

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 16, № 3 (93) Май-Июнь 2021 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. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

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

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

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

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

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

Дата выхода: 30.06.2021
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 11,16
Заказ № 41
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 16, Number 3 (93), May-June, 2021

Editorial Board:

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

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

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

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

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmutdinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotel'nikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tut'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chreshnev, 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, 2021

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

М.О. Воздвиженский, А.Л. Горбачев, Р.М. Исаргапов ОТДАЛЕННЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА (ТЗ)	5	M.O. Vozdvizhensky, A.L. Gorbachev, R.M. Isargapov LONG-TERM ONCOLOGICAL RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH HIGH-RISK PROSTATE CANCER (T3)
И.А. Галимова, И.Н. Усманова, С.И. Гажва, Игаль Гранот, Э.М. Кагарманова, А.Н. Ишмухаметова, Р.Д. Юнусова РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ АФТ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	11	I.A. Galimova, I.N. Usmanova, S.I. Gazhva, I. Granot, E.M. Kagarmanova, A.N. Ishmukhametova, I.A. Yunusova THE PREVALENCE OF RECURRENT ORAL CAVITY APTHAE IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES
Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова СРАВНИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ	16	R.M. Shajmardanova, R.G. Gamirova COMPARATIVE SAFETY OF THE OF ANTIEPILEPTIC DRUGS
Р.Т. Мурзабаева, Л.Д. Шарифуллина, Н.А. Абрашина, А.Х. Лукманова КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТЕМНОЙ И БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА	21	R.T. Murzabaeva, L.D. Sharifullina, N.A. Abrashina, A.H. Lukmanova CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHEMA AND NON-ERYTHEMA FORMS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSES
А.А. Суздальцев, Н.В. Каравашкин, А.П. Кулагина КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ	27	A.A. Suzdaltsev, N.V. Karavashkin, A.P. Kulagina CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSES IN THE SAMARA REGION
Л.В. Яковлева, Н.Н. Егорова, Л.Ю. Семавина, М.В. Франц, А.И. Мулюкова ФАКТОРЫ РИСКА МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН	32	L.V. Yakovleva, N.N. Egorova, L.Yu. Semavina, M.V. Frants, A.I. Mulyukova RISK FACTORS OF INFANT MORTALITY IN CHILDREN BORN WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
А.А. Мершалова, Г.Н. Бородин ЦЕНТИЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ 13-15-ЛЕТНИХ ПОДРОСТКОВ АЛТАЙСКОГО КРАЯ	39	A.A. Mershalova, G.N. Borodina CENTILE CHARACTERISTICS OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF 13-15 YEAR OLD ADOLESCENTS IN THE ALTAI TERRITORY
Б. Канат кызы ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ И РИВАРОКСАБАНОМ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ	42	B. Kanat kyzы ADHERENCE TO THE APPOINTMENT OF ANTI-COAGULANT THERAPY WITH WARFARIN AND RIVAROXABAN IN ELDERLY PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN THE KYRGYZ REPUBLIC
Р.Р. Фаисханова, Д.Д. Сакаева, Э.К. Хуснутдинова ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ	46	R.R. Faiskhanova, D.D. Sakaeva, E.K. Khusnutdinova PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF HEREDITARY OVARIAN CANCER
Р.Р. Фаисханова, Д.Д. Сакаева, Э.К. Хуснутдинова ЛЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ	51	R.R. Faiskhanova, D.D. Sakaeva, E.K. Khusnutdinova TREATMENT AND FEATURES OF HEREDITARY OVARIAN CANCER
М.В. Тимербулатов, Д.Р. Ибрагимов, Т.М. Мурасов РАЗВИТИЕ ХИРУРГИИ СОСУДИСТОГО ДОСТУПА ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА БАЗЕ ГОРОДСКОГО МНОГООПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА	56	M.V. Timerbulatov, D.R. Ibragimov, T.M. Murasov DEVELOPMENT OF VASCULAR ACCESS SURGERY FOR PATIENTS WITH TERMINAL RENAL FAILURE ON THE BASIS OF A CITY MULTI-SPECIALITY HOSPITAL

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

С.О. Фетисов, Г.Г. Вердиян, А.А. Бахмет, Д.А. Соколов МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЁНКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА	60	S.O. Fetisov, G.G. Verdiyanyan, A.A. Bakhmet, D.A. Sokolov MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SPLEEN OF RAT UNDER IMMOBILIZATION STRESS
--	----	---

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

Л.В. Савченкова, М.Н. Саидова ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ САМОЛЕЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН	65	L.V. Savchenkova, M.N. Saidova PHARMACOEPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF SELF-TREATMENT BY ANTI-MICROBIAL PREPARATIONS IN THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN
--	----	--

