенток гистологически подтверждено тотальное поражение стенки мочеочника. Наиболее часто урогенитальный эндометриоз сочетался с ретроцервикальной и ректовагинальной локализациями эндометриозного инфильтрата с вовлечением крестцово – маточных связок и с распространением в параметрии.

Результаты

При изучении соматического анамнеза было установлено, что заболевания сердечно-сосудистой системы, в том числе гипертоническая болезнь, встречались у 24% пациенток. Железодефицитная анемия легкой и средней тяжести наблюдалась у 12,5% пациенток. Варикозная болезнь диагностирована у 5,5% женщин. В нашем исследовании у одной пациентки выявлено ожирение 1-й степени, ожирение 2-й степени выявлено у 1 женщины, ожирение 3-й степени – у 3-х женщин.

Возраст менархе составил 12,4±1,99 года, половой дебют исследуемых пациенток

пришлось на 17,8±2,6 года. Количество беременностей варьировало от 0 до 9, при этом в среднем у каждой пациентки было 2,24±0,8 родов. Из них срочными родами через естественные родовые пути закончилось 34,1% беременностей, родоразрешением путем операции кесарево сечение – 4,6%, медицинскими абортами – 56,7%, самопроизвольными выкидышами завершились 4,6% наступивших беременностей.

У пациенток, включенных в исследование, был подробно изучен гинекологический анамнез. Лейкоплакия вульвы наблюдалась у двух женщин, киста яичников – у 3-х пациенток.

Ранее были проведены гинекологические операции: консервативная миомэктомия в анамнезе у двух женщин, пластика влагалища проведена двум пациенткам, лапароскопическая резекция яичника трем женщинам.

Основными жалобами при поступлении были: болевой синдром, дисменорея, диспареуния. При бимануальном исследовании у пациенток определялись болезненные плотные очаги позади шейки матки, при пальпации в области крестцово-маточных связок.

В нашем исследовании мы применили лапароскопический доступ у 15 пациенток, из них одной пациентке выполнена конверсия. Еще двум пациенткам была выполнена операция с использованием хирургического роботического комплекса DaVinci SI. Уретеролизис произведен у 16 пациенток, стентирование

мочеточников – 10% пациенткам. В сентябре 2018 года были проведены робот-ассистированные операции в рамках мастер-класса «Робот-ассистированная хирургия в гинекологии».

Выводы

Проанализировав данные за 2018 год, мы сделали вывод, что у пациенток с поражением мочеточников жалобы при эндометриозе были минимальными. Однако у пациенток с поражением мочевого пузыря клиника болевого синдрома была более выраженной. Стоит отметить, что частота эндометриоза мочевых путей недооценена и может составлять до 50% от всех больных с инфильтративным эндометриозом. Изучив данные объективного исследования, мы установили, что размер инфильтрата более 3-х см является наиболее существенным критерием, по которому можно предположить урогенитальный эндометриоз. Уретеролизис может быть рекомендован в качестве первичного хирургического вмешательства даже при наличии гидронефроза. Хирургическое лечение – это рекомендуемый подход, обеспечивающий оптимальные краткосрочные и долгосрочные результаты. Робот-ассистированное вмешательство – это идеальный доступ при урогенитальном эндометриозе и возможность выполнения нервосберегающих операций, способствующие снижению уровня послеоперационных дисфункций мочевого пузыря.

Сведения об авторах статьи:

Попов Александр Анатольевич – д.м.н., профессор, руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ МО МОНИИАГ Адрес: г. Москва, ул. Покровка, 22а.

Яшук Альфия Галимовна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru.

Мусин Ильнур Ирекович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilnur-musin@yandex.ru.

Камалова Альбина Назимовна – аспирант отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ МО МОНИИАГ. Адрес: г. Москва, ул. Покровка, 22а. E-mail: Albina_kamalova.gyn@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Low-Density Lipoproteins Oxidation and Endometriosis / G. Polak, W. Kwasniewski, B. Barczynski [et al.] // Mediators Infl amm. – 2013. – 167–78.
2. Management of painful endometriosis in adolescents: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / M. Sauvan, N. Chabbert-Buffet, S. Geoffron [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. – 2018. – N 46(3). – P. 264-266.
3. Эндометриоз и комбинированная гормональная контрацепция: преимущества и риски / А.Л. Унанян, С.А. Демур, А.А. Гаспарян, [и др.] // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. – 2014. – Т. 19, № 1. – № 2. – С. 53.

REFERENCES

1. Low-Density Lipoproteins Oxidation and Endometriosis / G. Polak, W. Kwasniewski, B. Barczynski [et al.] // Mediators Infl amm. – 2013. – 167–78.
2. Management of painful endometriosis in adolescents: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines / M. Sauvan, N. Chabbert-Buffet, S. Geoffron [et al.] // Gynecol. Obstet. Fertil. Senol. – 2018. – N 46(3). – P. 264-266.
3. Endometrioz i kombinirovannaya gormonal'naya kontratshepciya: preimushchestva i riski / A. L. Unanyan, S. A. Demura, A. A. Gasparyan, [i dr.] // Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya. – 2014. – № 1 – Т. 19 – № 2. – S. 53. [In Russ].

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 616-091.1/7

© Коллектив авторов, 2019

С.В. Ключкова¹, Н.Т. Алексеева², А.М. Карандеева², А.Г. Кварацхелия², Д.Б. Никитюк^{1,3}

ИСТОРИЯ БАЛЬЗАМИРОВАНИЯ И КОНСЕРВИРОВАНИЯ СЕКЦИОННОГО МАТЕРИАЛА

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, г. Воронеж

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии
и безопасности пищи», г. Москва

История бальзамирования и консервирования секционного материала имеет достаточно важное практическое значение. Вопросы разработки современных, безопасных для кафедральных сотрудников и студентов методов реставрации и консервирования анатомических препаратов требуют повышенного внимания со стороны профессорско-преподавательского состава и управления вузов. На сегодняшний день известно большое количество методов консервирования секционного материала, которые условно делят на физические и химические. Основоположниками бальзамирования тел умерших считают древних египтян, чьи мумии хранятся уже более 2000 лет. Тело великого хирурга Николая Ивановича Пирогова, при жизни интересовавшегося темой бальзамирования, сохраняется до сегодняшних дней. В настоящее время техника бальзамирования и консервирования секционного материала совершенствуется и развивается. Активно набирает популярность и внедряется в учебный процесс новейший метод пластинации и полимерного бальзамирования.

Ключевые слова: бальзамирование, консервирование, секционный материал, анатомические препараты, анатомия, пластинация, полимерное бальзамирование.

S.V. Klochkova, N.T. Alekseeva, A.M. Karandeeva, A.G. Kvaratskheliya, D.B. Nikityuk HISTORY OF EMBALMING AND PRESERVATION OF AUTOPSY MATERIAL

The history of embalming and preservation of autopsy material has quite an important practical value. The issues of development of modern, safe for the department staff and students methods of restoration and conservation of anatomical preparations require increased attention from the faculty and management of universities. Nowadays, there are a large number of methods for preserving autopsy material, which are conventionally divided into physical and chemical. The founders of the embalming of the bodies of the dead are considered to be ancient Egyptians, whose mummies have been preserved for over 2,000 years. The body of the great surgeon Nikolai Ivanovich Pirogov, who was interested in the subject of embalming, during his life, remains to this day. Today, the embalming and preservation technique of the autopsy material has been improved and developed. The newest method of plastination and polymer embalming is actively gaining popularity and has been introduced into the educational process.

Key words: embalming, preservation, autopsy material, anatomical preparations, anatomy, plastination, polymeric embalming.

Основоположниками бальзамирования тел умерших считают древних египтян. Египетские мумии сохраняют свой вид более 2000 лет. В описаниях Геродота, подкрепленных наличием сохранившихся до наших дней египетских мумий, говорится о высоком искусстве бальзамирования в Древнем Египте. Геродот писал, что бальзамированием трупов занимались определенные лица. Сначала они показывали родственникам умершего деревянные разрисованные модели мумий трех уровней от самой дорогой до самой дешевой. После дискуссии определяли метод бальзамирования. Самый дорогой способ представлял собой извлечение части головного мозга с помощью крючка через носовые отверстия умершего. Затем с помощью острого эфиопского камня делали разрез передней брюшной стенки и извлекали все внутренности, после чего вычищали и промывали полость живота пальмовым вином и заполняли благовониями – чистой растертой миррой, кассией, в завершение за-

шивали. На 70 дней труп укладывали в соль, по истечении времени обмывали и обматывали бинтами из тонкого льняного материала, смазанного снизу гууми, заменившим клей [6]. Второй способ, менее дорогой, имел следующее описание. По описанию Геродота клистирные трубки заполняли кедровым маслом и впрыскивали его в живот умершего через задний проход в течение нескольких дней, не делая разрезов и проколов брюшной стенки и не извлекая органов. В последний день бальзамирования выпускали кедровое масло, которое вытекало вместе с содержимым полости живота и растворившимися внутренностями. Солью растворяли мышечный остов, оставляя только кожу и скелет. Умерших из самых бедных слоев бальзамировали третьим способом – редечным маслом промывали кишечник трупа, затем укладывали тело в соль на 70 дней, после чего возвращали труп родственникам.

Имеются также описания Диодора Сицилийского. По его словам, один из бальзами-

ровщиков («рисовальщик») намечал место и делал прокол, после чего другой мастер рукой извлекал из полости все внутренности, за исключением сердца и почек. Третий бальзамировщик очищал внутренности пальмовым вином и ароматическими веществами, после чего труп умащали в течение 30 суток кедровым маслом, миррой, корицей и иными благовониями. Наконец, труп отдавали родственникам.

Руй, Гренвиль и другие ученые при исследовании египетских мумий обнаружили следующие соли: азотнокислый калий, хлористый натр, сернокислый натр, углекислый калий – и следы извести, а также некоторые комбинации солей. В процессе анализа техник древнеегипетского бальзамирования встречается много неточностей. Геродот не упоминает о высушивании, заполнении асфальтом и пизасфальтом. Очевидно, что кедровое масло не в состоянии разрушать внутренности. К тому же исследователи-египтологи описывают разрезы в области промежности, через которые, по-видимому, все же извлекали кишечник [5].

Известно, что тело Николая Ивановича Пирогова, великого хирурга и ученого, хранится забальзамированным до сегодняшних дней. Сам Пирогов при жизни проявлял повышенный интерес к теме консервирования биоматериала и бальзамирования. В последние десятилетия техника фиксации анатомических препаратов стремительно совершенствуется. На сегодняшний день популярным становится метод пластикации и полимерного бальзамирования. Вопрос изготовления и реставрации музейных анатомических препаратов является достаточно актуальным в современном образовательном процессе. С одной стороны, пополнение музейных фондов приводит к последовательной смене демонстрационного материала, а с другой стороны, редкие анатомические макропрепараты должны быть качественно отреставрированы для дальнейшего использования в педагогической практике. На кафедрах анатомического профиля в рамках работы студенческих научных кружков повышенное внимание уделяется процессу реставрации анатомических препаратов. Обучающиеся под руководством преподавателей кафедры и кураторов кружка используют современные методы консервирования и реставрации натуральных препаратов. На сегодняшний день известно большое количество методов консервирования секционного материала. Условно все методы можно разделить на физические и химические. Физические основаны на применении физиче-

ских факторов, в основном это процессы высушивания и замораживания. Химические методы подразумевают использование разнообразных химических веществ – консервантов, которые предотвращают разложение. По способу хранения методы могут быть разделены на фиксацию и бальзамирование. Фиксация биопрепаратов происходит путем погружения и дальнейшего содержания материала в фиксирующих составах. Под бальзамированием чаще понимают воздействие на анатомический материал физических или химических факторов, которые предотвращают посмертное разложение с последующим сохранением биологических объектов.

Кроме классического препарирования студенты занимаются реставрацией уже имеющихся экспонатов, за счет чего достигается обновление выставочной музейной базы и учебного демонстрационного фонда [4]. Качественно фиксированный демонстрационный препарат при соблюдении определенных условий способен храниться достаточно длительное время, однако рано или поздно потребует его реставрация. Большинство анатомических препаратов являются влажными и сохраняются в консервирующих жидкостях. Такие препараты нуждаются в постоянном наблюдении и динамической реставрации, так как консервирующие жидкости склонны к помутнению, а также меняют свой цвет, дают осадки, испаряются, а макропрепараты темнеют или обесцвечиваются, высыхают, покрываются солями или жировоском, возможен также рост плесени на поверхности натурального материала. Все эти факты повышают актуальность реставрационного направления работы студенческого научного кружка. Самым простым способом реставрации является смена фиксирующей жидкости с предварительным промыванием препарата под проточной водой. Так поступают в случае помутнения жидкости с образованием осадка, а также при образовании налета на препарате. Эти изменения возможны при недостаточно корректной подготовке окончательной экспозиции, когда в препарате остается значительное количество экстрагируемых веществ, таких как метгемоглобин, другие пигменты, жир и прочее. Если промыванием в проточной воде налет с препарата не удаляется, то в этом случае после извлечения препарата его погружают в 10% раствор соды при 50°C для препаратов, таких как головной мозг, на 30 мин, и в тот же раствор, но при 90°C – для плотных препаратов, таких как мышцы, связки, матка. Препараты промежуточной плотности (печень, почки) выдерживают при 70-80°C. Достигается частичное растворе-

ние и размягчение налета, что позволяет легко его удалить механическим путем при помощи марлевой ткани. После удаления осадков препарат погружают в свежую фиксирующую жидкость. Обычно в качестве консерванта анатомических препаратов используют формалин-содержащие растворы. Однако формалин приводит к изменению естественной консистенции и размеров препарата, происходит потеря естественной окраски тканей биологических объектов, материалы приобретают буровато-серый оттенок, это происходит в процессе превращения гемоглобина в метгемоглобин за счет окисления. К тому же формалин достаточно плохо подавляет жизнедеятельность плесневых грибов, что приводит к сокращению сроков использования учебных препаратов. Концентрация раствора постепенно снижается вследствие летучести и выпадения белого осадка – параформальдегида, что ведет к помутнению раствора, в котором хранится препарат.

В настоящее время сотрудники кафедры в своей работе и в работе студентов стремятся использовать современные методы реставрации и фиксации препаратов, к которым относятся использование бензоата натрия. Бензоат натрия (натриевая соль бензойной кислоты, молярная масса 144,11 г/моль) представляет собой белый порошок, не имеющий вкуса, сложно растворяющийся в спирте и достаточно легко в воде. Бензоат натрия обладает выраженной противомикробной и фунгицидной активностью, в связи с чем имеет широкое применение в качестве консерванта в пищевой промышленности (E211). Процесс реставрации анатомических препаратов с помощью бензоата натрия протекает многоэтапно [1,3]. Фиксированный ранее в формалине материал перемещают в насыщенный водный раствор хлорида натрия объемом, в 4-8 раз превышающем объем реставрируемого анатомического препарата, после чего выдерживают в растворе от трех до восьми суток. Данную процедуру повторяют до 6 раз в зависимости от размера препарата и срока давности фиксации в формалине. Затем материал промывают большим объемом воды комнатной температуры, после чего перемещают в 1-10 % водный раствор бензоата натрия до достижения концентрации консерванта в его тканях более 1 %.

За счет применения при реставрации анатомических препаратов бензоата натрия достигается улучшение качества имеющегося демонстрационного материала, повышается эстетичность путем предупреждения дальнейших изменений цвета препарата, а также увеличение последующего срока эксплуатации и устранение факторов профессиональной вредности персонала кафедр анатомической направленности, обусловленных применением в качестве фиксирующего вещества растворов формалина.

Современными методами фиксации анатомических препаратов являются метод пластинации и метод полимерного бальзамирования, впервые описанные доктором Гунтером фон Хагенсом в 1970-х годах. Под пластинацией понимают метод консервации биоматериала, заключающийся в замене воды и липидов в тканях на синтетические смолы и полимеры. Пластинацию с использованием силикона называют «полимерным бальзамированием». Силиконовые пластинаты обладают неоспоримым преимуществом перед влажными препаратами, так как являются эластичными, упругими, сохраняют естественную форму, цвет, объем [2]. Существует также метод пластинации с использованием эпоксидной смолы, с помощью которого изготавливают плоские прозрачные срезы органов или частей тела от 1 до 10 мм толщиной. Срезы толщиной от 3 мм до нескольких сантиметров изготавливают с помощью пластинации полиэфирными смолами [7]. Этот метод чаще применяют для изготовления пластинированных срезов головного мозга, так как он позволяет хорошо различать белое и серое вещество на мозговых препаратах.

Работа по изготовлению анатомических препаратов помогает учащимся фундаментальнее изучить теоретический материал дисциплины и отработать практические навыки и умения, требующиеся для дальнейшего обучения в медицинском вузе. Вопросы разработки современных, безопасных для кафедральных сотрудников и студентов, методов реставрации и консервации анатомических препаратов требуют повышенного внимания со стороны профессорско-преподавательского состава и управления вузов.

Сведения об авторах статьи:

Клочкова Светлана Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.

Алексеева Наталия Тимофеевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: alexeevant@list.ru.

Карандеева Арина Михайловна – ассистент кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: arina_karandeeva@mail.ru.

Кварацхелия Анна Гуладиевна – к.б.н., доцент кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. Email: anna_kv_83@mail.ru.

Никитюк Дмитрий Борисович – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи». Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барберо, Ф. Complucad – консервант биологических тканей четвертого поколения / Ф. Барберо, Х. Кольядо, А. Рада, Р. Чавес // Математическая морфология: электронный математический и медико-биологический журнал. – 1997. – Т. 2, № 2. – С. 192-207.
2. Гайворонский, И.В. Полимерное бальзамирование – новая отечественная технология / И.В. Гайворонский, Д.А. Старчик, С.П. Григорян // Медтехника и медизделия. – 2002. – Т. 3, № 9. – С. 63.
3. Зенин, О.К. Способ реставрации анатомических препаратов / О.К. Зенин, О.В. Калмин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2017. – № 2 (42). – С. 16-22.
4. Кузыбаева, М.П. К вопросу о перспективах медицинских музеев в России / М.П. Кузыбаева // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2015. – № 4-5. – С. 251-258.
5. Николенко, Е.С. Тайна бальзамирования от египетских мумий до наших дней / Е.С. Николенко // Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2016. – Т. 2, № 4 (15). – С. 46-49.
6. Сорокина, Т.С. Медицина древнего Египта в отечественной историко-медицинской литературе XVIII–XIX веков / Т.С. Сорокина, Ю.М. Беляева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2005. – № 5. – С. 62-64.
7. Старчик, Д.А. История и перспективы развития полимерного бальзамирования человеческого тела / Д.А. Старчик // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – № 2. – С. 82.

REFERENCES

1. Barbero, F. Complucad – konservant biologicheskikh tkanej chetvertogo pokoleniya / F. Barbero, H. Kol'yado, A. Rada, R. CHaves // Matematicheskaya morfologiya: elektronnyj matematicheskij i mediko-biologicheskij zhurnal. – 1997. – Т. 2, № 2. – С. 192–207. [In Russ].
2. Gajvoronskij, I.V. Polimernoe bal'zamirovanie – novaya otechestvennaya tekhnologiya / I.V. Gajvoronskij, D.A. Starchik, S.P. Grigoryan // Medtekhnika i medizdeliya. – 2002. – Т. 3, № 9. – С. 63. [In Russ].
3. Zenin, O.K. Sposob restavratsii anatomicheskikh preparatov / O.K. Zenin, O.V. Kalmin // Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenij. Povolzhskij region. Medicinskie nauki. – 2017. – № 2 (42). – С. 16–22. [In Russ].
4. Kuzybaeva, M.P. K voprosu o perspektivah medicinskih muzeev v Rossii / M.P. Kuzybaeva // Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko. – 2015. – № 4–5. – С. 251–258. [In Russ].
5. Nikolenko, E.S. Tajna bal'zamirovaniya ot egiptskikh mumij do nashih dnei / E.S. Nikolenko // Vestnik Soveta molodykh uchyonnykh i specialistov CHelyabinskoy oblasti. – 2016. – Т. 2, № 4 (15). – С. 46–49.
6. Sorokina, T.S. Medicina drevnego Egipta v otechestvennoj istoriko-meditsinskoj literature XVIII–XIX vekov / T.S. Sorokina, YU.M. Belyaeva // Problemy social'noj gigieny, zdavoohraneniya i istorii mediciny. – 2005. – № 5. – С. 62–64. [In Russ].
7. Starchik, D.A. Istoriya i perspektivy razvitiya polimernogo bal'zamirovaniya chelovecheskogo tela / D.A. Starchik // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2004. – № 2. – С. 82. [In Russ].