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|---|----|
| <p>В.Н. Павлов, А.О. Папоян,
М.Г. Давыдович, Г.Х. Ласынова, С.Ю. Максимова
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО ВАРИАНТА
ПОЛНОЙ ФОРМЫ ЛОЖНОГО МУЖСКОГО ГЕРМАФРОДИ-
ТИЗМА (СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ),
ВЫЯВЛЕННОГО В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ</p> | 72 |
| <p>Н.В. Раянов, Р.Н. Раянов,
Р.М. Хамидуллин, И.Х. Хатипов, Р.Н. Раянова
КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ДИВЕРТИКУЛА
МЕККЕЛЯ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА</p> | 76 |
| <p>V.N. Pavlov, A.O. Papoyan,
M.G. Davydovich, G.H. Lasynova, S.Yu. Maksimova
A CLINICAL CASE OF THE FAMILY VARIANT
OF THE FULL FORM OF FALSE MALE
HERMAPHRODITISM (TESTICULAR FEMINIZATION
SYNDROME) REVEALED IN OLD AGE</p> | |
| <p>N.V. Rayanov, R.N. Rayanov,
R.M. Khamidullin, I.Kh. Khatipov, R.N. Rayanova
BLEEDING FROM PEPTIC ULCER OF MECKEL'S
DIVERTICULA IN AN INFANT</p> | |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|--|----|
| <p>Д.А. Килин, М.В. Дударев, О.В. Малинин, Д.С. Сарксян, В.П. Аникаев
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПОРАЖЕНИИ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ</p> | 80 |
| <p>Е.А. Слабозжанкина, Е.Ф. Кира, А.К. Политова,
В.М. Китаев, Ю.Л. Амелина, А.А. Политова
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ
И ПАТОГЕНЕЗЕ МИОМЫ МАТКИ</p> | 85 |
| <p>D.A. Kilin, M.V. Dudarev, O.V. Malinin, D.C. Sarksyian, V.P. Anikaev
STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ACUTE
MYOCARDIAL INJURY IN NEW CORONAVIRUS
INFECTION</p> | |
| <p>E.A. Slabozhankina, E.F. Kira, A.K. Politova,
V.M. Kitaev, U.L. Amelina, A.A. Politova
MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY
AND PATHOGENESIS OF UTERINE FIBROID</p> | |
| <p>ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»</p> | 94 |

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.65-006.6-036.8

© М.О. Воздвиженский, А.Л. Горбачев, Р.М. Исаргапов, 2021

М.О. Воздвиженский, А.Л. Горбачев, Р.М. Исаргапов ОТДАЛЕННЫЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ВЫСОКОГО РИСКА (Т3) ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

Цель. Изучение отдаленных результатов лечения и качества жизни больных раком предстательной железы с клинической стадией pT3.

Материал и методы. В исследование включено 107 пациентов с диагнозом рак предстательной железы pT3a-bN0M0 G2-5. Это группы пациентов, подвергнутых хирургическому методу лечения с адъювантной лучевой терапией (67 пациентов) и без нее (40 пациентов). Изучены такие показатели качества жизни после хирургического лечения, как недержание мочи, стриктура уретры, ноктурия. В качестве предиктора выживаемости оценена локализация экстрапростатического распространения опухоли. Проведено сравнение изучаемых групп пациентов по показателям выживаемости методом Каплана–Мейера с сопоставлением по логранговому тесту.

Результаты. Показатели общей выживаемости статистически выше в группе с применением послеоперационной лучевой терапии ($p=0,021$). Аналогичные результаты получены при сравнении канцероспецифической выживаемости ($p=0,044$) и безрецидивной выживаемости ($p=0,05$). Адъювантная лучевая терапия ухудшала качество жизни пациентов ($p<0,05$). Наилучший онкологический прогноз у пациентов с одним фактором риска прогрессирования болезни. При сравнении подгрупп с диффузным экстрапростатическим распространением опухоли, а также с инвазией в семенные пузырьки показатели выживаемости выше в подгруппе при применении лучевой терапии ($p<0,05$). При сравнении подгрупп с фокальным экстрапростатическим распространением опухоли статистической разницы не выявлено ($p>0,05$).

Заключение. Адъювантная лучевая терапия достоверно улучшает показатели общей, канцероспецифической выживаемости и безрецидивной выживаемости ($p=0,021$, $p=0,044$ и $p=0,05$ соответственно). В то же время лучевая терапия ухудшала качество жизни пациентов. Пациенты с выявленным фокальным экстрапростатическим распространением опухоли не имели достоверных различий при использовании лучевой терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы высокого риска; общая выживаемость; безрецидивная выживаемость; канцероспецифическая выживаемость; качество жизни; факторы риска прогрессирования; экстрапростатическая инвазия.