УДК 611

© Коллектив авторов, 2019

Э.В. Швецов¹, Д.А. Аргунова², Е.В. Шушакова², М.И. Федюхин³

КАФЕДРА АНАТОМИИ В ФОРМИРОВАНИИ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА МГУ ИМ. М.В. ЛОМОНОСОВА (К 255-ЛЕТИЮ КАФЕДРЫ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА)

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова», г. Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет
им. Н.Э. Баумана» (национальный исследовательский университет), г. Москва

Статья посвящена профессорам Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, в разные годы возглавлявшим кафедру анатомии на медицинском факультете университета и внесшим значительный вклад в ее формирование. Освещаются научная и педагогическая деятельность руководителей кафедры, их вклад в развитие анатомии, особенности подхода к преподаванию предмета. Первоначально кафедрой анатомии руководили приглашенные иностранные профессора, на смену которым пришли талантливые отечественные ученые, которые создали одну из сильнейших кафедр анатомии в мире. Обучение проходило исключительно на латинском языке, затем – на русском. Значительный вклад внес первый русский профессор кафедры Семен Герасимович Зыбелин. Освещается история перевода на русский язык атласов, таблиц и учебников и, что не менее важно, новейших медицинских работ. В данной статье описывается становление коллекции анатомического музея и его развитие на базе кафедры, поскольку наличие анатомических препаратов является необходимым для изучения анатомии. Статья основывается на воспоминаниях учеников и коллег кафедры.

Ключевые слова: история кафедры анатомии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова.

E.V. Shvetsov, D.A. Argunova, E.V. Shushakova, M.I. Fedyukhin

THE DEPARTMENT OF ANATOMY IN THE FORMATION OF THE MEDICAL FACULTY OF THE LOMONOSOV MOSCOW STATE UNIVERSITY (TO THE 255TH ANNIVERSARY OF THE DEPARTMENT OF HUMAN ANATOMY)

The article is devoted to professors of Lomonosov Moscow State University, in different years headed the Department of Anatomy at the Medical Faculty of the University and made a significant contribution to its formation. The paper covers research and teaching activities of the Heads of the Department, their contribution to the development of anatomy, especially the approach to the

teaching of the subject. Initially, the Department of Anatomy was headed by invited foreign professors, who were replaced by talented domestic scientists who created one of the strongest departments of anatomy in the world. In addition, the training, which initially took place exclusively in Latin, is replaced by Russian. A significant contribution was made by the first Russian Professor of the Department Semyon Gerasimovich Zibelin. The article touches upon the history of translation of atlases, tables and textbooks into Russian and, last but not least, the latest medical works. The article describes the formation of the collection of the Anatomical Museum and its development on the basis of the Department, since the presence of anatomical preparations is necessary for the study of anatomy. The article is based on the memories of students and colleagues.

Key words: history of the Department of Anatomy, Lomonosov Moscow State University.

Кафедра анатомии человека в любом медицинском вузе является основополагающей. Она формирует фундаментальную основу в образовании будущего врача. Преподаватели анатомии первыми знакомят студентов с основами медицины. Еще М. В. Ломоносов писал: «...как можем рассуждать о теле человеческого, не зная ни сложения костей и составов для его укрепления, ни союза, ни положения мышц для движения, ни распростертия нервов для чувствования, ни расположения внутренностей для приготовления питательных соков, ни протяжения жил для обращения крови, ни прочих органов сего чудного строения?». Данное высказывание свидетельствует о том, что Ломоносов придавал большое значение анатомическим знаниям в процессе подготовки врача. Именно это и сыграло решающую роль при формировании медицинского факультета Московского университета: кафедра анатомии была включена в состав трех кафедр медицинского факультета [1].

Цель нашей статьи – изучение наследия основоположников кафедры анатомии человека МГУ и их вклад в формирование научно-образовательного потенциала медицинского факультета МГУ.

Первым профессором факультета стал Иоганн Христиан Керштенс. Однако из-за начавшейся в 1756 году Семилетней войны ему так и не удалось прочитать свою первую лекцию на факультете. Этой чести удостоился в сентябре 1764 года Иоганн Фридрих Эразмус, ставший в том же году руководителем кафедры анатомии.

К своим обязанностям анатома И. Эразмус приступил с большим рвением. Именно он, несмотря на все трудности, смог организовать первый анатомический театр при Московском университете. При И. Эразмусе началось наглядное преподавание анатомии: использовались натуральные препараты, что не могло не поставить медицинское образование в нашей стране на ступень выше европейского, где, по словам И. Эразмуса, «так редко бывает случай учиться анатомии надлежащим образом». Учитывая недостатки учебных пособий по анатомии, профессор перевел на латинский язык анатомические таблицы Шааршмидта. И. Эразмус завершил работу в Московском университете

в 1768 году. Он внес неоценимый вклад в развитие кафедры анатомии [2].

Его преемник Семен Герасимович Зыбелин – первый русский профессор-анатомом в Московском университете. С.Г. Зыбелин был известен как первый студент, зачисленный на медицинский факультет. Он был одним из самых красноречивых профессоров, читавших все свои лекции на русском языке. Он по праву считается создателем русской медицинской терминологии. Что касается его научной деятельности, наибольшее признание получила работа «О естественных целебных мылах, добавляемых из трех царств природы, их химических свойствах, различиях и употребления в медицине». Именно С.Г. Зыбелин стал одним из первых ученых, кто при разрешении патологических проблем больного учитывал особенности его индивидуальной и социальной жизни. Человек неординарного, тонкого ума, С.Г. Зыбелин руководил кафедрой анатомии в течение девяти лет, но его влияние мы можем ощущать до сих пор [1, 3].

На смену С.Г. Зыбелину пришел Франц Францевич Керестури, профессор, руководивший кафедрой в течение 27 лет. По воспоминаниям современников, это был невероятно трудолюбивый человек, постоянно увеличивал свои медицинские знания как практической работой в госпитале, так и чтением специальной литературы. Лекции Ф.Ф. Керестури были необычными для того времени: он проводил занятия, используя трупы людей и заранее приготовленные препараты. Ф.Ф. Керестури проводил анатомо-физиологические опыты путем рассечения живых животных, а для демонстрации тончайшего строения мелких частей использовал микроскоп, что сыграло огромную роль в развитии не только анатомии, но и такой науки, как судебная медицина [1, 4].

В 1813 году кафедру возглавил Ефрем Осипович Мухин, доктор медицины, хирургии, анатомии и физиологии. Огромной заслугой Е.О. Мухина является создание первого русского учебника по анатомии «Курс анатомии для воспитанников, обучающихся медико-хирургической науке». Анатомические термины в данной книге были оформлены в соответствии с теми особенностями русского языка, которые были свойственны тому вре-

мени. Е.О. Мухин переводил на русский язык наиболее важные и новейшие медицинские иностранные работы, впоследствии самостоятельно контролируя их издание. Примечательно, что Е.О. Мухин добился того, чтобы издание книг осуществлялось за счет денег Московского университета, студенты же покупали их по доступной цене. Нельзя не отметить огромный вклад профессора в создание анатомического музея. Под его руководством студенты изготавливали анатомические препараты, которые в дальнейшем составили основной фонд музея Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова. Именно Е.О. Мухин стал применять «метод замораживания» препаратов, что легло в основу создания топографической анатомии. Ученики Ефрема Осиповича вспоминали его как мудрого, доброго человека, воспитавшего не одно поколение выдающихся специалистов. Одним из самых знаменитых его учеников является Н.И. Пирогов. Научный труд Е.О. Мухина поистине можно считать гениальным для своего времени. Так, еще в 1817 году он констатирует, что нервы обладают чувствительностью «в силу особенности их строения, главным образом благодаря их периферическим окончаниям». Е.О. Мухин ввел понятие периферические окончания за 18 лет до открытия анатомом Пачини телец в подкожной жировой клетчатке! [4-6].

После Е.О. Мухина кафедру анатомии возглавил Ю.Х. Лодер, известный в первую очередь своими анатомическими руководствами и таблицами. Еще во время работы в Йенском университете (Германия) он издал анатомические таблицы, прославившие его как знатока анатомии. Также ему принадлежит создание «Индексов различных и редких наблюдений в анатомии препаратов». Речь идет именно о тех препаратах, которые составляли коллекцию Ю.Х. Лодера и впоследствии перешли к анатомическому музею в количестве 4342 единиц. Важность этой коллекции в том, что помимо анатомических препаратов она включала в себя и патолого-анатомические. Свои лекции профессор старался делать максимально наглядными, всегда сопровождая их показом препаратов, что, конечно же, способствовало наглядному усвоению анатомических фактов [1,4].

Руководителем кафедры в середине XIX века стал Людвиг Степанович Севрук. Отдельно от физиологической анатомии он читал курс патологической анатомии. Современники отмечали его тщательную подготовку к своим лекциям. Он сопровождал свои

лекции собственноручно выполненными моделями, рисунками и таблицами. Людвиг Степанович внимательно следил за литературными новинками, для своих лекций использовал материалы из западноевропейской литературы и из работ отечественных современников. Помимо чисто анатомических данных Л.С. Севрук касался вопросов химии человеческого тела, симметрии и формы, взаимоотношения анатомических образований и возрастных особенностей [1,4].

После смерти Л.С. Севрука руководство кафедрой анатомии перешло к Ивану Матвеевичу Соколову, доктору медицины и хирургии. Он заведовал кафедрой с 1853 по 1869 год. Иван Матвеевич, будучи студентом медицинского факультета МГУ, с усердием занимался анатомией и близкими с ней дисциплинами. Изготовленные им препараты мышечной, нервной и кровеносной систем человека были помещены в музей кафедры анатомии. Окончив медицинский факультет, И.М. Соколов принимал активное участие в работе кафедр анатомии и физиологии: проводил опыты на животных, за 1843-1844 годы изготовил для лекционных демонстраций 800 анатомических препаратов. Иван Матвеевич Соколов на себе испытал все трудности преподавания анатомии на латинском языке, поэтому вернулся к принципам С.Г. Зыбелина и Е.О. Мухина, возобновив чтение лекций на русском языке. Кроме того, была улучшена техническая база университета: приобретены микроскопы, лупы и др. Соколов наладил доставку трупов на кафедру для научной, учебной и музейной работы, что улучшило преподавание предмета и усилило подготовку кадров отечественных врачей. Свои лекции И.М. Соколов сопровождал демонстрацией препаратов, коллекцию которых он постоянно пополнял. Его любовь к изготовлению и сбору анатомических препаратов красной нитью проходит через всю его деятельность. Можно с уверенностью сказать, что музей кафедры анатомии является детищем И.М. Соколова [4].

На последующие пять лет руководителем кафедры анатомии был избран Дмитрий Николаевич Зернов. Его научные труды в основном посвящены изучению анатомии центральной нервной системы. Большой заслугой Д.Н. Зернова явилось выступление против теории Ломброзо, согласно которой преступность имеет врожденные и наследственно передаваемые предпосылки. Дмитрий Николаевич с особым вниманием относился к преподаванию, современники отмечали его как прекрасного лектора, излагавшего анатомию в увлекатель-

ной форме, используя большое количество рисунков, схем и таблиц. Перу Д.Н. Зернова принадлежит создание нового учебника по анатомии, по которому в дальнейшем учились многие поколения будущих врачей. Его «Руководство по описательной анатомии человека» (1891) выдержало 14 изданий. По проекту Д.Н. Зернова построено здание анатомического института Московского университета (1876). В этом здании кафедра анатомии помещалась до 1928 г. При кафедре были организованы анатомический театр и музей с большой коллекцией анатомических препаратов [2,4].

После 30-летней работы в Московском университете Д.Н. Зернов передал руководство кафедрой своему ученику Петру Ивановичу Карузину, одному из первых отечественных исследователей проводящих систем центральной нервной системы. Основные научные исследования П.И. Карузина посвящены изучению кровоснабжения эндокринных желез, анатомии опорно-двигательного аппарата и нервной системы. До сих пор не потеряли значения его книга «О размерах, росте и пропорциях человеческого тела» (1921) и составленный им «Словарь анатомических терминов» (1928). Словарь и в настоящее время представляет собой библиографическую редкость. По инициативе П.И. Карузина и под его руководством было спроектировано и построено для университета в 1928 году здание анатомического института на Моховой улице [4].

В 1930 году медицинский факультет МГУ был преобразован в Московский медицинский институт. Руководить кафедрой анатомии стал Георгий Федорович Иванов. Г.Ф. Иванов – ученый-экспериментатор значительного размаха. Он исследовал лимфообращение, движение спинно-мозговой жидкости, изучал иннервацию сердечно-сосудистой системы. Г.Ф. Иванов принимал активное участие в создании учебной литературы для студентов. Совместно с В. П. Воробьевым им были написаны учебники «Анатомия человека», «Краткий учебник анатомии человека». Приобрел известность и труд Г.Ф. Иванова двухтомное руководство «Основы нормальной анатомии человека». Георгий Федорович организовал два музея по всем разделам анатомии и сделал их доступными не только для студентов медицинских институтов, но и для широких народных масс, которые могли прослушать лекции доцентов и ассистентов кафедры. Много лет Г.Ф. Иванов был председателем Московского общества анатомов, гистологов и эмбриологов.

В 1956 году заведующим кафедрой анатомии ММИ им. И.М. Сеченова стал Дмитрий Аркадьевич Жданов. До этого он возглавлял Томский медицинский институт, заведовал кафедрой анатомии Ленинградского санитарно-гигиенического института, активно занимался общественной деятельностью. На тот момент он уже был признан одним из лучших анатомов XX века, внесших неоценимый вклад в развитие анатомии. Д.А. Жданову удалось впервые получить данные об анатомии лимфатического русла многих структур опорно-двигательного аппарата, мышц и капсул суставов. Работа в Первом Московском медицинском институте (Сеченовском университете) стала одним из самых ярких моментов в творческой жизни Д.А. Жданова. Под его руководством проводились комплексные многоуровневые стереоморфологические и экспериментальные исследования внутри- и внеорганный лимфатического русла различных органов у человека, анализировались возрастно-половые и индивидуальные особенности лимфатических капилляров и сосудов в органах и тканях, изучались кровеносные сосуды опухолей. Преподавательская деятельность Дмитрия Аркадьевича развернулась очень широко: он создавал, обновлял и наполнял анатомический музей. Именно при нем музей достиг своего расцвета: все препараты были искусно сделаны и сопровождались аннотацией. Дмитрий Аркадьевич Жданов был действительно выдающимся ученым, уважаемым преподавателем. Уже по прошествии полувека мы продолжаем пользоваться его трудами, а его исследования лимфатической системы, остаются актуальными и востребованными в практической медицине [7]. Д.А. Жданов воспитал большое количество учеников, которые развивали его учение о лимфатической системе. Среди них академик РАН, М.Р. Сапин, член-корреспондент РАН Б.А. Никитюк, профессор Л.Е. Этинген и многие другие.

Михаил Романович Сапин после окончания ММИ им. И.М. Сеченова в 1956 году остался в родном институте. Он был одним из первых аспирантов Д.А. Жданова. Михаил Романович начал работать на кафедре анатомии в должности ассистента, защитил кандидатскую и докторскую диссертации, стал профессором кафедры анатомии человека. После смерти своего учителя возглавил ее в 1971 году. М.Р. Сапин опубликовал свыше 800 научных работ, в том числе 50 монографий, посвященных функциональной анатомии лимфатической и иммунной систем в норме и

влиянию антропогенных факторов, а также кровоснабжению желез внутренней секреции. Эти исследования внесли большой вклад в развитие отечественной экологической морфологии [9]. Он издал более 40 учебников, большое количество учебно-методических пособий по всем разделам анатомии человека. По учебникам и атласам, созданным М.Р. Сапиным, изучало и изучает анатомию не одно поколение врачей. Михаил Романович принимал активное участие в работе Международного анатомического общества «Anatomische Gesellschaft». Кроме того, он активно участвовал в деятельности Всесоюзного научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов, ныне НМОАГЭ, и Международной ассоциацией морфологов (МАМ).

Под руководством М.Р. Сапина выполнено 62 докторские и 76 кандидатских диссертаций. Его ученики руководят кафедрами и лабораториями, достойно продолжая дело своего Учителя. Ученики и соратники помнят и любят Михаила Романовича, относятся к нему с большим уважением. Такое отношение к своим учителям и наставникам на кафедре анатомии человека передается из поколения в поколение. М.Р. Сапин опекал своих учеников до своей кончины. Он помогал им воспитывать новых учеников, консультировал по научным вопросам, щедро делился своими педагогическими знаниями, опытом, постоянно помогал советами и рекомендациями методического плана [10].

После того как многие республики Советского Союза стали самостоятельными, были потеряны все связи между ними. Но морфологи союзных республик сомкнулись в единую группу и при деятельном участии М.Р. Сапина была создана Международная ассоциация морфологов (МАМ). М.Р. Сапин стал ее первым Президентом. Все морфологи благодаря высоким организаторским способностям Михаила Романовича до настоящего времени работают и общаются на высоком уровне. В 2006 году Президентом МАМ становится профессор Д.В. Баженов, а в 2016 году эту Ассоциацию возглавил профессор В.В. Банин.

В 1992 году в МГУ им. М.В. Ломоносова вновь был организован медицинский фа-

культет, который М.Р. Сапин создал и возглавил кафедру нормальной и топографической анатомии факультета фундаментальной медицины МГУ. Своим примером Михаил Романович не одному поколению будущих ученых показал, что такое любить и уважать науку, полностью отдаваться работе и требовать в первую очередь от себя умения долго и упорно трудиться. М.Р. Сапин воспитал множество талантливых студентов, которые сохраняют память о нем и передают его принципы и знания следующим поколениям [4,8].

Сегодня на кафедре нормальной и топографической анатомии работают чл.-корр. РАН, профессор Д.Б. Никитюк, профессор С.В. Клочкова, которые продолжают традиции своего учителя М.Р. Сапина. Сегодня уже их ученики, выпускники ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова, стали высококвалифицированными специалистами в разных областях медицины. Они с теплотой вспоминают первые лекции, практические занятия, которые позволили им понять будущую профессию, научили их понимать медицину и заложили основу будущей профессии. Кафедрой руководит профессор В.Н. Николенко, представитель Саратовской школы анатомов. На кафедре нормальной и топографической анатомии студенты активно участвуют в различных творческих и профессиональных мероприятиях. На Первой Московской универсиаде по анатомии «Анатом и Я» они завоевали первое место. В конкурсе анатомического рисунка «Visalius» участвуют студенты с художественными способностями. Большой интерес среди студентов вызывают различные научные мероприятия, в которых они участвуют с научными докладами под руководством своих преподавателей.

Множество талантливых ученых-анатомов создавали основу медицинского образования и науки. Каждый из них на протяжении веков остался яркой личностью. Несмотря на все трудности своего времени, они верили в науку и продолжали работать на пользу обществу. Именно анатомы сегодня создают ту теоретическую и практическую основу, без которой сейчас ни один студент не сможет стать настоящим врачом.

Сведения об авторах статьи:

Швецов Эдуард Владимирович – д.м.н., профессор кафедры анатомии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: г. Москва, ул. Островитянова, 1.

Аргунова Дарья Александровна – студентка 2 курса факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова». Адрес: г. Москва, ш. Энтузиастов, 96. E-mail: darya-argunova@yandex.ru.

Шушаква Екатерина Владимировна – студентка 2 курса факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова». Адрес: г. Москва, ул. Цюрупы, 16. E-mail: ekaterinashushakova@bk.ru.

Федюхин Михаил Иванович – студент ФГБОУ ВО МГТУ им. Н.Э. Баумана. Адрес: г. Москва, ул. 2-я Бауманская, 5.

ЛИТЕРАТУРА

1. Логинов, В.А. Записки о становлении факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. – М.: Изд-во Моск. ун-та, 2012. – С. 21-24.
2. Сапин, М.Р. Кафедра анатомии человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова 250 лет (1764 – 2014 гг.) /М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк, С.В. Чава // Морфология. – 2014. – Т. 146, № 5. – С. 88-91.
3. Алексеева, Н.Т. Первый русский профессор Московского университета /Н.Т. Алексеева, Д.Б. Никитюк, С.В. Клочкова, Е.М. Капура-Бреховских, И.С. Рог // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 110-113.
4. Бордулин, Ф.Р. Очерки по истории I Московского ордена Ленина медицинского института им. И.М. Сеченова. – М.: Медгиз, 1959. – С. 86-134.
5. Николенко, В.Н. Е.О. Мухин – самородок земли русской (к 250-летию юбилею) /В.Н. Николенко, Л.М. Литвиненко, Д.Б. Никитюк, С.В. Клочкова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 95-97.
6. Пирогов, Н.И. Вопросы жизни: дневник старого врача. – М.: АСТ, 2013. – 354 с.
7. Никитюк, Д.Б. Выдающийся отечественный анатом (к 110-летию со дня рождения Д.А. Жданова) /Д.Б. Никитюк, С.В. Клочкова, Н.Т. Алексеева // Морфология. – 2018. – Т. 153, №3. – С. 133-134.
8. Никитюк, Д.Б. Михаил Романович Сапин (к 85-летию со дня рождения) /Д.Б. Никитюк, С.В. Чава // Морфология. – 2010. – Т. 138, №5. – С. 95-96.
9. Алексеева, Н.Т. Отечественная экологическая морфология: традиции, опыт, перспективы, научные школы /Н.Т. Алексеева, Д.Б. Никитюк, С.В. Клочкова // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2015. – Т. 4, № 3. – С. 9-13.
10. Никитюк, Д.Б. Михаил Романович Сапин – учитель и наставник (к 85-летию со дня рождения) /Д.Б. Никитюк, С.В. Чава // Морфологические ведомости. – 2010. – № 3. – С. 84-86.

REFERENCES

1. Loginov, V.A. Zapiski o stanovlenii fakul'teta fundamental'noj mediciny Moskovskogo gosudarstvennogo universiteta im. M.V. Lomonosova. – M.: Izd-vo Mosk. un-ta, 2012. – S. 21-24. [In Russ].
2. Sapin, M.R. Kafedre anatomii cheloveka Pervogo Moskovskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.M. Sechenova 250 let (1764 – 2014 gg.) /M.R. Sapin, D.B. Nikityuk, S.V. CHava // Morfologiya. – 2014. – T. 146, № 5. – S. 88-91. [In Russ].
3. Alekseeva, N.T. Pervyj russkij professor Moskovskogo universiteta /N.T. Alekseeva, D.B. Nikityuk, S.V. Klochkova, E.M. Kapura-Brekhovskih, I.S. Rog // ZHurnal anatomii i gistopatologii. – 2018. – T. 7, № 2. – S. 110-113. [In Russ].
4. Bordulin, F.R. Oчерki po istorii I Moskovskogo ordena Lenina medicinskogo instituta im. I.M. Sechenova. – M.: Medgiz, 1959. – S. 86-134. [In Russ].
5. Nikolenko, V.N. E.O. Muhin – samorodok zemli russkoj (k 250-letnemu yubileyu) /V.N. Nikolenko, L.M. Litvinenko, D.B. Nikityuk, S.V. Klochkova // ZHurnal anatomii i gistopatologii. – 2016. – T. 5, № 3. – S. 95-97. [In Russ].
6. Pirogov, N.I. Voprosy zhizni: dnevniki starogo vracha. – M.: AST, 2013. – 354 s. [In Russ].
7. Nikityuk, D.B. Vydayushchijsya otechestvennyj anatom (k 110-letiyu so dnya rozhdeniya D.A. Zhdanova) /D.B. Nikityuk, S.V. Klochkova, N.T. Alekseeva // Morfologiya. – 2018. – T. 153, №3. – S. 133-134. [In Russ].
8. Nikityuk, D.B. Mihail Romanovich Sapin (k 85-letiyu so dnya rozhdeniya) /D.B. Nikityuk, S.V. CHava // Morfologiya. – 2010. – T. 138, №5. – S. 95-96. [In Russ].
9. Alekseeva, N.T. Otechestvennaya ekologicheskaya morfologiya: tradicii, opyt, perspektivy, nauchnye shkoly /N.T. Alekseeva, D.B. Nikityuk, S.V. Klochkova // ZHurnal anatomii i gistopatologii. – 2015. – T. 4, № 3. – S. 9-13. [In Russ].
10. Nikityuk, D.B. Mihail Romanovich Sapin – uchitel' i nastavnik (k 85-letiyu so dnya rozhdeniya) /D.B. Nikityuk, S.V. Chava // Morfologicheskie vedomosti. – 2010. – № 3. – S. 84-86. [In Russ].

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.3-06:616.63-022.7-07-08

© Коллектив авторов, 2019

А.М. Зиганшин¹, В.А. Мудров², В.З. Галимзянов¹, И.М. Насибуллин¹, И.Г. Нуртдинова¹
**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН
 С БЕССИМПТОМНОЙ БАКТЕРИУРИЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Чита

Инфекции мочевыводящих путей представляют собой наиболее распространенные бактериальные инфекции у женщин, особенно в период беременности. Одной из часто наблюдаемых инфекций мочевыводящих путей является бессимптомная бактериурия (ББ), которая характеризуется слабовыраженной клинической симптоматикой, но может привести к развитию тяжелых осложнений беременности с развитием сепсиса за короткий промежуток времени и внутриутробной гибелью плода. Для рационального использования антибактериальных средств и оказания помощи клиницистам в определении показаний и условий для проведения антибактериальной терапии (АБТ) беременным женщинам с ББ посвящен данный обзор. В обзор включены статьи из базы данных PubMed, eLibrary, по бессимптомной бактериурии. Назначение лекарственных средств при беременности должно быть обоснованным с учетом состояния матери и плода и отношения польза / риск. Своевременная диагностика и адекватная антибактериальная терапия ББ у беременных женщин позволит снизить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: бессимптомная бактериурия, беременные, инфекции мочевыводящих путей.

A.M. Ziganshin, V.A. Mudrov, V.Z. Galimzyanov, I.M. Nasibullin, I.G. Nurtdinova
**MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN
 WITH ASYMPTOMATIC BACTERIURIA**

Urinary tract infections are the most common bacterial infections in women, especially during pregnancy. One of the most frequently observed urinary tract infections is asymptomatic bacteriuria (AB), which is characterized by mild clinical symptoms, but can lead to severe complications of pregnancy, with the development of sepsis in a short period of time and fetal death. This review is dedicated to ensure the rational use of antibacterial agents and to assist clinicians in determining the indications and conditions for antibiotic therapy in pregnant women with AB. The review includes publications devoted to this problem from PubMed, eLibrary databases. Prescribing medications during pregnancy should be reasonable, taking into account the state of the mother and the fetus and the benefit-risk relationship. Timely diagnosis and adequate antibiotic therapy for pregnant women with AB will reduce the incidence of pregnancy complications and improve perinatal outcomes.

Key words: asymptomatic bacteriuria, pregnant women, urinary tract infections.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) представляют собой наиболее распространенные бактериальные инфекции у женщин, особенно в период беременности. В Российской Федерации данная проблема особенно актуальна ввиду высокой частоты данного заболевания, составляет около 1000 случаев на 100 тыс. населения в год. Наиболее частой ИМВП у беременных являются бессимптомная бактериурия (ББ), наблюдающаяся в 2-10% случаев, острый цистит – в 1-2% и пиелонефрит – в 2-13% случаев [1-3].

Цель исследования – оказание помощи клиницистам в определении показаний и соблюдение условий для проведения антибактериальной терапии беременным женщинам с бессимптомной бактериурией.

Для написания статьи нами проведен структурированный поиск в базе данных PubMed, eLibrary.

Рост бактерий в моче не всегда сопровождается симптомами урологической патологии, часто в начале заболевания носит бессимп-

томный характер и связано с колонизацией комменсалами [4]. Результатами многочисленных исследований подтверждено, что ББ может защищать от суперинфекции, поэтому терапию ББ рекомендуют проводить только при подтвержденной ее эффективности во избежание роста устойчивости к антибиотикам и эрадикации потенциально «протективных» штаммов [5,6]. Спектр бактерий при ББ обычно аналогичен спектру возбудителей неосложненных или осложненных инфекций мочевыводящих путей (ИМВП) и во многом зависит от наличия факторов риска. Бессимптомная бактериурия у пациенток без клинических проявлений определяется как наличие бактерий в средней порции мочи $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных анализах [1,7]. Истинная бактериурия в моче, полученной при катетеризации, диагностируется при концентрации $> 10^2$ КОЕ/мл, при этом при обследовании необходимо определить объем остаточной мочи [8]. Необходимость проведения антибактериальной терапии (АБТ) обоснована тем, что у 20-40% женщин с ББ во время

беременности приводит к развитию пиелонефрита. Пиелонефрит беременных в дальнейшем оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности: увеличивает частоту преэклампсии, угрозу прерывания беременности, преждевременные роды, хроническую плацентарную недостаточность, задержку развития плода, хроническую гипоксию [1,2].

Результаты восьми рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют, что АБТ по сравнению с плацебо способна уменьшить риск рождения детей с низкой массой тела [9-11]. Доказано, что проведение АБТ по сравнению с плацебо снижает риск развития преждевременных родов [9-11]. Учитывая данное обстоятельство и положительное влияние АБТ для матери и плода, не вызывает сомнений проведение скрининга и терапии ББ. Однако клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов (2018) рекомендуют при выборе терапии обращаться к национальным рекомендациям по лечению ББ у беременных женщин [3].

Определение продолжительности АБТ у беременных при ББ также имеет свои отличия. Обзор вариантов АБТ по ранее опубликованному обзору данных Кохрейна, проведенному Widmer и соавт., имеет свои модификации [3,12]. Проводилось сравнение следующих режимов: однократная доза (1 день); короткий курс (2-7 дней); длительный курс (8-14 дней); непрерывная терапия (до родов) (таб. 1).

В девяти исследованиях сравнивали однократное введение и короткий курс [13-21], в одном исследовании – однократную дозу и длительный курс [22], а еще в одном – длительный курс и непрерывную терапию [23]. Поскольку в настоящее время не используется длительная и непрерывная АБТ, в исследование включили только однократную дозу и стандартный короткий курс. В трех РКИ показатели симптоматических ИМВП [19-21] были без статистически значимых различий между двумя режимами. В

других девяти исследованиях представлены показатели разрешения ББ [13-21] без статистически значимых различий между двумя режимами. В шести исследованиях оценивали частоту побочных эффектов [13-20], которая была ниже при однократном введении антибиотика по сравнению с коротким курсом без статистически значимых различий между режимами. В одном исследовании представлены показатели рождения детей с низкой массой тела [21], и получено статистически значимое преимущество в пользу короткого курса АБТ.

Согласно анализу данных однократное введение антибиотика связано со статистически значимо более низкой частотой побочных эффектов, но более высоким риском рождения детей с низкой массой. По этой причине для лечения ББ при беременности рекомендуется короткий курс АБТ. Необходимо отметить низкое качество данных, которые лежат в основе рекомендаций.

Изучение влияния неблагоприятных факторов риска позволило выявить влияние сахарного диабета на частоту ББ. Даже при контроле уровня гликемии сахарный диабет повышает частоту ББ [24-30]. В РКИ показано, что эрадикация ББ не снижает риск симптоматической ИМВП и инфекционных осложнений у пациенток с сахарным диабетом. Несмотря на то, что скрининг и лечение ББ при компенсированном сахарном диабете не рекомендуются, следует отметить, что плохой контроль над уровнем гликемии является фактором риска развития симптоматических ИМВП и инфекционных осложнений.

При необходимости лечения ББ выбор препарата и длительность терапии соответствуют симптоматическим неосложненным или осложненным ИМВП в зависимости от срока беременности, общего состояния и наличия отягощающих факторов. Важно помнить, что терапия должна проводиться по результатам посева, а не эмпирически (таб.1) [3].

Таблица

Рекомендованные режимы антибактериальной терапии при неосложненном цистите

Антибиотик	Ежедневная доза	Продолжительность терапии, день	Комментарии
Первая линия			
Фосфомицина трометамол	3 г однократно	1	Рекомендуется только для женщин с неосложненным циститом или эквивалентные препараты
Макрокристаллы нитрофурантоина	50-100 мг 4 раза в день	5	
Моногидрат/ Макрокристаллы нитрофурантоина	100 мг 2 раза в день	5	
Макрокристаллы нитрофурантоина длительного действия	100 мг 2 раза в день	5	
Пивмециллинам	200 мг 3 раза в день	3-5	
Альтернативные препараты			
Цефалоспорины (цефадроксил)	500 мг 2 раза в день	3	
Если локальная резистентность к E. Coli <20%			
Триметоприм	200 мг 2 раза в день	5	Кроме первого триместра беременности
Триметоприм/сульфаметоксазол	160/800 мг 2 раза в день	3	Те же

Хотя лечение ББ не представляет трудностей, фактором, осложняющим выбор антибиотика, является ограниченный спектр препаратов безопасных для матери и плода, но обладающих при этом высокой эффективностью. По данным отечественных авторов, АБТ ББ и острого цистита может проводиться в амбулаторных условиях путем перорального приема амоксициллина/клавуланата в дозе 500 мг/125 мг 3 раза в день, 875 мг/125 мг 2 раза в день в течение 7 дней или фосфомицина треметамола в дозе 3 г однократно [1,2]. Профилактика ИМВП включает информацию по избежанию факторов риска, не антибактериальных мероприятий и антибактериальной профилактики [31].

Изменение различных поведенческих установок женщины (недостаточное употребление жидкости, отсроченное мочеиспускание после полового акта, подмывание после акта дефекации сзади вперед, спринцевание и ношение тугого эластического синтетического нижнего белья) определяют риски рецидивирующих ИМВП [31]. В настоящее время доступно много методов не антибактериальной профилактики рецидивирующих ИМВП, но только некоторые из них хорошо изучены в спланированных исследованиях [32,33]. Некоторые авторы предлагают проводить профилактику иммуноактивными препаратами, например ОМ-89 (Уро-Ваксом). В ряде исследований показано его превосходство над плацебо и хороший профиль безопасности, в связи с чем он может быть рекомендован для иммунопрофилактики у женщин с рецидивирующими ИМВП [32,34-36]. Однако нужно установить его эффективность в других группах и его эффективность относительно антибиотиков. Показанием для назначения препарата Уро-Ваксом® является комбинированное лечение и профилактика рецидивов хронической инфекции мочевого тракта, в особенности циститов, независимо от природы микроорганизмов в сочетании с антибиотиками или антисептиками (с 4-летнего возраста). Противопоказа-

нием для его назначения является повышенная чувствительность к компонентам препарата. Применение его при беременности и кормлении грудью не изучено, хотя изучение репродукции у животных не выявило никакой опасности для плода. При назначении терапии беременным женщинам и в период кормления следует отметить, что контролируемых специальных исследований и сведений по данному вопросу до настоящего времени не имеется [37]. Побочные эффекты могут наблюдаться у отдельных лиц в виде незначительных желудочно-кишечных расстройств (диарея, тошнота, рвота), кожной реакции (зуд, экзантема, эритема) и ограниченных аллергических кожных реакций, редко наблюдается небольшая лихорадка. В случае более тяжелых осложнений лечение следует прекратить и проконсультироваться с лечащим врачом.

Проведение терапии пробиотиками (штаммы лактобактерий) не доказало эффективности препаратов для профилактики рецидивирующих ИМВП [38]. Поэтому различия в эффективности доступных препаратов свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований, прежде чем можно будет дать рекомендации за или против. Некоторые авторы рекомендуют проводить профилактику клюквенным соком. В небольшом числе исследований получены доказательства, подтверждающие, что клюквенный сок эффективен для снижения частоты инфекций нижних МВП у женщин [39,40]. Однако в мета-анализе, включавшем 24 исследования и 4473 пациента. Показано, что продукты, содержащие клюкву, статистически значимо не снижают частоту симптоматических ИМВП у женщин [41]. Учитывая противоречивые результаты, нельзя дать рекомендации по ежедневному приему препаратов клюквы.

Своевременная диагностика и адекватная антибактериальная терапия бессимптомной бактериурии у беременных женщин могут снизить частоту осложнений беременности и улучшить перинатальные исходы.

Сведения об авторах статьи:

Зиганшин Айдар Миндиярович – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Zigaidar@yandex.ru.

Мудров Виктор Андреевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО ЧГМУ Минздрава России. Адрес: 672090, г. Чита, ул. Горького, 39а. E-mail: mudrov_viktor@mail.ru.

Галимзянов Виталий Захитович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Vital_gal@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.

Нуртдинова Ирина Гемировна – клинический ординатор кафедры репродуктивного здоровья человека ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: n-irish@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зиганшин, А.М. Сравнительная эффективность антибактериальной терапии у женщин с бессимптомной бактериурией / А.М. Зиганшин, А.В. Масленников, Е.В. Кулавский [и др.] // XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2018» и VI съезд акушеров-гинекологов России: материалы форума. – Москва – 2018. – 15 с.
2. Зиганшин, А.М. Сравнительная эффективность антибактериальной терапии у женщин с урогенитальным трихомонозом / А.М. Зиганшин, А.В. Масленников, Е.В. Кулавский [и др.] // XIX Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя – 2018» и VI съезд акушеров-гинекологов России: материалы форума. – Москва. –2018. – 67 с.
3. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. URL: www.uroweb.org
4. Lutay, N. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II / Lutay N. [et al.] // J Clin Invest. – 2013. Vol. 123. – P. 2366-2369.
5. Hansson, S. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II-Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections / Hansson S. [et al.] // BMJ. – 1989. Vol. 298. – P. 856-859.
6. Cai, T. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not treat? / Cai T. [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. Vol. 55. – P. 771-773.
7. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract / Kass E.H. // Trans Assoc Am Physicians. -1956. Vol. 69- P. 56-60.
8. Gleckman, R. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults' males / Gleckman R. [et al.] // J Clin Microbiol. -1979. Vol. 9- P. 596-600.
9. Robertson, J.G. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients / Robertson J.G. [et al.] // Obstet Gynaecol Br Commonw.- 1968. Vol. 75- P. 59-64.
10. Thomsen, A.C. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour / Thomsen A.C [et al.] // Lancet. – 1987. Vol. 1- P. 591-594.10.
11. Kazernier, B. M. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial / Kazernier B.M. [et al.] // Lancet Infectious Diseases. -2015. Vol. 15- P. 1324-1326.
12. Widmer, M. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy / Widmer M. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev.- 2015: CD000491.
13. Reeves, D.S. Laboratory and clinical studies with sulfametopyrazine as a treatment for bacteriuria in pregnancy / Reeves D.S. // Antimicrob Chemother. -1975. Vol. 1- P. 171-174.
14. Bailey, R.R. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy / Bailey R.R. [et al.] // Aust N Z J Obstet Gynaecol. -1983. Vol. 23- P. 139-142.
15. Masterton, R.G., [et al.] Single-dose amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium-a controlled clinical trial / Masterton R.G. [et al.] // Br I Obstet Gynaecol.-1985. Vol. 92- P. 498-501.
16. Gerstner, G.J. [et al.] Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin / Gerstner G.J. [et al.] // Gynecol Obstet Invest.-1989. Vol. 27- P. 84-88.
17. Olsen, L. Single-dose versus six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. A prospective randomised study / Olsen L. [et al.] // Dan Med Bull.-1989. Vol. 36 - P. 486-488.
18. Thoumsin, H. Single dose fosfomycin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary result / Thoumsin H. [et al.] // Infection.-1990. Vol. 18 Suppl 2 - P. S94.
19. Bayrak, O. Is single-dose fosfomycin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? / Bayrak O. [et al.] // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfiinct. -2007. Vol. 18 - P. 525-528.
20. Estebanez, A. Fosfomycin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin- clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy / Estebanez A. [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis.-2009. Vol. 28 - P. 1457-1559.
21. Lumbiganon, P. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A randomized controlled trial / Lumbiganon P. [et al.] // Obstetrics and Gynecology.-2009. Vol. 113- P. 339-344.
22. Pregazzi, R. Single-dose antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Results and complications / Pregazzi R. [et al.] // Minerva Gynecol. -1987. Vol. 39- P. 289-292.
23. Whalley, P. J. Shot-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy / Whalley P. J. [et al.] // Obstet Gynecol.-1977. Vol. 49- P. 262-264.
24. Zhanel, G.G. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus / Zhanel G.G. [et al.] // Rev Infect Dis.-1991. Vol. 13- P. 150-154.
25. Кулавский, В.А. Клинические аспекты профилактики септического процесса при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин / В.А. Кулавский, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 14-20.
26. Зиганшин, А.М. Факторы риска пролапса гениталий у нерожавших женщин / А.М. Зиганшин, В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 65-68.
27. Аполихина, И.А. Комплексная терапия энуреза у девочек-подростков / И.А. Аполихина, А.М. Зиганшин, Н.В. Болотова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 9. – С. 121-126.
28. Зиганшин, А.М. Клинико-анамнестические факторы риска развития пролапса гениталий у женщин / А.М. Зиганшин, И.М. Насибуллин, Р.А. Халиков [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, № 4. – С. 23-26.
29. Кулавский, В.А. Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста / В.А. Кулавский, Е.В. Кулавский, А.М. Зиганшин // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 4. – С. 105-113.
30. Кулавский, В.А. Влияние неблагоприятных факторов образа жизни на развитие несостоятельности мышц тазового дна и пролапса тазовых органов / В.А. Кулавский, А.М. Зиганшин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 9, № 4. – С. 36-40.
31. Hooton, T.M. Recurrent urinary tract Infection in women / Hooton T.M // Int J Antimicrob Agents. – 2001. Vol. 17. – P. 259-262.
32. Beerepoot, M.A. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Beerepoot M.A. [et al.] // J Urol, 2013. Vol. 190- P. 1981-1988.
33. Wagenlehner, F.M. Prevention of recurrent urinary tract infections / Wagenlehner F.M. [et al.] // Minerva Urol Nefrol.-2013. Vol. 65- P. 9-13.
34. Bauer, H.W. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E.coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies / Bauer H.W. [et al.] // Int J Antimicrob Agents.-2002. Vol. 19- P. 451-457.
35. Naber, K.G. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis / Naber K.G. [et al.] // Int J Antimicrob Agents.-2009. Vol. 33:111.
36. Bauer, H.W. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM- 89) in female patients with recurrent urinary tract infections / Bauer H.W. [et al.] // Eur Urol.-2005. Vol. 47- P. 542-545.
37. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_14284.htm#protivopokazaniya
38. Schwenger, E.M. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children / Schwenger E.M. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev.- 2015. CD008772.
39. Kontiokari, T. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women / Kontiokari T. [et al.] // BMJ.- 2001. Vol. 322- P. 1571-1573.
40. Stothers, L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women / Stothers L. // Can J Urol.-2002. Vol. 9- P. 1558-1559.
41. Jepson, R.G. Cranberries for preventing urinary tract infections / Jepson R. G. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev.- 2012. CD001321.