M.O. Vozdvizhensky, A.L. Gorbachev, R.M. Isargapov LONG-TERM ONCOLOGICAL RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH HIGH-RISK PROSTATE CANCER (T3)

Purpose. To study long-term results of treatment and quality of life in patients with prostate cancer with clinical stage pT3.

Material and methods. The study included 107 patients diagnosed with prostate cancer pT3a-bN0M0 G2-5. These are groups of patients who underwent surgical treatment with adjuvant radiation therapy (67 patients) and without it (40 patients). Such indicators of the quality of life after surgical treatment as urinary incontinence, urethral stricture, nocturia were studied. The localization of extraprostatic tumor spread was assessed as a predictor of survival. A comparison of the studied groups of patients in terms of survival rates using the Kaplan-Meier method with their comparison using a log-rank test was carried out.

Results. Overall survival rates were statistically higher in the postoperative radiation therapy group ($p = 0.021$). Similar results were obtained when comparing cancer-specific survival ($p = 0.044$) and disease-free survival ($p = 0.05$). Adjuvant radiation therapy worsened the patients' quality of life ($p < 0.05$). The best cancer prognosis is in patients with one risk factor for progression. When comparing subgroups with diffuse extraprostatic tumor spread, as well as with invasion into seminal vesicles, survival rates are higher in the group using radiation therapy ($p < 0.05$). When comparing subgroups with focal extraprostatic tumor spread, no statistical difference was found ($p > 0.05$).

Conclusion. Adjuvant radiation therapy significantly improves overall, cancer-specific survival and disease-free survival rates ($p = 0.021$, $p = 0.044$ and $p = 0.05$, respectively). At the same time, radiation therapy worsened the patients' quality of life. Patients with identified focal extraprostatic tumor spread did not have significant differences when using radiation therapy.

Key words: high risk prostate cancer; overall survival; disease-free survival; cancer-specific survival; the quality of life; risk factors for progression; extraprostatic invasion.

Рак предстательной железы (РПЖ) на сегодняшний день является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется свыше 600 000 случаев РПЖ [1]. В Российской Федерации в 2013-2014 гг. РПЖ вышел на второе место по заболеваемости. В 2019г. РПЖ диагностирован в 45763 случаях, из них 1213 в Самарской области. С 2004 г. заболеваемость в регионе выросла в три раза, это выше показателей по РФ. Показатель смертности также увеличивается, но значительно меньшими темпами в сравнении с заболеваемостью. Доля впервые выявленных пациентов

с клинической стадией Т3 рака в РФ составляет 20,7%, а в Самарской области 24,6%. Таким образом, у каждого пятого в РФ и у каждого четвертого в Самарской области диагностируется третья стадия РПЖ [2]. Клиническая стадия Т3 является критерием включения данных пациентов в группу высокого риска прогрессирования. Данная группа пациентов подвержена более агрессивному течению заболевания в отношении онкологического прогноза [3]. В этой связи представляется актуальным изучение результатов лечения РПЖ высокого риска (Т3а-б) в отношении онкологического прогноза и качества жизни.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 107 больных с диагнозом рак предстательной железы pT3a-bN0M0G2-5 в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2010 по 2013 гг. Всем пациентам проведено хирургическое лечение. В зависимости от использования адъювантной лучевой терапии пациенты были разделены на группы: в 1-й (n=67) – лучевая терапия была проведена, во 2-й группе (n=40) – не проводилась.

При сравнении клинико-морфологических параметров изучаемых групп статистиче-

ское различие выявлено по возрасту ($p=0,004$), но, принимая во внимание тщательный отбор пациентов с учетом сопутствующей патологии, при проведении хирургического лечения возраст не являлся критерием исключения. При сравнении критериев риска прогрессирования заболевания: клинической стадии, исходного уровня ПСА и показателя Глисона – статистической разницы в изучаемых группах не выявлено (табл. 1).

При сравнении изучаемых групп по локализации сопутствующей патологии статистической разницы не выявлено, данные представлены в табл. 2.