REFERENCES

1. Ziganshin, A.M. Sravnitel'naya effektivnost' antibakterial'noi terapii u zhenshchin s bessimptomnoi bakteriuriei / A.M. Ziganshin, A.V. Maslennikov, E.V. Kulavskii [i dr.] // XIX Vserossiiskii nauchno-obrazovatel'nyi forum «Mat' i Ditya - 2018» i VI S"ezd akusherov-ginekologov Rossii. Materialy foruma. 2018. – 15 s. [In Russ].
2. Ziganshin, A.M. Cravnitel'naya effektivnost' antibakterial'noi terapii u zhenshchin s urogenital'nym trikhomonozom / A.M. Ziganshin, A.V. Maslennikov, E.V. Kulavskii [i dr.] // XIX Vserossiiskii nauchno-obrazovatel'nyi forum «Mat' i Ditya - 2018» i VI S"ezd akusherov-ginekologov Rossii. Materialy foruma. 2018. – 67 s. [In Russ].
3. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections. URL: www.uroweb.org
4. Lutay, N. Bacterial control of host gene expression through RNA polymerase II / Lutay N. [et al.] // J Clin Invest.-2013. Vol. 123 – P. 2366-2369.
5. Hansson, S. Untreated asymptomatic bacteriuria in girls: II-Effect of phenoxymethylpenicillin and erythromycin given for intercurrent infections / Hansson S. [et al.] // BMJ.-1989. Vol. 298- P. 856-859.
6. Cai, T. The role of asymptomatic bacteriuria in young women with recurrent urinary tract infections: To treat or not treat? / Cai T. [et al.] // Clinical Infectious Diseases. -2012. Vol. 55- P. 771-773.
7. Kass, E.H. Asymptomatic infections of the urinary tract / Kass E.H. // Trans Assoc Am Physicians. -1956. Vol. 69- P. 56-60.
8. Gleckman, R. Reliability of a single urine culture in establishing diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults' males / Gleckman R. [et al.] // J Clin Microbiol. -1979. Vol. 9- P. 596-600.
9. Robertson, J.G. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study on 8,275 patients / Robertson J.G. [et al.] // Obstet Gynaecol Br Commonw.- 1968. Vol. 75- P. 59-64.
10. Thomsen, A.C. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour / Thomsen A.C [et al.] // Lancet. – 1987. Vol. 1- P. 591-594.
11. Kazernier, B.M. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial / Kazernier B.M. [et al.] // Lancet Infectious Diseases. -2015. Vol. 15- P. 1324-1326.
12. Widmer, M. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy / Widmer M. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev.- 2015: CD000491.
13. Reeves, D.S. Laboratory and clinical studies with sulfametopyrazine as a treatment for bacteriuria in pregnancy / Reeves D.S. // Antimicrob Chemother. -1975. Vol. 1- P. 171-174.
14. Bailey, R.R. Comparison of single dose with a 5-day course of co-trimoxazole for asymptomatic (covert) bacteriuria of pregnancy / Bailey R.R. [et al.] // Aust N Z J Obstet Gynaecol. -1983. Vol. 23- P. 139-142.
15. Masterton, R.G., [et al.] Single-dose amoxicillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium-a controlled clinical trial / Masterton R.G. [et al.] // Br J Obstet Gynaecol.-1985. Vol. 92- P. 498-501.
16. Gerstner, G.J. [et al.] Amoxicillin in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a single dose of 3 g amoxicillin versus a 4-day course of 3 doses 750 mg amoxicillin / Gerstner G.J. [et al.] // Gynecol Obstet Invest.-1989. Vol. 27- P. 84-88.
17. Olsen, L. Single-dose versus six-day therapy with sulfamethizole for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. A prospective randomised study / Olsen L. [et al.] // Dan Med Bull.-1989. Vol. 36 - P. 486-488.
18. Thomsin, H. Single dose fosfomicin trometamol versus multiple dose nitrofurantoin in pregnant women with bacteriuria: preliminary result / Thomsin H. [et al.] // Infection.-1990. Vol. 18 Suppl 2 - P. S94.
19. Bayrak, O. Is single-dose fosfomicin trometamol a good alternative for asymptomatic bacteriuria in the second trimester of pregnancy? / Bayrak O. [et al.] // Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. – 2007. Vol. 18 - P. 525-528.
20. Estebanez, A. Fosfomicin in a single dose versus a 7-day course of amoxicillin- clavulanate for the treatment of asymptomatic bacteriuria during pregnancy / Estebanez A. [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis.-2009. Vol. 28 - P. 1457-1559.
21. Lumbiganon, P. One-day compared with 7-day nitrofurantoin for asymptomatic bacteriuria in pregnancy: A randomized controlled trial / Lumbiganon P. [et al.] // Obstetrics and Gynecology. – 2009. Vol. 113- P. 339-344.
22. Pregazzi, R. Single-dose antibiotic therapy of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Results and complications / Pregazzi R. [et al.] // Minerva Gynecol. -1987. Vol. 39- P. 289-292.
23. Whalley, P. J. Shot-term versus continuous antimicrobial therapy for asymptomatic bacteriuria in pregnancy / Whalley P. J. [et al.] // Obstet Gynecol.-1977. Vol. 49- P. 262-264.
24. Zhanel, G.G. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus / Zhanel G.G. [et al.] // Rev Infect Dis.-1991. Vol. 13- P. 150-154.
25. Kulavskii, V.A. Klinicheskie aspekty profilaktiki spaechnogo protsessa pri ostryykh vospalitel'nykh zabolevaniyakh organov malogo taza u zhenshchin / V.A. Kulavskii, A.M. Ziganshin, E.V. Kulavskii // Akusherstvo i ginekologiya. - 2019. - № 2. - S. 14-20. [In Russ].
26. Ziganshin, A.M. Faktory riska prolapsa genitalii u nerozhavshikh zhenshchin / A.M. Ziganshin, V.A. Kulavskii, E.V. Kulavskii [i dr.] // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. - 2018. - T. 18, № 1. - S. 65-68. [In Russ].
27. Apolikhina, I.A. Kompleksnaya terapiya enureza u devochek-podrostkov / I.A. Apolikhina, A.M. Ziganshin, N.V. Bolotova [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. - 2017. - № 9. - S. 121-126. [In Russ].
28. Ziganshin, A.M. Kliniko-anamnesticheskie faktory riska razvitiya prolapsa genitalii u zhenshchin / A.M. Ziganshin, I.M. Nasibullin, R.A. Khalikov [i dr.] // Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny. - 2017. - T. 10, № 4. - S. 23-26. [In Russ].
29. Kulavskii, V.A. Khirurgicheskaya menopauza u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta / V.A. Kulavskii, E.V. Kulavskii, A.M. Ziganshin // Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. - 2016. - T. 10, № 4. - S. 105-113. [In Russ].
30. Kulavskii, V.A. Vliyaniye neblagopriyatnykh faktorov obraza zhizni na razvitie nesostoyatel'nosti myshts tazovogo dna i prolapsa tazovykh organov / V.A. Kulavskii, A.M. Ziganshin // Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. - 2009. - T. 9, №4. - S. 36-40. [In Russ].
31. Hooton, T.M. Recurrent urinary tract Infection in women / Hooton T.M // Int J Antimicrob Agents.-2001. Vol. 17- P. 259-262.
32. Beerepoot, M.A. Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / Beerepoot M.A. [et al.] // J Urol, 2013. Vol. 190- P. 1981-1988.
33. Wagenlehner, F.M. Prevention of recurrent urinary tract infections / Wagenlehner F.M. [et al.] // Minerva Urol Nefrol.-2013. Vol. 65- P. 9-13.
34. Bauer, H.W. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active E.coli fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies / Bauer H.W. [et al.] // Int J Antimicrob Agents.-2002. Vol. 19- P. 451-457.
35. Naber, K.G. Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis / Naber K.G. [et al.] // Int J Antimicrob Agents.-2009. Vol. 33:111.
36. Bauer, H.W. A long-term, multicenter, double-blind study of an Escherichia coli extract (OM- 89) in female patients with recurrent urinary tract infections / Bauer H.W. [et al.] // Eur Urol.-2005. Vol. 47- P. 542-545.
37. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_14284.htm#protivopokazaniya
38. Schwenger, E.M. Probiotics for preventing urinary tract infections in adults and children / Schwenger E.M. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev.- 2015. CD008772.
39. Kontiokari, T. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and Lactobacillus GG drink for the prevention of urinary tract infections in women / Kontiokari T. [et al.] // BMJ.- 2001. Vol. 322- P. 1571-1573.
40. Stothers, L. A randomized trial to evaluate effectiveness and cost effectiveness of naturopathic cranberry products as prophylaxis against urinary tract infection in women / Stothers L. // Can J Urol.-2002. Vol. 9- P. 1558-1559.
41. Jepson, R. G. Cranberries for preventing urinary tract infections / Jepson R. G. [et al.] // Cochrane Database Syst Rev.- 2012. CD001321.

В.А. Кулавский¹, В.А. Пушкарёв², Е.В. Кулавский¹, А.В. Пушкарёв¹
**ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ
У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**

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

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

В обзоре представлены современные данные, касающиеся различных аспектов гиперпластических процессов эндометрия, систематизированы этиопатогенетические механизмы возникновения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Показаны молекулярно-генетические, пролиферативно-апоптотические механизмы развития данной патологии, приведены данные об особенностях экспрессии рецепторов прогестерона и эстрогенов, определены роли цитокинов, гормонально-метаболических процессов у женщин с ожирением, воспалительных процессов гениталий, а также патологический неоваскулогенез и нарушение иммунного статуса.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, репродуктивный возраст, этиопатогенез.

V.A. Kulavsky, V.A. Pushkarev, E.V. Kulavsky, A.V. Pushkarev
**ETIOPATHOGENESIS OF ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC PROCESSES
IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE**

The review presents current data on various aspects of endometrial hyperplastic processes. The etiopathogenetic mechanisms of endometrial hyperplasia in women of reproductive age are systematized. Molecular genetic, proliferative-apoptotic mechanisms for the development of pathology are shown, data on the features of expression of progesterone receptors and estrogens, the role of cytokines, hormone-metabolic processes in women with obesity, the influence of inflammatory processes of the genitals, and pathological neoangiogenesis, impaired immune status are presented.

Key words: endometrial hyperplastic processes, reproductive age, etiopathogenesis.

В настоящее время проблема пролиферативных заболеваний эндометрия остается одной из наиболее актуальных в онкогинекологии. Это обусловлено ростом заболеваемости гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ) и раком эндометрия (РЭ), а также увеличением в структуре заболевших женщин репродуктивного возраста. Среди причин роста заболеваемости ведущее место занимают изменения возрастной структуры населения, генетические факторы, неблагоприятная экологическая обстановка, увеличение частоты эндокринных заболеваний. Эндокринные нарушения (ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет) относят к факторам риска развития ГПЭ и РЭ [2,4,9,23,26,34-46].

Цель нашего исследования - представить современные литературные данные, касающиеся различных аспектов гиперпластических процессов эндометрия, систематизировать этиопатогенетические механизмы возникновения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – это патологическая диффузная или очаговая пролиферация (утолщение) железистого и стромального компонентов слизистой оболочки матки с преимущественным поражением железистых структур [9,12].

На долю ГПЭ среди гинекологических заболеваний приходится от 10 до 50%. Согласно литературным данным в странах Западной Европы регистрируется до 200000 новых случа-

ев ГЭ в год. До 40% женщин молодого возраста подвергаются хирургическому лечению, что приводит к потере репродуктивной функции. Частота трансформация ГПЭ в РЭ варьирует, составляя менее 10% для простой ГЭ, 2% – для сложной и до 25% – для атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ). При сложной ГЭ без атипичии риск развития АГЭ составляет 7%, а РЭ – 15% [1,29,40,43,46-48].

В настоящее время ГПЭ является сложной и многогранной проблемой теоретической и клинической медицины. Столь пристальное внимание к ГЭ обусловлено высокой частотой их в структуре гинекологических заболеваний. Это самая частая патология, диагностируемая при маточных кровотечениях и требующая госпитализации женщины в стационар. В ряде случаев отсутствие эффекта от гормональной терапии способствует рецидивированию патологического процесса. Сравнительно часто данная патология сочетается с миомой матки, эндометриозом и опухолями яичников. Многие вопросы, касающиеся ГПЭ, остаются спорными и нерешенными [1,2,3,27,46,52].

Современный этап изучения ГПЭ характеризуется определением роли факторов роста (ФР) и реализации аутопаракринных влияний на опухолевый рост в матке. В основе данного заболевания лежат нарушения процессов пролиферации и апоптоз клеток, который регулируется клеточными и межклеточными компонентами на молекулярном уровне. Причем влияние половых стероидов

на развитие патологического процесса эндометрия в большей степени реализуется путем стимуляции клеточной пролиферации, чем посредством действия на процессы апоптоза. В этой связи факторы, способствующие повышению клеточной пролиферации в эндометрии, следует рассматривать как факторы риска развития патологических процессов в матке [18,37,44].

Пролиферацию клеток эндометрия могут вызывать дисгормональные нарушения (прогестерон и эстрогены сочетанно стимулируют пролиферативный потенциал клеток путем индуцирования факторов роста и их рецепторов, а также регулируют процессы ангиогенеза), травматические повреждения клеток, вследствие которых формируются инфилтраты, состоящие из макрофагов, лейкоцитов, лимфоцитов и др. Ее индуцируют факторы, стимулирующие рост стромы и протеолитические ферменты, разрушающие экстрацеллюлярный матрикс; воспалительные вирусные заболевания, ингибирующие апоптоз, что позволяет вирусам закончить цикл репликации до гибели клеток и тем самым ускорить трансформирование поврежденных клеток, а также и другие факторы (механические повреждения ткани, метаболические нарушения). В ответ на действие определенного патологического стимула первоначально происходят адаптационные изменения в эндометрии (гиперплазия клеток), а в связи с особенностями генотипа эти изменения приобретают патологический характер. С клинической точки зрения важно понимать, что ГПЭ может трансформироваться из доброкачественного в злокачественный. Активность пролиферативных изменений в эндометрии различна: существуют покоящаяся, умеренно активная и активная формы гиперплазии, которые отличаются характером, степенью выраженности и длительностью патологических изменений слизистой матки [10,16,25,33,39,50].

В настоящее время около 5-30% женщин репродуктивного возраста страдают различными формами миомы матки и ГПЭ. В структуре гинекологической патологии ГПЭ встречаются с частотой от 15 до 40% всех женщин, почти 50% – пациентки позднего репродуктивного периода. Возникновению ГЭ способствуют нейроэндокринные нарушения, воспалительные заболевания внутренних половых органов, использование внутриматочных контрацептивов, высокая частота медицинских аборт и др. [1,9,48].

До настоящего времени отсутствуют оптимальная классификация, обеспечиваю-

щая высокую точность диагностики ГЭ, и морфологические критерии верификации различных её форм.

Согласно гистологической классификации (ВОЗ, 2003 года) ГПЭ делятся на эндометриальные гиперплазии: типичная гиперплазия эндометрия – простая и сложная и атипичная гиперплазия эндометрия – простая и сложная.

Эндометриальный полип имеет 2 варианта: содержащий функциональный слой эндометрия и возникающий из базального слоя эндометрия.

Новая классификация ГЭ, предложенная ВОЗ в 2014 году:

- ГЭ без атипии (простая и сложная);
- ГЭ с атипией (простая и сложная).

Код по МКБ-10: №84.0 – полип тела матки; №85.0 – железистая гиперплазия эндометрия (ЖГЭ); №85.1 – аденоматозная гиперплазия эндометрия (АГЭ) [11,22,36,41,56].

С целью уточнения патологических механизмов развития болезни у женщин с ГПЭ целесообразно изучить состояние и функциональную активность центральной нервной системы, печени, желудочно-кишечного тракта [3,4,22,34,35,44].

Одним из необходимых условий в развитии ГПЭ является абсолютная или относительная гиперэстрогемия. Она возникает при воздействии больших доз эстрогенов в нециклическом режиме с увеличением клеток, вырабатывающих эстрогены в яичниках, в результате нарушений регуляции секреции эстрогенов и их метаболизма, повышенной чувствительности рецепторов эндометрия при нормальной или пониженной секреции эстрогенов, длительного лечения эстрогенами. Среди женщин репродуктивного возраста гиперэстрогения чаще всего возникает в результате ановуляции, обусловленной персистенцией или атрезией фолликулов [2,14,16,28,33,51].

Основу патогенеза ГПЭ чаще составляет ановуляция, реже – недостаточность лютеиновой фазы. Продолжительное действие эстрогенов приводит к пролиферации эндометрия, которая в отсутствие действия прогестерона прогрессирует до состояния железистой гиперплазии и является фоном для формирования АГЭ и РЭ [2,3].

Имеются данные о патогенетической роли локальной гиперэстрогении в развитии ГПЭ на фоне нормальной концентрации эстрадиола в периферической крови. Ферменты синтеза и метаболизма эстрогенов часто являются основой в возникновении ГПЭ, а так-

же процессов роста злокачественных опухолей эндометрия [4].

Важная роль в генезе гиперэстрогении отводится повышенной внегонадной продукции эстрогенов. Врожденная гиперплазия надпочечников, синдром поликистозных яичников, андрогенпродуцирующие опухоли являются патологическими состояниями организма, при которых наблюдается увеличение концентрации предшественника эстрогенов андростендиона. Имеются исследования, в которых показана вероятность возникновения ГПЭ под воздействием экзогенных эстрогенов, их метаболитов и селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов, например, тамоксифена, вызывающего ятрогенную гиперплазию эндометрия [9,19,53].

Одним из основных факторов риска возникновения ГПЭ у женщины является наличие метаболических нарушений. Метаболический синдром объединяет: ожирение преимущественно андроида типа, артериальную гипертензию, дислипидемию, нарушение толерантности к глюкозе. Ведущими звеньями данных расстройств являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, развивающиеся вследствие специфического селективного нарушения чувствительности периферических тканей к инсулину. Недостаточность функции щитовидной железы, сопровождающаяся нарушением секреции тиреоидных гормонов, также может способствовать нарушениям гисто- и органогенеза гормонально чувствительных структур, приводящих к формированию ГПЭ [3,17,21,45,49].

Метаболические процессы у пациенток репродуктивного возраста с ожирением характеризуются высоким уровнем гликемии натощак, являющимся свидетельством наличия инсулинорезистентности, изменениями липидного обмена, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией, повышением уровня холестерина-липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), снижением уровня холестерина-липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), повышением коэффициента атерогенности (КА). У больных ГПЭ с ожирением выявлено достоверно более высокое содержание триглицеридов (ТГ) и более низкое – ХС-ЛПВП по сравнению с женщинами без патологии эндометрия [7,16,25,28,32,45].

Женщины репродуктивного возраста с ожирением и ГПЭ отличаются более выраженными метаболическими нарушениями (высоким содержанием эстрадиола, тестостерона, лептина, инсулина, глюкозы и атерогенных фракций липидов) и низким уровнем

прогестерона и полового стероидсвязывающего глобулина (ПССГ) относительно женщин с ожирением без пролиферативных заболеваний эндометрия [32,54].

Гиперэстрогения может возникать вследствие влияния избыточных доз эстрогенов, вырабатываемых эстрогенпродуцирующими клетками гормонально-активных опухолей гипофиза, надпочечников и яичников [3,20].

В развитии относительной гиперэстрогении существенную роль играет уменьшение содержания стероидсвязывающего глобулина (ССГ), который синтезируется в печени и регулируется уровнем эстрадиола, усиливая скорость его образования, а андрогены подавляют образование ССГ. При избытке андрогенов концентрация ССГ снижается, а содержание свободных биологически активных эстрогенов повышается. Большое значение в патогенезе ГПЭ имеют исследования состояния рецепторного аппарата. Изучение роли рецепторов эндометрия к яичниковым гормонам показало, что у здоровых женщин содержание рецепторов эстрадиола (РЭ) в эндометрии достоверно ниже, чем у женщин с ГПЭ. Доля рецепторов прогестерона (РП) в эндометрии при прогрессировании ГПЭ уменьшается. При ГПЭ рецепторный статус слизистой тела матки характеризуется высоким уровнем содержания РЭ и повышением индекса РЭ/РП, а наиболее высокий уровень определяется при АГЭ [8,12,14,54].