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп пациентов с раком предстательной железы высокого риска, принимающих участие в исследовании

Показатели	Хирургическое лечение с адъювантной лучевой терапией Me (квартили)	Хирургическое лечение без лучевой терапии Me (квартили)	Уровень значимости различий
Количество пациентов	67	40	0,145
Возраст, лет	64,00 (59,40-68,20)	68,95 (63,30-72,10)	0,004
Глисон	7,00 (6,00-7,00)	7,00 (6,00-7,00)	0,752
ПСА исходный, нг/мл	12,20 (7,40-20,80)	13,30 (7,00-21,00)	0,987
Стадия	T3a	33	0,177
	T3b	7	

Таблица 2

Сопутствующая патология в изучаемых группах пациентов с адъювантной лучевой терапией и без нее, %

Ведущая локализация сопутствующей патологии при раке предстательной железы высокого риска (Т3)	Хирургическое лечение с адъювантной лучевой терапией	Хирургическое лечение без лучевой терапии	Уровень значимости различий
Сердечно-сосудистая система	61,2	62,5	>0,05
Мочеполовая система	47,8	55	>0,05
Эндокринная система	22	20	>0,05
Желудочно-кишечный тракт	22,4	25	>0,05

Определение уровня ПСА сыворотки крови является основным индикатором динамического наблюдения. У всех пациентов выполнялся мониторинг ПСА каждые три месяца после лечения в первый год, два раза во второй год и далее ежегодно. Под биохимическим рецидивом понималось повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл в трех измерениях с интервалом ≥ 2 -х недель. Для оценки результатов лечения использовали показатели безрецидивной выживаемости, канцероспецифической выживаемости и общей выживаемости.

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 25 (США, лицензия № 5725-A54). Использовали критерии Манна–Уитни–Вилкоксона, (χ^2) Пирсона. Описательная статистика представлена в виде медианы и квартилей. Анализ выживаемости проводили с помощью построения кривых Каплан–Мейера с их сравнением по логранговому критерию. Влияние метода лечения на выживаемость оценивали с помощью регрессии Кокса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При сравнении безрецидивной выживаемости показа-

тели статистически значимо выше в группе с применением адъювантной лучевой терапии ($p=0,05$). При сравнении общей выживаемости так же установлено, что показатели в группе комбинированного лечения были статистически значимо выше ($p=0,021$). Аналогичные результаты получены нами при сравнении канцероспецифической выживаемости ($p=0,044$) (рис. 1).

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности проведенного лечения и соответствуют данным научной литературы, адъювантная лучевая терапия, действительно, улучшает онкологический прогноз [4,5]. Лучевая терапия после радикальной простатэктомии – это эффективный вариант лечения рака простаты Т3 стадии [6,7], что соответствует нашим данным.

Получив данные об отдаленных онкологических результатах, в дальнейшем мы изучали влияние лучевой терапии на качество жизни пациентов. Рассматривались такие параметры, как недержание мочи, формирование стриктур уретры, ноктурии. Выраженность недержания мочи изучалась с помощью опросника ICIQ-SF, рекомендованного Европейской ассоциацией урологов.

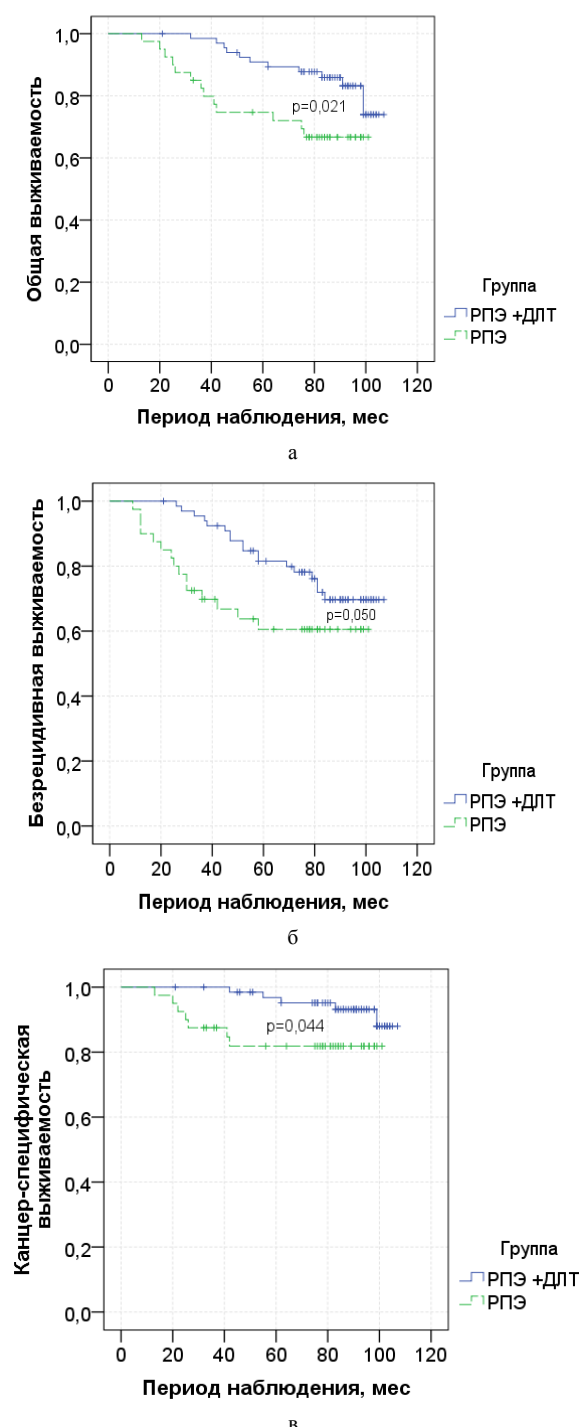


Рис. 1. Показатели по выживаемости по Каплану–Мейеру в группах РПЭ (радикальная простатэктомия) + ДЛТ (дистанционная лучевая терапия) и РПЭ (радикальная простатэктомия): а – общая выживаемость; б – безрецидивная выживаемость; в – канцероспецифическая выживаемость

Эректильная дисфункция для данных групп не рассматривалась вследствие того, что операция не носила нервосберегающий характер. В группе с применением лучевой терапии наиболее часто пациенты жалуются на ноктурию – 43, недержание мочи – 30, у 14 пациентов выявлена стриктура уретры. В группе хирургического лечения пациентов также жалуются на ноктурию – 12, на недержание мочи – 10, у 3-х пациентов – стриктура

уретры. Указанные симптомы могут одновременно присутствовать у пациента, что существенно снижает качество жизни. Выраженность недержания мочи распределяется по степеням – легкая степень (сумма баллов 1-5), средняя степень (сумма баллов 6-12), тяжелая степень (сумма баллов 13-18), очень тяжелая степень (сумма баллов 19-21). Развитие дизурических симптомов в зависимости от выбранной тактики лечения у пациентов изучаемых клинических групп представлены в табл. 3.

По всем изучаемым показателям качества жизни в группе пациентов с адъювантной лучевой терапией, частота возникновения осложнений статистически выше. При стриктуре уретры при неэффективности консервативного лечения требуется хирургическое вмешательство в объеме оптической уретротомии. В двух случаях у пациентов со стриктурами уретры в экстренном порядке выполнена цистостомия по поводу острой задержки мочеиспускания.

Таким образом, проведенное нами исследование продемонстрировало, что лучевая терапия в адъювантном режиме улучшает онкологический прогноз пациентов со стадией рака предстательной железы Т3, но при этом значительно ухудшает его качество жизни. Перед нами встал вопрос, можно ли выделить когорту пациентов, перенесших хирургическое лечение со стадией Т3, у которой можно отказаться от проведения лучевой терапии. На следующем этапе исследования мы применили многомерный подход с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Двумя независимыми предикторами были число рисков и вид лечения. При сравнении общей выживаемости относительный риск группы пациентов с наличием двух факторов риска по сравнению с наличием одного фактора составил 0,77 (95% ДИ 0,30-2,00; $p=0,592$), с наличием трех факторов риска по сравнению с наличием одного фактора он составил 3,89 (95% ДИ 1,28-11,80; $p=0,016$). Относительный риск для группы хирургического лечения с лучевой терапией по сравнению с группой после радикальной простатэктомии без адъювантной лучевой терапии составил 0,39 (95% ДИ 0,18-0,88; $p=0,024$). При сравнении канцероспецифической выживаемости относительный риск группы пациентов с наличием двух факторов риска по сравнению с группой пациентов с наличием одного фактора составил 1,98 (95% ДИ 0,49-8,02; $p=0,340$), с наличием трех факторов риска по сравнению с наличием одного фактора составил 14,07

(95% ДИ 3,48-56,84; $p<0,001$). Относительный риск для группы хирургического лечения с лучевой терапией по сравнению с группой после радикальной простатэктомии без адъювантной лучевой терапии составил 0,29 (95% ДИ 0,09-0,95; $p=0,041$). При сравнении безрецидивной выживаемости относительный риск группы пациентов с наличием двух факторов риска по сравнению с группой пациен-

тов с наличием одного фактора составил 2,25 (95% ДИ 1,05-4,81; $p=0,038$), с наличием трех факторов риска по сравнению с наличием одного фактора составил 20,29 (95% ДИ 7,00-58,84; $p<0,001$). Относительный риск для группы хирургического лечения с лучевой терапией по сравнению с группой хирургического лечения без лучевой терапии составил 0,44 (95% ДИ 0,22-0,91; $p=0,026$) (табл. 4).