Полипсы эндометрия (ПЭ) представляют собой очаговую ГЭ. Различают следующие формы ПЭ: железистые, железисто-фиброзные и фиброзные. Аденоматозные полипы относятся к предраку слизистой тела матки [22,42].

Эндометрий как гормонально зависимый орган-мишень тонко реагирует на любые изменения гормонального статуса на уровне целого организма. В регуляции процессов клеточной пролиферации принимают участие не только эстрогены, но и биологические агенты (норадреналин, мелатонин, глюкагон, серотонин, брадикинин, гистамин, инсулин, простагландины, паратгормон, гастрин), а также хориогонин и другие пептиды, вырабатываемые клетками диффузной эндокринной АПУД-системы (Amino Precursor Uptake and Decarboxylation). В неизменной и атрофированной слизистой тела матки апудоциты или отсутствуют, или содержатся в низких концентрациях; при диффузной гиперплазии или аденокарциноме их уровень возрастает в 5 и 20 раз соответственно [22,54].

Существенную роль в формировании ГПЭ играют воспалительные заболевания внутренних половых органов. У больных репродуктивного возраста с длительно текущим хроническим эндометритом морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки обуславливают возможность патологической афферентации в структуры центральной нервной системы, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Эти нарушения приводят к развитию вторичной гипофункции яичников, формированию ановуляции и связанной с ней гиперэстрогении и, следовательно, к ГПЭ. При длительно текущем воспалительном процессе развиваются фиброз стромы и гиалинизация волокон. Вследствие блокады выводных протоков в железах эпителия образуются кистозные расширения. Инфекционный агент может вызвать формирование как очаговой пролиферации, так и диффузной гиперплазии эпителия и стромы, поэтому некоторые авторы рассматривают ПЭ как результат продуктивного воспаления в слизистой оболочке матки [12,20].

Обнаружением вирусов папилломы человека (ВПЧ) (Human papillomavirus, HPV) в эндометрии как при ГПЭ, так и при опухолевых процессах объясняется наличие цитопатического эффекта (multinucleation и koilocytosis, атипии) при метапластических изменениях. При наличии папилломовирусной инфекции у пациенток с ГПЭ наблюдаются значительное снижение процессов апоптоза (программированная гибель клеток), повышение маркеров пролиферации и ангиогенеза, снижение количества рецепторов к прогестерону по нарастающей от простой ГЭ к РЭ, которые являются этапами развития пролиферативных процессов по сравнению с аналогичными изменениями эндометрия у больных без ВПЧ. Для простой ГЭ без атипии или АГЭ характерны достоверно значимые различия на более высоком уровне экспрессии маркера пролиферативной активности при положительном окрашивании эпителия желез при ВПЧ. Экспрессия маркеров к рецепторам эстрогена, белку p53, гену PTEN и PAX-2 при гиперпластических и неопластических процессах эндометрия не имеет статистически значимой разницы от наличия папилломовирусной инфекции. До настоящего времени спорной считается способность вирусов инициировать новообразования эндометрия при их несомненном наличии в ткани. В настоящее время известно, что ВПЧ не имеет отношения к прогностическим параметрам и выживаемости,

имеется недостаточное количество информации в отношении активности вируса, присутствующего в ГПЭ [15,35,39,55].

Активация иммунных механизмов в эндометрии при его патологической трансформации сопровождается преимущественным изменением уровня локальных цитокинов. Половые гормоны способны модулировать экспрессию провоспалительных цитокинов в эндометриальной ткани. Иммунная система принимает активное участие в обеспечении нормального функционирования репродуктивной системы женщины. Имеются данные, касающиеся изменений системного иммунитета при ГПЭ, однако сведений о состоянии локального иммунитета гиперплазированного эндометрия недостаточно. Значение повышения локальной активации цитокинов при ГЭ и возможности использовать определение их уровня в диагностических и прогностических целях остаются дискуссионными [12,13,24,31].

Абсолютное и относительное содержание иммунокомпетентных клеток периферической крови у больных с ГПЭ не отражает изменений, имеющих место в локальном звене иммунитета. Однотипные изменения локального иммунитета слизистой оболочки матки (выраженная лейкоцитарная инфильтрация эндометрия, представленная преимущественно Т-лимфоцитами и клетками моноцитарно-макрофагального ряда с повышенной экспрессией молекул адгезии и некоторым увеличением содержания ЕК-клеток) характерны для больных как с железистой гиперплазией эндометрия (ЖГЭ), так и с АГЭ. Формирование ГЭ сопровождается локальной активацией провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α , уровни которых прогрессивно повышаются при ЖГЭ и АГЭ. Выявленные нарушения могут свидетельствовать о локальном воспалительном процессе в слизистой оболочке матки при наличии в ней гиперпластических или аденоматозных изменений [2,8,13,31].

Имеются данные, доказывающие угнетение процессов пролиферации на фоне иммунодепрессии. При этом клеточный иммунитет пациентов с обменно-эндокринными нарушениями характеризуется снижением уровня циркулирующих Т-лимфоцитов и угнетением их функциональной активности, в то время как гуморальный иммунитет характеризуется количественным дефицитом В-лимфоцитов и активацией их функционирования. Функциональное состояние Т- и В-систем иммунитета у женщин с ГЭ характеризуется угнетением функциональной активности Т-клеток (при этом были выявлены изме-

нения не только суммарных показателей состояния преимущественно Т-системы лимфоцитов, но и их субпопуляций) и тенденцией изменения продукции иммуноглобулинов – снижение иммуноглобулинов класса А, усиление продукции иммуноглобулинов класса G. Установлено, что интерлейкин – 1 (ИЛ-1) обладает полифункциональной активностью, участвует в процессах активации и межклеточной кооперации макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, стимулирует синтез ИЛ-2, интерферона, ИЛ-4, ИЛ-6 и активизирует секрецию ЛГ, ФСГ, ТТГ, проликина [3,5,30].

Среди дисгормональных состояний, обуславливающих развитие ГПЭ, выделяют нарушения физиологической секреции тиреоидных гормонов, являющихся модуляторами действия эстрогенов на клеточном уровне. Дисбаланс этих гормонов может способствовать прогрессированию нарушений гисто- и органогенеза, гормонально зависимых структур, и формированию ГЭ. Немаловажную роль в развитии ГПЭ играют нарушения жирового обмена. В жировой ткани происходит внегонадный синтез эстрогенных гормонов (эстрон) путем ароматизации андрогенов (андростендион). Накопление эстрогенов в жировой ткани приводит к увеличению «эстрогенного пула» в организме, а в результате этого продолжительное действие эстрогенов приводит к выраженной пролиферации эндометрия. Имеются данные об участии некоторых факторов роста в механизмах формирования ГПЭ. Установлено, что они являются переносчиками митогенного сигнала и способны стимулировать деление и дифференциацию клеток эндометрия [17,34,45].

Биологическую значимость для нормального функционирования эндометрия, а также для развития патологических процессов имеют следующие ростовые факторы: эпидермальный фактор роста (ЭФР) (EGF-epidermal growth factor), трансформирующий фактор роста (ТФР) (TGFβ-transforming growth factor beta) и инсулиноподобный фактор роста (ИФР) (IGF-insulin-like growth factor) [2,6,14,28].

Эпидермальный фактор роста, связываясь со специфическими рецепторами, обуславливает синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и митотическую активность эндометриальных клеток, т. е. их пролиферацию. Средний уровень содержания ЭФР в плазме крови у женщин без ГПЭ в три раза ниже, чем у пациенток с АГЭ. Трансформирующий фактор роста является важным медиатором тканевой репарации, в ходе которой

он выполняет функции мощного хемоаттрактанта для моноцитов, а также индуктора фиброза и ангиогенеза [6,16,30].

Инсулиноподобный фактор роста считается одним из наиболее значимых факторов, вовлеченных в пролиферативные каскады органов репродуктивной сферы. Развитие ГПЭ сопровождается выраженным дисбалансом в системе ИФР, проявляющимся повышенным содержанием ИФР-1 (рецептора 1-го типа) в сыворотке крови по сравнению со здоровыми женщинами без метаболического синдрома. Между стимуляцией экспрессии ИФР и стероидными гормонами существует прямая зависимость, т.е. ИФР действует как локальный медиатор ростостимулирующей активности стероидных гормонов [49].

Инсулиноподобный фактор роста – 1 (ИФР – 1) и ТФР участвуют в процессе роста клеток эндометрия и их дифференцировки. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР), обладающий ангиогенной активностью, способствует образованию сосудов, т.е. стимулирует неоангиогенез в эндометрии. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста продуцируется клетками, находящимися в тесной близости к эндотелиальным клеткам [6,12,49].

Исследования последних лет убедительно доказывают важную роль нарушений процессов апоптоза (Fas-зависимый) в патогенезе ГПЭ. Выявлены значительные различия в экспрессии генов пусковых факторов между гиперплазированным и нормальным эндометрием. Отмечается наиболее высокий уровень Fas в тканях АГЭ и аденокарциномы по сравнению с тканями простой ГЭ и нормальным эндометрием. Формирование ГЭ сопровождается локальной активацией фактора некроза опухоли (ФНО) (Tumor necrosis factor alpha TNFa), причем его уровень прогрессивно увеличивается от простой ГЭ к сложной и достигает максимального уровня у пациенток со сложной АГЭ. В настоящее время установлено, что тканевой гомеостаз эндометриальной ткани обусловлен сбалансированными процессами пролиферации и апоптоза. Для последнего характерно повреждение хроматина в результате инактивации эндонуклеаз. Деградация ядерной ДНК происходит в несколько этапов: начальный этап состоит в образовании крупных фрагментов ДНК, а заключительный – в межнуклеосомной деградации ДНК, которая происходит с участием Ca²⁺- и Mg²⁺-зависимой эндонуклеазы. В результате этого процесса происходит фрагментация хроматина и ядра с образованием

апоптотических телец, которые в дальнейшем подвергаются фагоцитозу [10,37].

Патогенез ГПЭ происходит на фоне нарушения соотношения процессов пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели. Сохранение этих нарушений, вероятно, является одной из причин прогрессирующего течения и рецидива ГПЭ [37].

Апоптоз – это особая разновидность гибели клеток, регулируемая на молекулярно-генетическом уровне, позволяющая сохранить генетически запрограммированное постоянство числа клеток для каждой ткани (органа) на протяжении жизни человека. Сигнал на запуск апоптоза может прийти как снаружи клетки, так и из генома, но в обоих случаях собственно механизм гибели клетки осуществляется определенными ферментами – каспазами (caspase), синтезированными самой клеткой [5,10].

Основными внеклеточными индукторами апоптоза являются рецепторы CD95 (Cluster of differentiation 95), TNFR1 (Tumor necrosis factor receptor 1) и дополнительный рецептор DR3 (Death receptor 3). Лигандами (молекулами, специфически взаимодействующими с рецепторами CD95, TNFR1 и DR3) являются соответственно Fas, TNF и APO3L, которые представляют собой мембрано-ассоциированные белки и относятся к семейству TNF (Tumor necrosis factor), представляющему собой растворимый цитокин, синтезируемый активированными Т-лимфоцитами и макрофагами в ответ на воспаление и инфекцию. После связывания с TNFR1 активизируется белок TRADD (Tumor receptor-associated death domain). Для рецепторов TNFR1 и DR3 адаптером является один и тот же тип белка. Это приводит к усилению продукции ядерного фактора транскрипции NF- κ B (Nuclear factor- κ B), что обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток-эффекторов в очаге воспаления. Известно, что апоптоз активизируется путем взаимодействия рецепторов семейства TNF (TNF R1, Fask) со специфическими лигандами (TNFa, Fash). Ингибиторами апоптоза являются протоонкоген bcl-2, ген p53, BAX. Доказано наличие циклических изменений протоонкогена bcl-2, также свидетельствующих о пике апоптоза в позднюю стадию секреции. По данным некоторых исследователей, при ГЭ отмечаются гетероген-

ность экспрессии протоонкогена bcl-2 и более высокий уровень белка, ингибитора апоптоза, по сравнению с секреторным эндометрием [18,37,38,44].

Изучению генетических факторов, обуславливающих развитие ГПЭ, посвящено значительное количество работ. Полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP) за счет формирования специфических аллелей генов вносит важный вклад в предрасположенность к ряду заболеваний. В отношении ГПЭ идентифицировано несколько генов, полиморфизм которых ассоциирован с повышенным риском развития данного заболевания. У женщин репродуктивного возраста установлены «неблагоприятные» генотипы (A/A и P/A) гена - онко-супрессора P53, достоверно чаще встречающиеся при ГПЭ, чем у здоровых. Много работ посвящено изучению клинического значения полиморфизма гена GP3a, который определяет синтез b3- интегриновых рецепторов, играющих важную роль в реализации матрикс-клеточных взаимодействий при межклеточных контактах [2,5].

У пациенток с миомой матки, сочетающейся с ГПЭ, наблюдается наибольшая распространенность генетических маркеров – 308 A и 308 AA TNFa. Распространенность аллеля 308A TNFa у женщин с генитальным эндометриозом, сочетающимся с ГЭ, в 1,9 раза выше по сравнению с популяционным контролем. Установлено, что у пациенток с рецидивирующими ГПЭ в 92% случаев выявлено наличие гипоактивного аллеля T гена MTHFR, который можно рассматривать как маркер рецидивирующего течения заболевания. Повышение частоты генотипа 2G /2G гена MMP-1 при ГПЭ свидетельствует о патогенетической значимости активности генов коллагеназ как одного из факторов, приводящих к ГЭ и метроррагиям [5,22].

Таким образом, современные представления об этиопатогенезе ГПЭ позволяют рассматривать патологическую трансформацию слизистой матки как сложный биологический процесс, который затрагивает все звенья нейрогуморальной регуляции репродуктивной системы: молекулярно-генетические, пролиферативно-апоптотические, воспалительные механизмы, патологический неоангиогенез, нарушение иммунного статуса, что в совокупности затрудняет проведение профилактических мероприятий по предупреждению ГПЭ.

Сведения об авторах статьи:

Кулавский Василий Агеевич – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Пушкарев Василий Александрович – д.м.н., заведующий отделением гинекологии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер». Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Проспект Октября, 73/1.

Кулавский Евгений Васильевич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Пушкарев Алексей Васильевич – ординатор кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян, Л.В. Сочетанные доброкачественные опухоли и гиперпластические процессы матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия): проект клинических рекомендаций по ведению больных. – М.: Изд-во Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова Минздрава России, 2015. – 92 с.
2. Бохман, Я.В. Руководство по онкогинекологии. – СПб.: Фолиант, 2002. – 540 с.
3. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 765 с.
4. Гаспарян, Н.Д. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева, О.С. Горенкова, Е.Ю. Овчинникова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – Т. 4, № 1. – С. 27-31.
5. Демакова, Н.А. Молекулярно-генетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия / Н.А. Демакова, О.Б. Алтухова, С.П. Пахомов, В.С. Орлова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 4 (175). Вып. 25. – С. 177-182.
6. Ищенко, А.И. Молекулярно-биологические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / А.И. Ищенко, И.В. Станоевич // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 3. – С. 47-50.
7. Каухова, Е.Н. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде. Современные возможности диагностики и лечения / Е.Н. Каухова, Ю.С. Каблукова // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2011. – С. 317-318.
8. Кинич, Н.В. Особенности экспрессии некоторых СС – и СХС – хемокинов и их рецепторов у больных гиперплазией эндометрия / Н.В. Кинич, Н.В. Кулагина, Е.Д. Семенова, А.В. Чухловин [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6 (14), № 2 (1). – С. 74-75.
9. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.П. Унанян, Е.Л. Муйжнек. – М.: ИД Медпрактика, 2011. – 468 с.
10. Клинышкова, Т.В. Особенности пролиферативной активности и апоптоза при гиперпластических процессах эндометрия / Т.В. Клинышкова, Н.Б. Фролова // Пробл. репродукции. – 2009. Спец. выпуск. – С. 190-191.
11. Кондриков, Н.И. Воспроизводимость диагнозов гиперплазии по классификации ВОЗ и по модифицированной (бинарной) классификации / Н.И. Кондриков, А.В. Асатурова, О.А. Могиревская // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 42-46.
12. Кондриков, Н.И. Гиперпластические процессы эндометрия: иммуногистохимическое исследование / Н.И. Кондриков, О.А. Могиревская, Л.Э. Завалишина // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М., 2004. – С. 380-381.
13. Лысенко, О.Н. Показатели клеточного иммунитета у больных железистой и аденоматозной гиперплазией эндометрия в перименопаузальном периоде / О.Н. Лысенко, Н.В. Стрижова, Ж.Л. Холодова // Бюл. экперим. биологии и медицины. – 2003. – Т. 135, № 1. – С. 90-94.
14. Макаров, О.В. Гиперпластические процессы эндометрия: диагностика и лечение с учетом рецепторного профиля эндометрия / О.В. Макаров, П.В. Сергеев, Е.Н. Карева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 32-36.
15. Метельская, М.А. Анализ частоты встречаемости папилломавирусной инфекции в гиперпластических процессах эндометрия и аденокарциномах / М.А. Метельская, Ю.И. Рогов // Медицинские новости. – 2012. – № 12. – С. 78-81.
16. Перельмутер, В.М. Морфологические изменения эндометрия при гиперэстрогении и эндометриальной интраэпителиальной неоплазии // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 5 (29). – С. 5-10.
17. Подзолкова, Н.М. Метаболический синдром у женщин: две грани единой проблемы / Н.М. Подзолкова, В.И. Подзолкова, О.Л. Глазкова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 6. – С. 28-33.
18. Пономарева, И.В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиформизм генов-кандидатов / И.В. Пономарева, А.В. Полоников, М.И. Чурнусов // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 1. – С. 13-18.
19. Родкина, Р.А. Сравнительная эффективность комплексной терапии гиперпластических процессов эндометрия у больных с различной техногенной нагрузкой среды проживания / Р.А. Родкина, Л.Ю. Давидян, А.Ю. Богдасаров [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 1. – С. 52-54.
20. Серебренникова, К.Г. Гиперпластические процессы эндометрия / К.Г. Серебренникова, М.В. Самойлов // Гинекология. – М.: Гэотар-Медиа, 2008. – С. 264-281.
21. Серов, В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы // Акушерство и гинекология (приложение). – 2006. – С. 9-10.
22. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: МИА, 2005. – 629 с.
23. Стрижаков, А.Н. Доброкачественные заболевания матки / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.М. Пашков, В.А. Лебедев. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 312 с.
24. Сухих, Г.Т. Нарушения в экспрессии генов цитокинов при гиперплазии эндометрия и эффект гормональной терапии / Г.Т. Сухих, А.В. Жданов, М.П. Давыдова [и др.] // Бюллетень экперим. биологии и медицины. – 2005. – Т. 139, № 2. – С. 204-207.
25. Сухих, Г.Т. Пролиферативная активность и апоптоз в гиперплазированном эндометрии / Г.Т. Сухих, Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 25-29.
26. Тихомиров, А.Л. Гиперпластические процессы эндометрия: алгоритм диагностики и выбора терапии // «Мать и дитя». Акушерство гинекология. – 2017. – № 3 – С. 14-16.
27. Ткаченко, Л.В. Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современный взгляд на проблему / Л.В. Ткаченко, Н.И. Свиридова // Вестник Волг.ГМУ. – 2013. – Вып. 3(47). – С.9-16.
28. Чернуха, Г.Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 3. – С. 26-32.
29. Чернуха, Г.Е. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды / Г.Е. Чернуха, А.В. Асатурова, И.А. Иванов, М.Р. Думановская // Акушерство и гинекология. – 2018. – №8. – С.129-134.
30. Чернышова, А.Л. Уровень bcl-2 в неизменном гиперплазированном и малигнизированном эндометрии / А.Л. Чернышова, Л.А. Коламец, И.В. Суходоло // Сиб. онколог. журнал. – 2003. – № 1. – С. 20-25.
31. Чеснокова, Н.П. Характер изменения цитокинного статуса при различных видах гиперплазии эндометрия / Н.П. Чеснокова, И.А. Салов, В.В. Курикова [и др.] // Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». – М.: Меди Экспо, 2004. – С. 532 с.
32. Шакирова, Е.А. Состояние метаболических процессов у женщин репродуктивного возраста с ожирением и гиперпластическими процессами эндометрия / Е.А. Шакирова, О.А. Зотова // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2016. – Т. 1, № 2. – С. 76-82.
33. Шешукова, Н.А. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / Н.А. Шешукова, И.О. Макаров, М.Н. Фомина // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С.16-21.
34. Эндокринология: национальное руководство / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1142 с.
35. Anderson, M.C. Endometritis, metaplasia, polyp and miscellaneous changes/ M.C. Anderson, S.J. Robby, P. Russell [et al.] // Pathology of the female reproductive tract – London.-2002. – P. 285-303.