Таблица 3

Частота урологических осложнений при лечении пациентов с раком предстательной железы высокого риска (Т3)

Осложнения	Пациенты после радикальной простатэктомии с последующей лучевой терапией (абс.)	Пациенты после радикальной простатэктомии без проведения лучевой терапии (абс.)	Уровень значимости различий, р
Ноктурия	43	12	<0,05
Недержание мочи	30	10	<0,05
	Легкая степень 14	Легкая степень 6	<0,05
	Средняя степень 9	Средняя степень 3	<0,05
	Тяжелая степень 5	Тяжелая степень 1	<0,05
	Очень тяжелая степень 2	Очень тяжелая степень 0	<0,05
Стриктура уретры	14 (2 цистостомии)	3	<0,05

Таблица 4

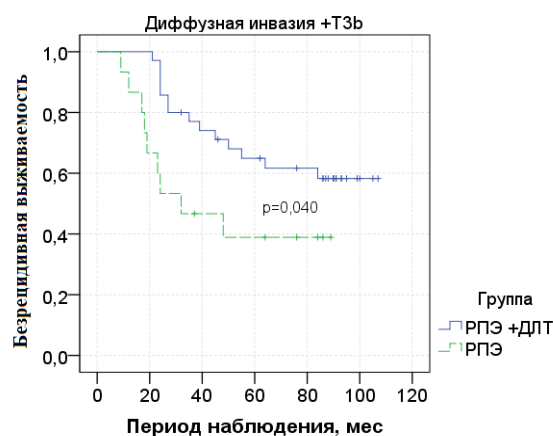
Многомерный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса

Прогнозируемый исход	Переменные в модели		ОР (95% ДИ)	р
Общая выживаемость	Число рисков	2 риска / 1 риск	0,77 (0,30–2,00)	0,592
	Вид лечения	3 риска / 1 риск	3,89 (1,28–11,80)	0,016
Канцероспецифическая выживаемость	Число рисков	РПЭ + ДЛТ / РПЭ	0,39 (0,18–0,88)	0,024
	Вид лечения	2 риска / 1 риск	1,98 (0,49–8,02)	0,340
Безрецидивная выживаемость	Число рисков	3 риска / 1 риск	14,07 (3,48–56,84)	<0,001
	Вид лечения	РПЭ + ДЛТ vs РПЭ	0,29 (0,09–0,95)	0,041
	Число рисков	2 риска vs 1 риск	2,25 (1,05–4,81)	0,038
	Вид лечения	3 риска vs 1 риск	20,29 (7,00–58,84)	<0,001
		РПЭ + ДЛТ vs РПЭ	0,44 (0,22–0,91)	0,026

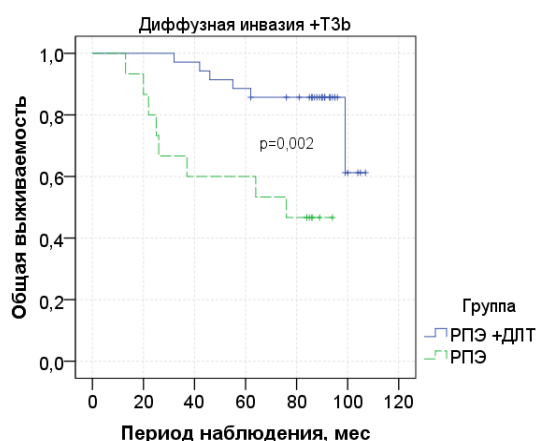
Проведенный анализ продемонстрировал, что наилучший онкологический прогноз имели пациенты с наличием одного фактора риска прогрессирования. Учитывая, что в нашем исследовании у всех пациентов был как минимум один фактор риска (стадия Т3), на следующем этапе исследования мы изучали в качестве прогностического фактора показатель локализации экстрапростатической инвазии. Данный параметр имеет две степени распространения опухоли за капсулу – фокальную и диффузную. Фокальная экстрапростатическая инвазия диагностируется при наличии одного или нескольких опухолевых ацинусов в жировой ткани или при вовлечении опухоли менее 1 поля зрения при большом увеличении в 1 или 2 срезах, или если радиальное расстояние до экстрапростатического распространения опухоли <0,75 [8].

Пациенты с фокальным распространением экстрапростатической инвазии были выделены в дополнительную подгруппу, вторую подгруппу составили пациенты с диффузным распространением экстрапростатической инвазии и пациенты с инвазией в семенные пу-

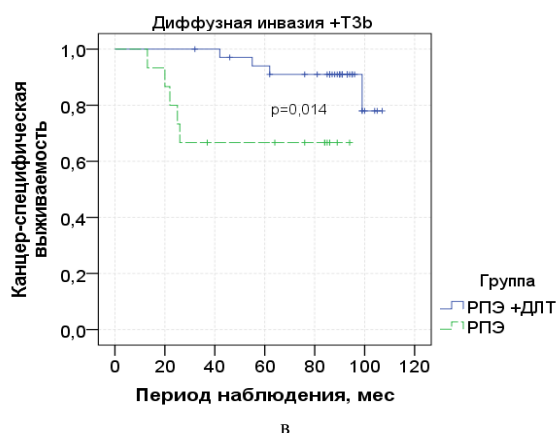
зырьки. Данные подгруппы были анализированы по таким отдаленным показателям, как общая выживаемость, канцероспецифическая выживаемость, безрецидивная выживаемость. При прогрессировании заболевания пациенты получали гормональную терапию. В группе пациентов хирургического лечения без лучевой терапии фокальная инвазия выявлена у 25 (62,5%) пациентов, диффузная инвазия и распространение опухоли на семенные пузырьки – у 15 (37,5%) пациентов. В группе пациентов хирургического лечения с адъювантной лучевой терапией фокальная инвазия выявлена у 32 (47,8%) пациентов, диффузная инвазия и распространение опухоли на семенные пузырьки – у 35 (52,2%) пациентов. При сравнении пациентов с диффузной инвазией и включенных в данную группу пациентов с инвазией в семенные пузырьки, показатели общей выживаемости выше в группе с применением лучевой терапии ($p=0,002$). Аналогичные результаты получены в отношении безрецидивной выживаемости ($p=0,040$), а также канцероспецифической выживаемости ($p=0,014$) (рис. 2).



а



б



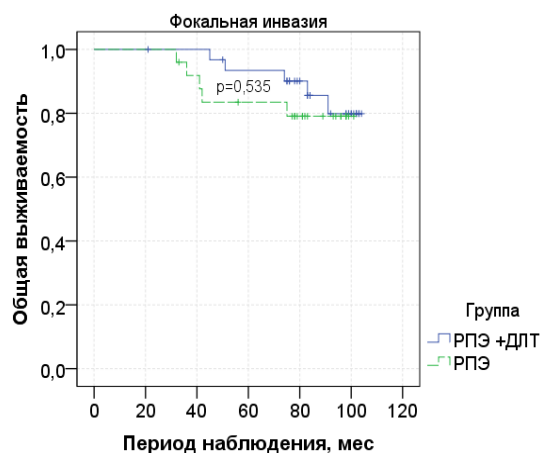
в

Рис. 2. Показатели выживаемости по Каплану–Мейеру в группах с диффузным распространением. а – общая выживаемость; б – безрецидивная выживаемость; в – канцероспецифическая выживаемость

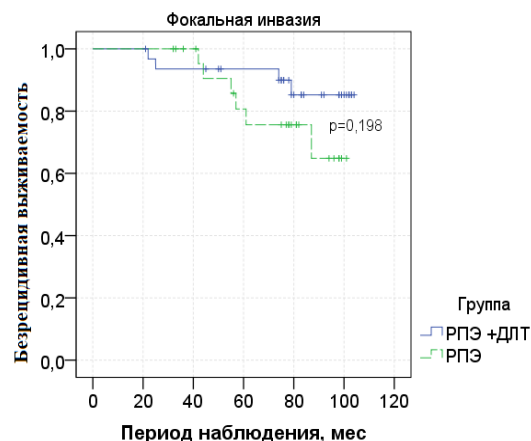
При сравнении пациентов с фокальным распространением экстрапростатической инвазии показатели общей выживаемости статистически не различались ($p=0,535$). Аналогичные результаты получены при сравнении безрецидивной и канцероспецифической выживаемости ($p=0,198$ и $p=0,328$) соответственно (рис. 3).

Таким образом, возможный отказ от проведения лучевой терапии в адъювантном режиме данной когорте пациентов позволит

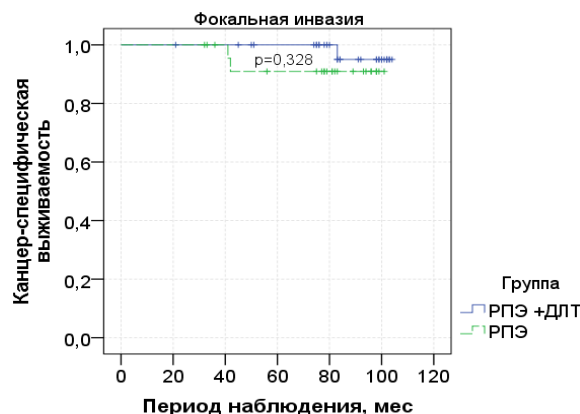
не только избежать риска осложнений, связанных с её проведением (ректальное кровотечение, недержание мочи, стриктура уретры, ректит, цистит, уретрит), но и не ухудшить качество жизни.