36. Baak, J.P. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system/ J.P. Baak., G.L.Mutter, S. Robboy [et al.] // *Cancer*. -2005. -Vol. 103. -№ 11. -P. 2304-2312.
37. Vereide, A.B. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A.B. Vereide, T. Kaino, G. Sager, A. Orbo // *Scottish Gynaecological Clinical Trials Group. Gynecol. Oncol.* - 2005. - Vol. 97, №3. - P. 740-750.
38. Feng, Y.Z. BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression / Y.Z. Feng, T. Shiozawa, T. Miyamoto [et al.] // *Clin. Cancer. Res.* - 2005. - Vol. 11, № 17. - P. 6133-6138.
39. Buckley, C.H. Normal endometrium and nonproliferative conditions of the endometrium / C.H. Buckley, H. Fox, M. Wells [et al.] // *Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology* - 5th ed. - London. - 2003. - P. 391-441.
40. Chandra, V. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia/ V. Chandra, J.J. Kim, D.M.Benbrook [et al.] // *J. Gynecol. Oncol.* - 2016. -V. 27. - №1. -P.18-22.
41. Emons, G. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias/ G.Emons, M.W.Beckmann, D. Schmidt [et al.] // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015. - Vol. 75. - № 2. - P. 135-136.
42. Anastadiadis, P.G. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding / P.G. Anastadiadis, N.G. Koutlaki, P.G. Skaphida [et al.]// *Eur. J. Gynaecol. Onkol.* -2000. -Vol. 21. - № 2. - P. 180-183.
43. Erdem, B. Can concurrent high - risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? / B. Erdem, O. Asicioglu, N.A.Seyhan [et al.] // *Int. J. Surg.* -2018. -V. 53. -P: 350-3.
44. Flake, G.P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review/ G.P. Flake, J. Andersen, D. Dixon // *Environ. Health Persp.* - 2003. - Vol.111. -P. 1037-1052.
45. Heller, D.S. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding./ Heller D.S., Mosquera C., Goldsmith L.T., Cracciolo B. // *J. Reprod. Med.* - 2011. -V. 56. -№ (3-4). -P: 110-112.
46. Ho, S.P. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma/ S.P.Ho, K.T.Man, W.W.Pang// *Singapore Med. J.* - 2005. - Vol. 46. № 2. - P.10-15.
47. Iversen, M.L. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years/ M.L. Iversen, M. Dueholm // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* - 2018. -V.222. -P: 171-5.
48. Kadirogullari, P. Prevalence of co - existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia/ P. Kadirogullari, C.R. Atalay, O. Ozdemir, E.M. Sari // *J. Clin. Diagn. Res.* -2015. - V.9. -№10. -P.4-10.
49. Laursen, K.S. Regulation of insulin - like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein - 4 and - 5/ K.S. Laursen, K. Kjaer-Sorensen, M.H. Andersen // *Mol. Endocrinol.* - 2006. - Vol. 10. - P. 1243-1247.
50. Mutter, G.L. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study/ G.L.Mutter., J. Kauderer, J.P. Baak [et al.] // *Hum. Pathol.* - 2008. - Vol. 39. № 6. - P. 866-874.
51. Mutter, G.L. Bening endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia/ G.L. Mutter, R.J. Zaino, J.P. Baak [et al.] // *J. Gynecol. Pathol.* - 2007. - Vol.26. - P. 103-114.
52. Orbo, A. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel - impregnated intrauterine system or oral progestogens/ A. Orbo, M. Arnes, A. Vereide, B. Straume // *BJOG.* -2016. -V. 123. -№9. -P: 1512 - 9.
53. Ozdegirmenci, O. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia/ O. Ozdegirmenci, F. Kayikcioglu, U. Bozkurt [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest.* - 2011. - Vol. 72. № 1. - P. 10-14.
54. Plaza-Parrochia, F. Endometrium and steroids, a pathologic overview/ F. Plaza - Parrochia, C.Romero, L.Valladares, M. Vega // *Steroids*. -2017. -V.126. -P:85-91.
55. Luk, J. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial endothelial cells by sex steroids: a potential mechanism for leukocyte recruitment in endometriosis / J.Luk [et al.]// *Reprod.Sci.* -2010. - Vol.17. - N3. - P.278-287.
56. Sherman, M. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification/ M. Sherman, B.M. Ronnett, O.B. Ioffe [et al.] // *Int. J. Gynecol. Pathol.* - 2008. - Vol. 27. № 3. - P. 318-325.

REFERENCES

1. Adamyany, L.V. Sochetannyye dobrokachestvennyye opuholi i giperplasticheskie processy matki (mioma, adenomioz, giperplaziya endometriya): proekt klinicheskikh rekomendacij po vedeniyu bol'nyh. - M.: Izd-vo Nauchnyj centr akusherstva, ginekologii i perinatologii im. V.I. Kulakova Minzdrava Rossii, 2015. - 92 s. [In Russ.].
2. Bohman, YA.V. Rukovodstvo po onkoginekologii. - SPb.: Foliant, 2002. - 540 s.
3. Vihlyayeva, E.M. Rukovodstvo po endokrinnoj ginekologii. - M.: Med. inform. agentstvo, 2002. - 765 s. [In Russ.].
4. Gasparyan, N.D. Sovremennyye predstavleniya o patogeneze giperplasticheskikh processov v endometrii / N.D. Gasparyan, E.N. Kareva, O.S. Gorenkova, E.YU. Ovchinnikova // *Ros. vestn. akushera-ginekologa.* - 2004. - T. 4, № 1. - S. 27-31. [In Russ.].
5. Demakova, N.A. Molekulyarno-geneticheskie mekhanizmy razvitiya giperplasticheskikh processov endometriya / N.A. Demakova, O.B. Altuhova, S.P. Pahomov, V.S. Orlova // *Nauchnye vedomosti. Seriya Medicina. Farmatsiya.* - 2014. - № 4 (175). Vyp. 25. - C. 177-182. [In Russ.].
6. Ishchenko, A.I. Molekulyarno-biologicheskie aspekty giperplasticheskikh processov i raka endometriya / A.I. Ishchenko, I.V. Stanoevich // *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* - 2006. - T. 5, № 3. - S. 47-50. [In Russ.].
7. Kauhova, E.N. Giperplasticheskie processy endometriya v reproduktivnom periode. Sovremennyye vozmozhnosti diagnostiki i lecheniya / E.N. Kauhova, YU.S. Kablukova // *Materialy XII Vserossijskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya».* - M., 2011. - S. 317-318. [In Russ.].
8. Kinich, N.V. Osobennosti ekspressii nekotoryh SS - i SKHS - hemokinov i ih receptorov u bol'nyh giperplaziej endometriya / N.V. Kinich, N.V. Kulagina, E.D. Semenova, A.V. CHuhlovina [i dr.] // *Rossijskij immunologicheskij zhurnal.* - 2012. - T. 6 (14), № 2 (1). - C. 74-75. [In Russ.].
9. Kiselev, V.I. Giperplasticheskie processy organov zhenskoy reproduktivnoj sistemy: teoriya i praktika / V.I. Kiselev, I.S. Sidorova, A.P. Unanyan, E.L. Mujzhnek. - M.: ID Medpraktika, 2011. - 468 s. [In Russ.].
10. Klinyshkova, T.V. Osobennosti proliferativnoj aktivnosti i apoptoza pri giperplasticheskikh processah endometriya / T.V. Klinyshkova, N.B. Frolova // *Probl. reprodukcii.* - 2009. Spec. vypusk. - S. 190-191. [In Russ.].
11. Kondrikov, N.I. Vosproizvodimost' diagnozov giperplazii po klassifikacii VOZ i po modifitsirovannoj (binarnoj) klassifikacii / N.I. Kondrikov, A.V. Asaturova, O.A. Mogirevskaya // *Akusherstvo i ginekologiya.* - 2012. - № 3. - S.42-46. [In Russ.].
12. Kondrikov, N.I. Giperplasticheskie processy endometriya: immunogistohimicheskoe issledovanie / N.I. Kondrikov, O.A. Mogirevskaya, L.E. Zavalishina // *Materialy VI Rossijskogo foruma «Mat' i ditya».* - M., 2004. - S. 380-381. [In Russ.].
13. Lysenko, O.N. Pokazateli kletchnogo immuniteta u bol'nyh zhelezistoj i adenomatoznoj giperplaziej endometriya v perimenopauzal'nom periode / O.N. Lysenko, N.V. Strizhova, ZH.L. Holodova // *Byul. eksperim. biologii i mediciny.* - 2003. - T. 135, № 1. - S. 90-94. [In Russ.].
14. Makarov, O.V. Giperplasticheskie processy endometriya: diagnostika i lechenie s uchedom receptornogo profilya endometriya / O.V. Makarov, P.V. Sergeev, E.N. Kareva [i dr.] // *Akusherstvo i ginekologiya.* - 2003. - № 3. - S. 32-36.
15. Metel'skaya, M.A. Analiz chastoty vstrechaemosti papillomavirusnoj infekcii v giperplasticheskikh processah endometriya i adenokarcinomah / M.A. Metel'skaya, YU.I. Rogov // *Medicinskie novosti.* - 2012. - № 12. - S. 78-81. [In Russ.].

16. Perel'muter, V.M. Morfologicheskie izmeneniya endometriya pri giperestrogenii i endometrial'noj intraepitelial'noj neoplazii // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. – 2008. – № 5 (29). – S. 5-10. [In Russ.].
17. Podzolkova, N.M. Metabolicheskij sindrom u zhenshchin: dve grani edinoj problemy /N.M. Podzolkova, V.I. Podzolkova, O.L. Glazkova [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. – 2003. – № 6. – С. 28-33. [In Russ.].
18. Ponomareva, I.V. Giperplasticheskie processy endometriya: etiopatogenez, faktory riska, poliformizm genov-kandidatov / I.V.Ponomareva, A.V. Polonikov, M.I. CHurnusov // Akusherstvo i ginekologiya. – 2019. – № 1. – S. 13-18. [In Russ.].
19. Rodkina, R.A. Sravnitel'naya effektivnost' kompleksnoj terapii giperplasticheskikh processov endometriya u bol'nyh s razlichnoj tekhnogennoj nagruzkoj srede prozhivaniya / R.A. Rodkina, L.YU. Davidyan, A.YU. Bogdasarov [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. – 2002. – № 1. – S. 52-54. [In Russ.].
20. Serebrennikova, K.G. Giperplasticheskie processy endometriya / K.G. Serebrennikova, M.V. Samojlov // Ginekologiya. – M.: Geotar-Media, 2008. – S. 264-281. [In Russ.].
21. Serov, V.N. Metabolicheskij sindrom: ginekologicheskie problemy // Akusherstvo i ginekologiya (prilozhenie). – 2006. – S. 9-10. [In Russ.].
22. Smetnik, V.P. Neoperativnaya ginekologiya / V.P. Smetnik, L.G. Tumilovich. – M.: MIA, 2005. – 629 s. [In Russ.].
23. Strizhakov, A.N. Dobrokachestvennye zabolevaniya matki / A.N. Strizhakov, A.I. Davydov, V.M. Pashkov, V.A. Lebedev. 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2014. – 312 s. [In Russ.].
24. Suhii, G.T. Narusheniya v ekspressii genov citokinov pri giperplazii endometriya i efekt gormonal'noj terapii /G.T. Suhii, A.V. ZHDanov, M.P. Davydova [i dr.] // Byulleten' ekperim. biologii i mediciny. – 2005. – T. 139, № 2. – S. 204-207. [In Russ.].
25. Suhii, G.T. Proliferativnaya aktivnost' i apoptoz v giperplazirovannom endometrii /G.T. Suhii, G.E. CHernuha, V.P. Smetnik [i dr.] // Akusherstvo i ginekologiya. – 2005. – № 5. – S. 25-29. [In Russ.].
26. Tihomirov, A.L. Giperplasticheskie processy endometriya: algoritm diagnostiki i vybora terapii // «Mat' i ditya». Akusherstvo ginekologiya». – 2017. – № 3 – S. 14-16. [In Russ.].
27. Tkachenko, L.V. Giperplasticheskie processy endometriya v perimenopauze: sovremennyy vzglyad na problemu / L.V Tkachenko, N.I. Sviridova// Vestnik Volg.GMU. – 2013. – Vyp. 3(47). – S.9-16. [In Russ.].
28. CHernuha, G.E. Sovremennye predstavleniya o giperplazii endometriya / G.E. CHernuha, M.R. Dumanovskaya // Akusherstvo i ginekologiya. – 2013. – № 3. – S. 26-32. [In Russ.].
29. CHernuha, G.E. Struktura patologii endometriya v razlichnye vozrastnye periody / G.E. CHernuha, A.V. Asaturova, I.A. Ivanov, M.R. Dumanovskaya //Akusherstvo i ginekologiya. – 2018. – №8. – S.129-134. [In Russ.].
30. CHernyshova, A.L. Uroven' bcl-2 v neizmenennom giperplazirovannom i malignizirovannom endometrii / A.L. CHernyshova, L.A. Kolamiec, I.V. Suhodolo // Sib. onkolog. zhurnal. – 2003. – № 1. – 20-25. [In Russ.].
31. CHesnokova, N.P. Charakter izmeneniya citokinovogo statusa pri razlichnyh vidah giperplazii endometriya / N.P. CHesnokova, I.A. Salov, V.V. Kurnikova [i dr.] // Materialy VI Rossijskogo foruma «Mat' i ditya». – M.: Medi Ekspo, 2004. – 532 s. [In Russ.].
32. SHakirova, E.A. Sostoyanie metabolicheskikh processov u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta s ozhireniem i giperplasticheskimi processami endometriya / E.A. SHakirova, O.A. Zotova //Fundamental'naya i klinicheskaya medicina. – 2016. – T. 1, № 2. – S. 76-82. [In Russ.].
33. SHeshukova, N.A. Giperplasticheskie processy endometriya: etipatogenez, klinika, diagnostika, lechenie/ N.A SHeshukova, I.O. Makarov, M.N. Fomina // Akusherstvo i ginekologiya. – 2011. – № 4. – S.16-21. [In Russ.].
34. Endokrinologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. I.I.Dedova, G.A.Mel'nichenko. – M.:GEOTAR-Media, 2016. – 1142 s. [In Russ.].
35. Anderson, M.C. Endometritis, metaplasia, polyp and miscellaneous changes/ M.C. Anderson, S.J. Robby, P. Russell [et al.] // Pathology of the female reproductive tract – London.-2002. – P. 285-303.
36. Baak, J.P. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system/ J.P Baak., G.L.Mutter, S. Robby [et al.] // Cancer. -2005. -Vol. 103. -№ 11. -P. 2304-2312.
37. Vereide, A.B. Bcl-2, BAX, and apoptosis in endometrial hyperplasia after high dose gestagen therapy: a comparison of responses in patients treated with intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone / A.B. Vereide, T. Kaino, G. Sager, A. Orbo // Scottish Gynaecological Clinical Trials Group. Gynecol. Oncol. – 2005.– Vol. 97, №3. – P. 740-750.
38. Feng, Y.Z. BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression / Y.Z. Feng, T. Shiozawa, T. Miyamoto [et al.] // Clin. Cancer. Res. – 2005. – Vol. 11, № 17. – P. 6133-6138.
39. Buckley, C.H. Normal endometrium and nonproliferative conditions of the endometrium / C.H. Buckley, H. Fox, M. Wells [et al.] // Haines and Taylor obstetrical and gynaecological pathology– 5th ed. – London.- 2003. – P. 391-441.
40. Chandra, V. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia/ V. Chandra, J.J. Kim, D.M.Benbrook [et al.] // J. Gynecol. Oncol.- 2016.-V. 27.- №1.-P.18-22.
41. Emons, G. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias/ G.Emons, M.W.Beckmann, D. Schmidt [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. 2015. – Vol. 75.- № 2. – P. 135–136.
42. Anastadiadis, P.G. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding / P.G. Anastadiadis, N.G. Koutlaki, P.G. Skaphida [et al.]// Eur. J. Gynaecol. Onkol. –2000. –Vol. 21.- № 2. – P. 180-183.
43. Erdem, B. Can concurrent high – risk endometrial carcinoma occur with atypical endometrial hyperplasia? / B. Erdem, O. Ascioğlu, N.A.Seyhan [et al.] // Int. J. Surg. -2018.-V. 53.-P: 350-3.
44. Flake, G.P. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review/ G.P. Flake, J. Andersen, D. Dixon //Environ. Health Persp. – 2003. – Vol.111. –P. 1037-1052.
45. Heller, D.S. Body mass index of patients with endometrial hyperplasia: comparison to patients with proliferative endometrium and abnormal bleeding./ Heller D.S., Mosquera C., Goldsmith L.T., Cracciolo B. // J. Reprod. Med.- 2011.-V. 56.-№(3-4).-P: 110-112.
46. Ho, S.P. Endometrial hyperplasia and the risk of endometrial carcinoma/ S.P.Ho, K.T.Man, W.W.Pang// Singapore Med. I. – 2005. – Vol. 46. № 2. – P.10-15.
47. Iversen, M.L. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9-14 years/ M.L. Iversen, M. Dueholm // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.- 2018.-V.222. -P: 171–5.
48. Kadirogullari, P.Prevalence of co – existing endometrial carcinoma in patients with preoperative diagnosis of endometrial hyperplasia/ P. Kadirogullari, C.R. Atalay, O. Ozdemir, E.M. Sari // J. Clin. Diagn. Res. -2015.- V.9.-№10.-P.4-10.
49. Laursen, K.S. Regulation of insulin – like growth factor (IGF) bioactivity by sequential proteolytic cleavage of IGF binding protein – 4 and – 5/ K.S. Laursen, K. Kjaer-Sorensen, M.H. Andersen // Mol. Endocrinol. – 2006. – Vol. 10. – P. 1243-1247.
50. Mutter, G.L. Biopsy histomorphometry predicts uterine myoinvasion by endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study/ G.L Mutter., J. Kauderer, J.P. Baak [et al.] // Hum. Pathol. – 2008. – Vol. 39. № 6. – P. 866-874.
51. Mutter, G.L. Bening endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia/ G.L. Mutter, R.J. Zaino, J.P. Baak [et al.] // Jut. J. Gynecol. Pathol. – 2007. – Vol.26. – P. 103-114.
52. Orbo, A. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel – impregnated intrauterine system or oral progestogens/ A. Orbo, M. Arnes, A. Vereide, B. Straume //BJOG. -2016.-V. 123.-№9.-P: 1512 – 9.
53. Ozdegirmenci, O. Comparison of the efficacy of three progestins in the treatment of simple endometrial hyperplasia without atypia/ O. Ozdegirmenci, F. Kayikcioglu, U. Bozkurt [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2011. – Vol. 72. № 1. – P. 10–14.

54. Plaza-Parrochia, F. Endometrium and steroids, a pathologic overview/ F. Plaza – Parrochia, C.Romero, L.Valladares, M. Vega // Steroids. -2017.-V.126.-P:85-91.
55. Luk, J. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial endothelial cells by sex steroids: a potential mechanism for leukocyte recruitment in endometriosis /J.Luk [et al.]/Reprod.Sci. –2010. – Vol.17. - N3. – P.278-287.
56. Sherman, M. Reproducibility of biopsy diagnoses of endometrial hyperplasia: evidence supporting a simplified classification/ M. Sherman, B.M. Ronnett, O.B. Ioffe [et al.] // Int. J. Gynecol. Pathol. – 2008. – Vol. 27. № 3. – P. 318-325.

УДК 617-089

© Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, А.К. Ягафаров, 2019

Ш.В. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, А.К. Ягафаров
**НЕПРЕРЫВНАЯ МЕСТНАЯ ИНФУЗИЯ АНЕСТЕТИКА
 В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ**
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Проведен обзор литературных данных о эффективности и безопасности предложенного метода непрерывного местного введения анестетика в послеоперационном периоде после абдоминальных операций. Существуют 4 способа данной методики: с установкой катетеров в подкожную в мышечно-фасциальном футляре клетчатку, предбрюшинно и в брюшную полость в зоне наибольшей диссекции. Большинство авторов представленных публикаций считают непрерывную местную инфузию анестетиков эффективным и безопасным методом послеоперационного обезбоживания и альтернативой эпидуральной анестезии или медикаментозным методам обезбоживания (опиоидами).

Ключевые слова: непрерывная местная инфузия анестетиков, послеоперационный период, методы обезбоживания.

Sh. V. Timerbulatov, M. V. Timerbulatov, A. K. Yagafarov
**CONTINUOUS LOCAL ANESTHETIC INFUSION
 IN THE POSTOPERATIVE PERIOD**

A review of the literature data on the methods, effectiveness, and safety of the proposed (continuous) local injection of anesthetics in the postoperative period after abdominal operations has been carried out. There are at least 4 methods of this technique: with the installation of catheters in the subcutaneous tissue, in the musculo-fascial sheath, in the preperitoneal and abdominal cavity in the zone of greatest dissection. Most authors of the analyzed publications consider this technique to be an effective and safe method of postoperative pain relief and an alternative to epidural anesthesia or medical methods of pain relief (opioid).

Key words: continuous local infusion of anesthetics, postoperative period, methods of anesthesia.

Обеспечение безболевого течения послеоперационного периода – важная задача в абдоминальной хирургии. Одним из эффективных методов обезбоживания является эпидуральная анестезия (ЭА), однако ввиду определенной технической сложности выполнения данной процедуры и возможных серьезных осложнений она применяется реже.

Риск развития эпидуральной гематомы или абсцесса составляет 1:1000 и 1:6000 случаев соответственно [3,4]. Ограничения использования ЭА связаны с расширением применения мощных антикоагулянтов [5]. Кроме того, она часто приводит к развитию периоперационной гипотонии. Частота отказов от данной процедуры доходит до 30% [6,7].

Цель работы: проанализировать альтернативные методы эпидуральной анестезии: установленные предбрюшинно или подкожно катетеры для длительной инфузии анестетиков [2].

Методика непрерывной инфильтрации раны анестетиком путем введения чрескожных катетеров рассматривается как альтернатива ЭА в абдоминальной хирургии [8,9].

Многие исследования не в полной мере подтверждают результаты отсутствия болево-

го синдрома в послеоперационном периоде после ЭА [10-17]. Противоречивые результаты при использовании ЭА приводятся и в систематических обзорах, что вызывает неопределенность в оценке и обоснованности применения метода [10,17].

При анализе эффективности метода непрерывного местного введения анестетика следует учесть два варианта расположения катетеров – предбрюшинно или подкожно [2].

Сравнивая у 60 пациентов предбрюшинную катетеризацию (ПБК) с подкожной катетеризацией (ПКК) для введения анестетиков, лучшие результаты контроля боли в течение 24 ч после операции были получены при ПБК. Выраженность болей в баллах (numeric rating score (NRS)) составила 3 против 3,7 при ПКК (МД-0,67, 95% CI: -1,29 to 0,05; p=0,04) [18]. Существенных различий в интенсивности движений не было в послеоперационном периоде в течение 24 ч. NRS 4,3 балла при ПБК и 4,7 балла при ПКК (МД – 0,34, 95% CI: – 0,73 to 0,05; p=0,09).

В других исследованиях (n=887) сравнивали ПБК с ЭА или контролируемой пациентом анальгезией (КПА) [8,9,19,20,22,27, 28,30,31,33,34,36,38,40]. Обезболивание было

адекватным во всех исследованиях (средний балл NRS < 4). Статистически по клиническим данным ЭА и КПА значительно превосходили в снятии боли в покое в течение 24 ч после операции метод ПБК (МД – 0,44, 95% CI: 0,86-0,79; p = 0,02). Эффективность купирования боли при подвижности пациентов была без существенных различий (МД – 0,51, 95% CI: 0,19 to 1,20; p = 0,15) [8,9,19,20,22,27,28,30,31,33,34,36,38,40]. Также были отмечены сопоставимые результаты обоих методов обезболивания после лапароскопических операций в протоколе ускоренного восстановления.

Локальная инфильтрация операционных ран анестетиком рассматривается в качестве эффективного дополнения в мультимодальном подходе к коррекции послеоперационной боли [41-43]. Однократное местное введение анестетика при больших операциях и короткая продолжительность его действия имеют ограниченный эффект. Продленная инфузия анестетика через катетер может существенно повысить эффективность обезболивания. Такая методика обезболивания широко используется в кардио- и торакальной хирургии [44,45], гинекологии [46] при кесаревом сечении [47], спинальной хирургии [48], колоректальной хирургии [49]. Кроме купирования боли путем местной инфильтрации анестетиком, снижается потребление опиоидов. Продемонстрирована безопасность локальной инфильтрации анестетиком в послеоперационном периоде и низкая частота осложнений [12].

Анальгезирующий эффект непрерывной инфильтрации операционной раны анестетиком зависит от типа хирургического вмешательства [12] и расположения катетера для инфильтрации [13]. Например, подкожное размещение катетера ограничено блокирует париетальные ноцицептивные нервные окончания в фасциальных слоях брюшной стенки, которые повреждаются во время операции.

Внутрибрюшинное местное введение анестетика является идеальным вариантом контроля боли в лапароскопической хирургии путем блокирования висцеральных ноцицептивных сигналов. Например, внутрибрюшинная инфильтрация бупивакаина обладает способностью обеспечить продолжительную анальгезию без побочных эффектов [35].

Пациент-контролируемая анальгезия в настоящее время наиболее часто используется для снятия послеоперационной боли. Несмотря на достаточную ее эффективность, продолжается поиск других альтернативных методов облегчения боли после операций на органах брюшной полости [18].

Cheong et al. предложены методы блокады фасциальных футляров прямых мышц живота после срединной лапаротомии [22, 49-56]. Несмотря на многочисленные исследования по оценке влияния локально вводимых анестетиков, идеальное место для их перфузии не определено [22, 49-55].

В конце операции после закрытия (ушивания) брюшины, отступив на 3 см от нижнего края срединной лапаротомной раны через иглу (интродьюсер) проводят 20-го калибра многоканальный (или с боковыми отверстиями) катетер, который располагается между ранее закрытой брюшиной и нижней стороной поперечной фасции по всей длине операционной раны. После этого фасциальные слои и кожа зашиваются, инфузионный катетер фиксируется в коже [43]. После закрытия операционной раны через катетер болюсно вводят 10 мл анестетика. В последующем инфузия осуществляется с помощью эластомерного насоса со скоростью доставки 10 мл/ч в течение 48 ч (инфузионное давление 10 psi, соответствующее 517 мл рт. ст.). В качестве анестетика авторы использовали 0,2% ропивакаин. Данный метод оказался эффективным способом для купирования боли после колоректальных операций по поводу рака толстой кишки. Кроме того, произошли снижение потребления морфина и ускорение послеоперационного восстановления. Данный метод лишен серьезных побочных эффектов и не требует специального контроля.

Для локальной инфузии анестетиков использовали два катетера с множественными отверстиями размером в 1 мм на расстоянии 1 см друг от друга (трубки 6-Fr, используемые для кормления новорожденных). Их располагали вблизи от краев срединной лапаротомной раны. [18]. В первой группе (супрафасциальное расположение) 2 катетера после закрытия фасции размещали над фасцией и под подкожной клетчаткой, один справа, другой слева. Во второй группе (интерфасциальное расположение) катетер помещали между оболочками прямых мышц через небольшие отверстия справа и слева в заднем влагалище прямых мышц живота (через 5 см от средней линии и по длине разреза), катетер вводили между прямой мышцей и задней оболочкой с использованием длинных щипцов, избегая травмы эпигастральных сосудов. Другой конец катетера выводили через отдельный прокол, фасции прямой мышцы закрывали непрерывной монофиламентной нитью. Катетеры фиксировали к коже, оставляя на месте до последнего введения бупивакаина до 48 ч по-

сле операции. Пациентам через каждый катетер вводили 1 мл 0,25% бупивакаина на 1 см длины лапаротомной раны каждые 6 ч в течение 48 ч. Первую дозу анестетика вводили в конце операции.

В результате применения двух методик локальной инфузии анестетиков после срединной лапаротомии ($n=60$) болевой синдром как в покое, так и при движении больного был значительно слабее выражен при интерфасциальном расположении ($p<0,05$), чем при супрафасциальном расположении катетера. Потребность в морфине была ниже ($p=0,001$), и раньше восстанавливалась функция кишечника ($p=0,04$) [18].

Более высокая эффективность интерфасциальной инфузии анестетиков объясняется эффектом воздействия анестетика непосредственно на нервные окончания в зоне нервно-сосудистого пучка [55].

При выполнении лапароскопической гастрэктомии два катетера для непрерывных инфузий устанавливали чрескожно после введения лапароскопа под визуальным контролем в предбрюшинное пространство по передней подмышечной линии, латеральнее троакарных и ниже реберного края. Перед установкой любых из троакарных катетеров вводили по 5 мл 1% лидокаина [24]. По окончании операции дополнительно через каждый катетер вводили 10 мл 1% лидокаина.

В другом исследовании после резекции ободочной кишки при ушивании лапаротомной раны брюшину, фасцию, прямые мышцы живота, подкожную клетчатку под контролем зрения пропитывали с помощью комбинации 20 мл 1% лидокаина и 20 мл 0,75% ропивакаина [32]. В послеоперационном периоде локальную анестезию проводили двумя 6,5 см катетерами, эластомерным насосом, заполненным раствором 280 мл – режим инфузии 4 мл/ч; состав анестетиков: 1500 мг ропивакаина (1% раствор) в 280 мл 0,54 % ропивакаина. Концы катетеров были установлены 3 – 5 см латеральнее от краев лапаротомной раны над фасцией, один катетер направляли в верхнюю часть раны, второй – в нижнюю часть.

Представлена техника непрерывной внутрибрюшинной инфузии бупивакаина при лапароскопических бариатрических операциях, инфузионный катетер $Op - Q$ вводили после выполнения операции под контролем лапароскопа внутрибрюшинно и помещали к участку максимальной дисекции [35]. Внутрибрюшинно вводили бупивакаин через систему $Op-Q$ на уровне 7,5 мг/ч в суточной дозе 360 мг за 48 ч. Авторы установили, что не-

прерывная внутрибрюшинная инфузия бупивакаина после лапароскопических операций является безопасным и эффективным методом послеоперационного обезболивания, и отметили статистическую и клиническую значимость снижения боли после операции.

Безопасность и эффективность непрерывной инфузии в область операционных ран после лапароскопической резекции ободочной кишки показаны на примере 34 больных [20]. Авторы считают эту методику альтернативной ЭА.

Методика ПБК путем орошения ропивакаином предбрюшинной клетчатки применена в области хирургического доступа по Мак-Бернею при остром аппендиците ($n=48$) (в контрольной группе орошение проводили 250 мл физиологического раствора) [57]. Катетер вводили чрескожно между краями фасции и мышц над брюшиной, применяли эластомерный инфузионный насос, начальная доза 10 мл 0,2% ропивакаина (или физиологического раствора в контрольной группе) вводилась к концу аппендэктомии, в последующем анестетик вводили в дозе 5 мл/ч в течение 48 ч. В основной группе болевой послеоперационный синдром был значительно ниже и в покое, и при кашле, также значительно ниже были дозы опиоидов.

Непрерывная инфузия анестетика (0,25% ропивакаина 4 мл/ч) в мышечно-фасциальные слои передней брюшной стенки при плановой резекции печени открытым способом у больных с гепатоцеллюлярным раком и метастазами в печень была применена у 48 пациентов [21]. Были отмечены сокращение общего приема морфина (58 мг против 86 мг, $p=0,01$), уменьшение болей в покое, снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$).

После лапароскопической холецистэктомии ПБК с инфузией 0,75% раствора ропивакаина (2 мл/ч) 55 пациентам использовали эластомерный насос (130 мл анестетика) в течение 24 ч после операции [25]. В конце операции в область троакарных ран вводили по 2 мл 0,75% ропивакаина. В этой группе пациентов было отмечено снижение болей после операции во время кашля ($p=0,044$) в первые 4 ч после операции.

Внутрибрюшное введение 0,25% бупивакаина (6 мл/ч в течение 48 ч) было применено у 47 пациентов после лапаротомии [58], при этом отмечено значительное снижение общего потребления морфина ($18,8\pm 2,21$ мг против $30,8\pm 2,58$ мг, $p=0,001$), болей при

кашле, а также тошноты и рвоты. Не было разницы в частоте инфекции в области хирургического вмешательства, не отмечено также системного токсического эффекта анестетика.

При сравнении ПКК с ЭА (n=38) значимых различий в эффективности обезболивания у больных в состоянии покоя в течение 24 ч после операции не было выявлено (МД – 1,40-0,13 to 2,93; p=0,07) [39]. Однако ЭА была более эффективной для обезболивания при движениях пациентов в течение 24 ч после операции (МД – 3,20, 1,55-4,85; p<0,001).

Сравнительный анализ ПБК и ПКК с инфузией физиологического раствора (плацебо) (n=537) показал, что ПБК и ПКК лучше контролируют боль по сравнению с плацебо в течение 24 ч после операции в покое (МД – 1,10, 95% CI: -1,79 to -0,41; p=0,002) [21,23,24, 26,29,35,43,57,59].

В других исследованиях (n=420) также подтверждена эффективность ПБК по сравнению с физиологическим раствором для обезболивания при движении пациентов в течение 24 ч после операции (МД – 1,67, 95% CI: -2,24 to -1,10; p<0,001) [21,29,35,37,43,57,59].

В трех исследованиях (482 пациента) не было выявлено существенных различий между ПКК и физиологическим раствором в отношении болевых ощущений пациентов в течение 24 ч после операции в покое (МД -0,28, 95% CI: -0,75 to 0,20; p=0,25) [25,32,60], а также не выявлено существенных различий (n=412) у пациентов при движении (МД-0,46, 95% CI: -1,32 to 0,40; p=0,29) [25,32,60].

Прямое сравнение ПБК с ПКК показало, что лучший контроль болевого синдрома в послеоперационном периоде в течение 12-24 ч в покое и при активации пациента наблюдался при применении ПБК [18].

ПБК в сравнении с ПКК может привести к снижению общего потребления опиоидов [18], и было ниже по сравнению с плацебо (n=496) и ниже при применении ПБК по сравнению с введением физиологического раствора [21,23,24,26,29,35,37,43,59].

Ряд исследований посвящены купированию боли при послеоперационных осложнениях. При этом разницы в эффективности между ПКК и ЭА не было выявлено (RR 0,65, 95% CI: 0,29 to 1,49; p=0,31) [8,9,19,22,28].

Технические неудачи при ПБК составляют 14% [9,19,20,26-31,33,43,57], при применении ПКК – 1% [32], при ЭА – 19% [9,19,20,27,28,30,31,33]. Таким образом, неудачи при ПБК не отличались от ЭА (14% против 19%, p=0,093), в отличие ПКК от ЭА (1% против 19%, p<0,001).

Сроки госпитализации существенно не отличаются при использовании ПБК и ПКК (n=60) [18]. Также не продемонстрировано существенных различий в сроках послеоперационной госпитализации при применении ПБК и ЭА, ПБК с плацебо, ПКК с плацебо [2]. Время восстановления функций кишечника было одинаковым при применении ПБК и ПКК [18]. Не было выявлено разницы и при сравнении ПБК и ЭА (n=521) [8,19,27,28, 30,36,38,40]. Отмечено более раннее восстановление функции кишечника при применении ПБК по сравнению с физиологическим раствором (0,5 дня; 95% CI: -0,9 to -0,1) [29,37,43,59]. ПБК связана с более низкой частотой тошноты и рвоты по сравнению с ЭА (RR 0,45 [95% CI: 0,23-0,86] (n=268) [19, 22, 28, 40], гипотония также была выявлена реже при ПБК, чем при ЭА [8,9,19,27,33,57]. Не выявлено существенной разницы в частоте гипотензии при применении ПКК или ЭА [39]. В одном исследовании (n=102) сообщается о меньшем потреблении вазопрессорных препаратов при ПБК по сравнению с ЭА [9].

В заключение необходимо отметить, что длительная местная инфузия анестетиков ввиду ряда несомненных ее преимуществ рассматривается как альтернатива эпидуральной анестезии и обезболиванию опиоидными обезболивающими препаратами в послеоперационном периоде.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timersh@yandex.ru.

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., зав. кафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru.

Ягафаров Айтуган Каримович – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tуган25@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prospect Colonic Resection Subgroup. 2009. Available at: http://www.postoppain.org/sections/?root_id=62600§ion=13. Accessed April 7, 2017
2. Mungroop TH, Bond MJ, Lirk Ph [et al.] Preperitoneal or Subcutaneous Wound Catheters as Alternative for Epidural Analgesia in Abdominal Surgery. *Annals of Surgery*. 2018; 269:252-260. DOI:10.1097/SLA.0000000000002817
3. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology*. 2004;101:950–959. PMID: 15448529

4. Christie IW, McCabe S. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia*. 2007;62:335–341. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.04992.x
5. Horlocker T, Kopp S. Epidural hematoma after epidural blockade in the United States: it's not just low molecular heparin following orthopedic surgery anymore. *Anesth Analg*. 2013;116:1195–1197. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31828d672e
6. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, [et al.]. Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth*. 2008;101:832–840. DOI: 10.1093/bja/aen300
7. Hermanides J, Hollmann MW, Stevens MF, [et al.]. Failed epidural: causes and management. *Br J Anaesth*. 2012;109:144–154. DOI: 10.1093/bja/aes214
8. Hughes MJ, Harrison EM, Peel NJ, [et al.]. Randomized clinical trial of perioperative nerve block and continuous local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open liver resection (LIVER 2 trial). *Br J Surg*. 2015;102:1619–1628. DOI: 10.1002/bjs.9949
9. Mungroop TH, Veelo DP, Busch OR, [et al.]. Continuous wound infiltration versus epidural analgesia after hepato-pancreato-biliary surgery (POP-UP): a randomised controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:105–113. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30012-7
10. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, [et al.]. Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg*. 2013;100:1280–1289. PMID: 24244968
11. Hughes MJ, Ventham NT, McNally S, [et al.]. Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg*. 2014;149:1224–1230. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.210
12. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, [et al.]. Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg*. 2006;203:914–932. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.007
13. Beaussier M, White PF, Raeder J. Is a negative meta-analysis consisting of heterogenic studies on wound catheters sufficient to conclude that no additional studies are needed? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56:396–397.
14. Raines S, Hedlund C, Franzon M, [et al.]. Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Eur Surg Res*. 2014;53:43–60. DOI: 10.1159/000363233
15. Moynich S, Dahl JB. Wound catheters for post-operative pain management: overture or finale? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:775–777. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02465.x
16. Rawal N, Borgeat A, Scott N. Wound catheters for post-operative pain management: overture or finale? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56: 395–396. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02597.x
17. Gupta A, Favaio S, Perniola A, [et al.]. A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:785–796. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02463.x
18. Khorgami Z, Shoar S, Hosseini Araghi N, [et al.]. Randomized clinical trial of subcutaneous versus interfascial bupivacaine for pain control after midline laparotomy. *Br J Surg*. 2013;100:743–748. DOI:10.1002/bjs.9090
19. Bertoglio S, Fabiani F, Negri PD, [et al.]. The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth Analg*. 2012;115:1442–1450. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31826b4694
20. Boulind CE, Ewings P, Bulley SH, [et al.]. Feasibility study of analgesia via epidural versus continuous wound infusion after laparoscopic colorectal resection. *Br J Surg*. 2013;100:395–402. DOI: 10.1002/bjs.8999
21. Chan SK, Lai PB, Li PT, [et al.]. The analgesic efficacy of continuous wound instillation with ropivacaine after open hepatic surgery. *Anaesthesia*. 2010;65:1180–1186. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06530.x
22. Cheong WK, Seow-Choen F, Eu KW, [et al.]. Randomized clinical trial of local bupivacaine perfusion versus parenteral morphine infusion for pain relief after laparotomy. *Br J Surg*. 2001;88:357–359. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01717.x
23. Chester JF, Ravindranath K, White BD, [et al.]. Wound perfusion with bupivacaine: objective evidence for efficacy in postoperative pain relief. *Ann R Coll Surg Engl*. 1989;71:394–396. PMID: 2604350
24. Cleveland EM, Peirce GS, Freemyer JD, [et al.]. Prospective randomized doubleblind controlled trial of continuous local anesthetic infusion to reduce narcotic use in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11:1152–1156. DOI: 10.1016/j.soard.2014.12.030
25. Fassoulaki A, Vassi E, Korkolis D, [et al.]. Perioperative continuous ropivacaine wound infusion in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled double-blind trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2016;26:25–30. DOI:10.1097/SLE.0000000000000224
26. Fustran N, Dalmau A, Ferreres E, [et al.]. Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: a double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery. *Colorect Dis*. 2015;17:342–350. DOI: 10.1111/codi.12893
27. Ganapathy S, Sondokoppam RV, Terlecki M, [et al.]. Comparison of efficacy and safety of lateral-to-medial continuous transversus abdominis plane block with thoracic epidural analgesia in patients undergoing abdominal surgery: a randomised, open-label feasibility study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:797–804. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000345
28. Jouve P, Bazin JE, Petit A, [et al.]. Epidural versus continuous preperitoneal analgesia during fast-track open colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2013;118:622–630. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182800d94
29. Kahokehr A, Sammour T, Zargar Shoshtari K, [et al.]. Intraperitoneal local anesthetic improves recovery after colon resection: a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2011;254:28–38.
30. Niraj G, Kelkar A, Hart E, [et al.]. Comparison of analgesic efficacy of fourquadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesia*. 2014;69:348–355.
31. Niraj G, Kelkar A, Jeyapalan I, [et al.]. Comparison of analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane blocks with epidural analgesia following upper abdominal surgery. *Anaesthesia*. 2011;66:465–471.
32. Polglase AL, McMurrick PJ, Simpson PJ, [et al.]. Continuous wound infusion of local anesthetic for the control of pain after elective abdominal colorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:2158–2167. Doi:10.1007/910350-007-9081-7
33. Rao Kadam V, Van Wijk RM, Moran JI, [et al.]. Epidural versus continuous transversus abdominis plane catheter technique for postoperative analgesia after abdominal surgery. *Anaesth Intens Care*. 2013;41:476–481.
34. Revie EJ, McKeown DW, Wilson JA, [et al.]. Randomized clinical trial of local infiltration plus patient-controlled opiate analgesia vs. epidural analgesia following liver resection surgery. *HPB (Oxford)*. 2012;14:611–618.
35. Sherwinter DA, Ghaznavi AM, Spinner D, [et al.]. Continuous infusion of intraperitoneal bupivacaine after laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *Obes Surg*. 2008;18:1581–1586. Doi:10.1007/511695-008-9628-2
36. Wahba SS, Kamal SM. Analgesic efficacy and outcome of transversusabdominis plane block versus low thoracic-epidural analgesia after laparotomy in ischemic heart disease patients. *J Anesth*. 2014;28:517–523.
37. Wang LW, Wong SW, Crowe PJ, [et al.]. Wound infusion with local anaesthesia after laparotomy: a randomized controlled trial. *ANZ J Surg*. 2010;80:794–801.
38. Zheng X, Feng X, Cai XJ. Effectiveness and safety of continuous wound infiltration for postoperative pain management after open gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2016;22:1902–1910.

39. de Almeida MC, de Figueiredo Locks G, Gomes HP, [et al.] [Postoperative analgesia: comparing continuous epidural catheter infusion of local anesthetic and opioid and continuous wound catheter infusion of local anesthetic]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61:293–303.
40. Lee SH, Sim WS, Kim GE, et al. Randomized trial of subfascial infusion of ropivacaine for early recovery in laparoscopic colorectal cancer surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69:604–613.
41. Kehlet H, Dahl J: Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362:1921–8
42. White P: The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005; 101:S5–S22
43. White P, Rawal S, Latham P, Markowitz S, Issioui T, Chi L, Dellaria S, Shi C, Morse L, Ing C: Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *ANESTHESIOLOGY* 2003; 99:918–23
44. Wheatley G, Rosenbaum D, Paul M, Dine A, Wait M, Meyer D, Jessen M, Ring W, DiMaio J: Improved pain management outcomes with continuous infusion of a local anesthetic after thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:464–8
45. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A: The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001; 93:482–7
46. Rawal N, Gupta A, Helsing M, Grell K, Allvin R: Pain relief following breast augmentation surgery: A comparison between incisional patient-controlled regional analgesia and traditional oral analgesia. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 19:1–8
47. Fredman B, Shapiro A, Zohar E, Feldman E, Shorer S, Rawal N, Jedeikin R: The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000; 91:1436–40
48. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, Zanolli G, Antonelli T, Giulia B, Guberti A, Massari L: The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:166–72
49. Cheong WK, Seow-Choen F, Eu KW, Tang CL, Heah SM: Randomized clinical trial of local bupivacaine perfusion versus parenteral morphine infusion for pain relief after laparotomy. *Br J Surg.* 2001, 88 (3): 357-9. 10.1046/j.1365-2168.2001.01717.x.
50. RJ. The surgical rectus sheath block for post-operative analgesia: a modern approach to an established technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160:196–200.
51. Fredman B., Zohar E., Tarabykin A., Shapiro A., Mayo A., Klein E., [et al.] Bupivacaine wound instillation via an electronic patient-controlled analgesia device and a double-catheter system does not decrease postoperative pain or opioid requirements after major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2001; 92(1): 189-93.
52. Cornish P., Deacon A. Rectus sheath catheters for continuous analgesia after upper abdominal surgery. *Aust. N. Z. J. Surg.* 2007; 77 (1-2): 84.
53. Isaac LA, McEwen J, Hayes JA, Crawford MW. A pilot study of the rectus sheath block for pain control after umbilical hernia repair. *Pediatr Anesth.* 2006;16:406–9.
54. Rezaii J, Esfandiari K, Tavakoli H, Haji-Mahmoodi M, Pouya JK, Malakian F, Rashidi A, Abouzari M. Effect of wound infiltration with 0.5% bupivacaine on post-herniorrhaphy pain. *ANZ J Surg.* 2008;78(1-2):107-8.
55. Sandeman DJ, Dilley AV. Ultrasound-guided rectus sheath block and catheter placement. *ANZ Journal of Surgery* 2008;78:621–623.
56. Willschke H, Bosenberg A, Marhofer P [et al.] Ultrasonography-guided rectus sheath block in paediatric anaesthesia—a new approach to an old technique. *Br J Anaesth* 2006; 97: 244–9.
57. Ansaloni L, Agnoletti V, Bettini D, [et al.] The analgesic efficacy of continuous elastomeric pump ropivacaine wound instillation after appendectomy. *J Clin Anesth.* 2007;19:256–263.
58. Sistla SC, Baskaran SC, Badhe AS [et al.] effectiveness of continuous wound infusion of local anaesthetics after abdominal surgeries. *J. Surgical. Research.* 2017. Doi:10.1016/j.jss.2016.12.027
59. Dhanapal B, Sistla SC, Badhe AS, [et al.] Effectiveness of continuous wound infusion of local anesthetics after abdominal surgeries. *J Surg Res.* 2017;212:94–100.
60. Baig MK, Zmora O, Derdemezi J, [et al.] Use of the ON-Q pain management system is associated with decreased postoperative analgesic requirement: double blind randomized placebo pilot study. *J Am Coll Surg.* 2006;202:297–305.

REFERENCES

1. Prospect Colonic Resection Subgroup. 2009. Available at: http://www.postoppain.org/sections/?root_id=62600§ion=13. Accessed April 7, 2017
2. Mungroop TH, Bond MJ, Lirk Ph [et al.] Preperitoneal or Subcutaneous Wound Catheters as Alternative for Epidural Analgesia in Abdominal Surgery. *Annals of Surgery.* 2018; 269:252-260. DOI:10.1097/SLA.0000000000002817
3. Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990–1999. *Anesthesiology.* 2004;101:950–959. PMID: 15448529
4. Christie IW, McCabe S. Major complications of epidural analgesia after surgery: results of a six-year survey. *Anaesthesia.* 2007;62:335–341. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.04992.x
5. Horlocker T, Kopp S. Epidural hematoma after epidural blockade in the United States: it's not just low molecular heparin following orthopedic surgery anymore. *Anesth Analg.* 2013;116:1195–1197. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31828d672e
6. Popping DM, Zahn PK, Van Aken HK, [et al.] Effectiveness and safety of postoperative pain management: a survey of 18 925 consecutive patients between 1998 and 2006 (2nd revision): a database analysis of prospectively raised data. *Br J Anaesth.* 2008;101:832–840. DOI: 10.1093/bja/aen300
7. Hermanides J, Hollmann MW, Stevens MF, [et al.] Failed epidural: causes and management. *Br J Anaesth.* 2012;109:144–154. DOI: 10.1093/bja/aes214
8. Hughes MJ, Harrison EM, Peel NJ, [et al.] Randomized clinical trial of perioperative nerve block and continuous local anaesthetic infiltration via wound catheter versus epidural analgesia in open liver resection (LIVER 2 trial). *Br J Surg.* 2015;102:1619–1628. DOI: 10.1002/bjs.9949
9. Mungroop TH, Veelo DP, Busch OR, [et al.] Continuous wound infiltration versus epidural analgesia after hepato-pancreato-biliary surgery (POP-UP): a randomised controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:105–113. DOI:10.1016/S2468-1253(16)30012-7
10. Ventham NT, Hughes M, O'Neill S, [et al.] Systematic review and meta-analysis of continuous local anaesthetic wound infiltration versus epidural analgesia for postoperative pain following abdominal surgery. *Br J Surg.* 2013;100:1280–1289. PMID: 24244968
11. Hughes MJ, Ventham NT, McNally S, [et al.] Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014;149:1224–1230. DOI: 10.1001/jamasurg.2014.210
12. Liu SS, Richman JM, Thirlby RC, [et al.] Efficacy of continuous wound catheters delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg.* 2006;203:914–932. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.007
13. Beaussier M, White PF, Raeder J. Is a negative meta-analysis consisting of heterogenic studies on wound catheters sufficient to conclude that no additional studies are needed? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56:396–397.
14. Raines S, Hedlund C, Franzon M, [et al.] Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Eur Surg Res.* 2014;53:43–60. DOI: 10.1159/000363233
15. Moiniche S, Dahl JB. Wound catheters for post-operative pain management: overture or finale? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:775–777. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02465.x

16. Rawal N, Borgeat A, Scott N. Wound catheters for post-operative pain management: overture or finale? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56: 395–396. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02597.x
17. Gupta A, Favaio S, Perniola A, [et al.] A meta-analysis of the efficacy of wound catheters for post-operative pain management. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:785–796. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2011.02463.x
18. Khorgami Z, Shoar S, Hosseini Araghi N, [et al.] Randomized clinical trial of subcutaneous versus interfascial bupivacaine for pain control after midline laparotomy. *Br J Surg.* 2013;100:743–748. DOI:10.1002/bjs.9090
19. Bertoglio S, Fabiani F, Negri PD, et al. The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: a randomized controlled multicenter study. *Anesth Analg.* 2012;115:1442–1450. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31826b4694
20. Boulind CE, Ewings P, Bulley SH, [et al.] Feasibility study of analgesia via epidural versus continuous wound infusion after laparoscopic colorectal resection. *Br J Surg.* 2013;100:395–402. DOI: 10.1002/bjs.8999
21. Chan SK, Lai PB, Li PT, [et al.] The analgesic efficacy of continuous wound instillation with ropivacaine after open hepatic surgery. *Anaesthesia.* 2010;65:1180–1186. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06530.x
22. Cheong WK, Seow-Choen F, Eu KW, [et al.] Randomized clinical trial of local bupivacaine perfusion versus parenteral morphine infusion for pain relief after laparotomy. *Br J Surg.* 2001;88:357–359. DOI: 10.1046/j.1365-2168.2001.01717.x
23. Chester JF, Ravindranath K, White BD, [et al.] Wound perfusion with bupivacaine: objective evidence for efficacy in postoperative pain relief. *Ann R Coll Surg Engl.* 1989;71:394–396. PMID: 2604350
24. Cleveland EM, Peirce GS, Freemyer JD, [et al.] Prospective randomized double-blind controlled trial of continuous local anesthetic infusion to reduce narcotic use in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2015;11:1152–1156. DOI: 10.1016/j.soard.2014.12.030
25. Fassoulaki A, Vassi E, Korkolis D, [et al.] Perioperative continuous ropivacaine wound infusion in laparoscopic cholecystectomy: a randomized controlled double-blind trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016;26:25–30. DOI:10.1097/SLE.0000000000000224
26. Fustran N, Dalmau A, Ferreres E, [et al.] Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: a double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery. *Colorect Dis.* 2015;17:342–350. DOI: 10.1111/codi.12893
27. Ganapathy S, Sondekoppam RV, Terlecki M, [et al.] Comparison of efficacy and safety of lateral-to-medial continuous transversus abdominis plane block with thoracic epidural analgesia in patients undergoing abdominal surgery: a randomised, open-label feasibility study. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:797–804. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000345
28. Jouve P, Bazin JE, Petit A, [et al.] Epidural versus continuous preperitoneal analgesia during fast-track open colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology.* 2013;118:622–630. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182800d94
29. Kahokehr A, Sammour T, Zargar Shoshtari K, [et al.] Intraperitoneal local anesthetic improves recovery after colon resection: a double-blinded randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2011;254:28–38.
30. Niraj G, Kelkar A, Hart E, [et al.] Comparison of analgesic efficacy of four-quadrant transversus abdominis plane (TAP) block and continuous posterior TAP analgesia with epidural analgesia in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery: an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Anaesthesia.* 2014;69:348–355.
31. Niraj G, Kelkar A, Jeyapalan I, [et al.] Comparison of analgesic efficacy of subcostal transversus abdominis plane blocks with epidural analgesia following upper abdominal surgery. *Anaesthesia.* 2011;66:465–471.
32. Polglase AL, McMurrick PJ, Simpson PJ, [et al.] Continuous wound infusion of local anesthetic for the control of pain after elective abdominal colorectal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:2158–2167. Doi:10.1007/910350-007-9081-7
33. Rao Kadam V, Van Wijk RM, Moran JI, [et al.] Epidural versus continuous transversus abdominis plane catheter technique for postoperative analgesia after abdominal surgery. *Anaesth Intens Care.* 2013;41:476–481.
34. Revie EJ, McKeown DW, Wilson JA, [et al.] Randomized clinical trial of local infiltration plus patient-controlled opiate analgesia vs. epidural analgesia following liver resection surgery. *HPB (Oxford).* 2012;14:611–618.
35. Sherwinter DA, Ghaznavi AM, Spinner D, [et al.] Continuous infusion of intraperitoneal bupivacaine after laparoscopic surgery: a randomized controlled trial. *Obes Surg.* 2008;18:1581–1586. Doi:10.1007/s11695-008-9628-2
36. Wahba SS, Kamal SM. Analgesic efficacy and outcome of transversus abdominis plane block versus low thoracic-epidural analgesia after laparotomy in ischemic heart disease patients. *J Anesth.* 2014;28:517–523.
37. Wang LW, Wong SW, Crowe PJ, [et al.] Wound infusion with local anaesthesia after laparotomy: a randomized controlled trial. *ANZ J Surg.* 2010;80:794–801.
38. Zheng X, Feng X, Cai XJ. Effectiveness and safety of continuous wound infiltration for postoperative pain management after open gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2016;22:1902–1910.
39. de Almeida MC, de Figueiredo Locks G, Gomes HP, [et al.] [Postoperative analgesia: comparing continuous epidural catheter infusion of local anesthetic and opioid and continuous wound catheter infusion of local anesthetic]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61:293–303.
40. Lee SH, Sim WS, Kim GE, [et al.] Randomized trial of subfascial infusion of ropivacaine for early recovery in laparoscopic colorectal cancer surgery. *Korean J Anesthesiol.* 2016;69:604–613.
41. Kehlet H, Dahl J: Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003; 362:1921–8
42. White P: The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005; 101:S5–S22
43. White P, Rawal N, Latham P, Markowitz S, Issioui T, Chi L, Dellaria S, Shi C, Morse L, Ing C: Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology* 2003; 99:918–23
44. Wheatley G, Rosenbaum D, Paul M, Dine A, Wait M, Meyer D, Jessen M, Ring W, DiMaio J: Improved pain management outcomes with continuous infusion of a local anesthetic after thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130:464–8
45. Zohar E, Fredman B, Phillipov A, Jedeikin R, Shapiro A: The analgesic efficacy of patient-controlled bupivacaine wound instillation after total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy. *Anesth Analg* 2001; 93:482–7
46. Rawal N, Gupta A, Helsing M, Grell K, Allvin R: Pain relief following breast augmentation surgery: A comparison between incisional patient-controlled regional analgesia and traditional oral analgesia. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 19:1–8
47. Fredman B, Shapiro A, Zohar E, Feldman E, Shorer S, Rawal N, Jedeikin R: The analgesic efficacy of patient-controlled ropivacaine instillation after cesarean delivery. *Anesth Analg* 2000; 91:1436–40
48. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, Zanolli G, Antonelli T, Giulia B, Guberti A, Massari L: The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound instillation after spine fusion surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:166–72
49. Cheong WK, Seow-Choen F, Eu KW, Tang CL, Heah SM: Randomized clinical trial of local bupivacaine perfusion versus parenteral morphine infusion for pain relief after laparotomy. *Br J Surg.* 2001, 88 (3): 357-9. 10.1046/j.1365-2168.2001.01717.x.
50. RJ. The surgical rectus sheath block for post-operative analgesia: a modern approach to an established technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;160:196–200.
51. Fredman B., Zohar E., Tarabykin A., Shapiro A., Mayo A., Klein E., [et al.] Bupivacaine wound instillation via an electronic patient-controlled analgesia device and a double-catheter system does not decrease postoperative pain or opioid requirements after major abdominal surgery. *Anesth. Analg.* 2001; 92(1): 189-93.
52. Cornish P., Deacon A. Rectus sheath catheters for continuous analgesia after upper abdominal surgery. *Aust. N. Z. J. Surg.* 2007; 77 (1-2): 84.
53. Isaac LA, McEwen J, Hayes JA, Crawford MW. A pilot study of the rectus sheath block for pain control after umbilical hernia repair. *Pediatr Anesth.* 2006;16:406–9.

-
54. Rezaii J, Esfandiari K, Tavakoli H, Haji-Mahmoodi M, Pouya JK, Malakian F, Rashidi A, Abouzari M. Effect of wound infiltration with 0.5% bupivacaine on post-herniorrhaphy pain. *ANZ J Surg.* 2008;78(1-2):107-8.
 55. Sandeman DJ, Dilley AV. Ultrasound-guided rectus sheath block and catheter placement. *ANZ Journal of Surgery* 2008;78:621–623.
 56. Willschke H, Bosenberg A, Marhofer P [et al.] Ultrasonography-guided rectus sheath block in paediatric anaesthesia—a new approach to an old technique. *Br J Anaesth* 2006; 97: 244–9.
 57. Ansaloni L, Agnoletti V, Bettini D, [et al.] The analgesic efficacy of continuous elastomeric pump ropivacaine wound instillation after appendectomy. *J Clin Anesth.* 2007;19:256–263.
 58. Sistla SC, Baskaran SC, Badhe AS [et al.] effectiveness of continuous wound infusion of local anaesthetics after abdominal surgeries. *J. Surgical. Research.* 2017. Doi:10.1016/j.jss.2016.12.027
 59. Dhanapal B, Sistla SC, Badhe AS, [et al.] Effectiveness of continuous wound infusion of local anesthetics after abdominal surgeries. *J Surg Res.* 2017;212:94–100.
 60. Baig MK, Zmora O, Derdemezi J, [et al.] Use of the ON-Q pain management system is associated with decreased postoperative analgesic requirement: double blind randomized placebo pilot study. *J Am Coll Surg.* 2006;202:297–305.

ЮБИЛЕИ

НИНА АЛЕКСЕЕВНА БРАГИНА (К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



5 марта исполнилось 85 лет Нине Алексеевне Брагиной, корректору научно-практического журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

Нина Алексеевна родилась в г. Архангельске в семье военно-служащего. В связи с переездами семьи обучалась в средних школах г. Вологды, г. Мозыря (Белоруссия). Окончила школу № 45 в г. Уфе. В 1952 г. поступила на филологический факультет Башкирского государственного педагогического института им. К.А. Тимирязева (ныне Башкирский государственный университет). После его окончания с 1956 г. работала учителем русского языка и литературы в средней школе, а затем в школе-интернате г. Белебей.

По возвращении в Уфу работала корректором в Башкирском книжном издательстве (ныне Башкирское издательство «Китап» им. Зайнаб Бишевой). Позднее работала в должности литературного сотрудника в «Дом санпросвета», где в то время издавались научные и методические труды сотрудников Башкирского медицинского института. В 1969 г. по приглашению проректора по научной работе профессора У.А. Алексеева перешла на работу в Башкирский медицинский институт, где и продолжает работать по настоящее время.

В 1969-1971 гг. Нина Алексеевна являлась одновременно заведующей аспирантурой и ординатурой, секретарем ученого и диссертационного советов БГМИ. В 1971 г. БГМИ получил право на издание печатной продукции, и Нина Алексеевна на долгие годы становится редактором издательского отдела, а позже ответственным редактором отдела координации научных исследований и членом редакционно-издательского совета. Все свои знания и умения Нина Алексеевна вложила во многие диссертации, сборники, монографии, статьи. Обладая филологической скрупулезностью и строгой логикой, выверяя каждую фразу, она превращает рукописи в стройные научные и методические тексты.

Особое место в трудовой деятельности Нины Алексеевны занимает работа в научно-практическом журнале «Медицинский вестник Башкортостана». На протяжении всего времени существования журнала Н.А. Брагина является его бессменным корректором, по сути, вкладывая в журнал труд редактора.

Кроме того, Нина Алексеевна – прекрасный собеседник, высокоэрудированный, начитанный и глубоко интеллигентный человек. Своей энергией, профессионализмом, работоспособностью и доброжелательностью она снискала глубокое уважение и любовь сотрудников нашего вуза.

Поздравляем Нину Алексеевну с юбилеем! Желаем доброго здоровья, долголетия и востребованности ее богатейшего опыта.

*Ректорат БГМУ
Редакция журнала «Медицинский вестник Башкортостана»*

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

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, 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 30.04.2019 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10,58. Тираж 500 экз. Заказ № 32.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России