а



б



в

Рис. 3. Показатели выживаемости по Каплану–Мейеру в группах с фокальным распространением. а – общая выживаемость; б – безрецидивная выживаемость; в – канцероспецифическая выживаемость

Заключение

Применение хирургического метода в лечении больных раком предстательной железы высокого риска в комбинации с лучевой терапией достоверно улучшают показатели

общей, канцероспецифической и безрецидивной выживаемости ($p=0,021$, $p=0,044$, $p=0,05$ соответственно). А в сравнении с безрецидивной выживаемостью достоверно статистической разницы не выявлено ($p=0,134$). Применение лучевой терапии ухудшало качество жизни пациентов, а формирование стриктур уретры в ряде случаев требовало повторного оперативного вмешательства. Количество факторов риска прогрессирования болезни является важным независимым прогностическим фактором отдаленных результатов лечения. Наличие трех факторов риска повышало

вероятность неблагоприятного прогноза по сравнению с одним фактором риска (общая выживаемость $p=0,015$, канцероспецифическая выживаемость $p<0,001$, безрецидивная выживаемость $p<0,001$) и двух факторов (общая выживаемость $p=0,040$, канцероспецифическая выживаемость $p<0,001$, безрецидивная выживаемость $p=0,004$). При фокальной локализации экстрапростатической инвазии лучевая терапия статистически не улучшает показатели общей выживаемости, безрецидивной выживаемости, а также канцероспецифической инвазии ($p=0,535$, $p=0,198$, $p=0,328$).

Сведения об авторах статьи:

Воздвиженский Михаил Олегович – д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, ул. Солнечная, 50. Тел.: 8(846)994-61-96. E-mail: VozdvijenskiyMO@samaraonko.ru.

Горбачев Андрей Львович – к.м.н., заведующий онкологическим отделением (онкоурология) ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, ул. Солнечная, 50. Тел.: 8(846)994-61-96. E-mail: GorbachevAL@samaraonko.ru.

Исаргапов Руслан Маликович – врач-онколог ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, ул. Солнечная, 50. Тел.: 8(846)994-61-96. E-mail: ruslan.isargapov@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ilic D. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis / D. Ilic [et al.] // Br. Med. J. – 2018. – V. 362. – P. 3519.
2. Злокачественные новообразования в России в 2019 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. – С.21.
3. Lee S. J. Infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy / S.J. Lee // Korean journal of urology. – 2015. – Vol. 56. – №5. – P 346-350.
4. Bolla M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial / M. Bolla [et al.] // Lancet. – 2002. – V. 360. – P. 103-106.
5. Hamdy F.C. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer / F.C. Hamdy [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2016. – V. 375. – P. 1415-1424.
6. Bach C. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer/ C. Bach [et al.] // Nat. Rev. Urol. – 2014. – V. 389. – P. 342-351.
7. Bolla M. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) / M. Bolla [et al.] // Lancet Oncol. – 2012. – V. 380. – P. 2018-2027.
8. Ковылина М.В. Патоморфологическая диагностика рака предстательной железы, рака мочевого пузыря и рака почки. М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, Д.Ю. Пушкар // Методические рекомендации № 55. – М.: АБВ Пресс, 2017. – С.52.

REFERENCES

1. Ilic D. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. Br. Med. J. 2018; 362: 3519.
2. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 g. (zabolevaemost' i smertnost') / pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoj. – М.: FGBU MNIIOI im. P. A. Gercena, 2020. – S.21. [InRuss.].
3. Lee S. J. Infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy / S. J. Lee // Korean journal of urology. 2015; 56(5): P 346–350.
4. Bolla M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet. 2002; 360: 103-106.
5. Hamdy F.C. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer / F.C. Hamdy [et al.] // N. Engl. J. Med. 2016; 375:1415–1424.
6. Bach C. The status of surgery in the management of high-risk prostate cancer. Nat. Rev. Urol. 2014;389:342–351.
7. Bolla M. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: Long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911) / M. Bolla [et al.] // Lancet Oncol. – 2012. – V. 380– P. 2018-2027.
8. Kovylin M.V. Prilepskaja E.A., Pushkar' D. Ju. Patomorfologicheskaja diagnostika raka predstatel'noj zhelezy, raka mochevogo puzyrja i raka pochki. Metodicheskie rekomendacii № 55. M.: ABV Press.-2017.- S.52. [InRuss.].

И.А. Галимова¹, И.Н. Усманова¹, С.И. Гажва², Игаль Гранот³,
Э.М. Кагарманова⁴, А.Н. Ишмухаметова¹, Р.Д. Юнусова¹

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ АФТ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Ставрополь

³Институт максилло-фациальной хирургии, оральной медицины и стоматологии,

Медицинский центр Галилеи, г. Нагария,

Медицинский факультет университета Бар Илан, Израиль

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

Цель работы – выявить и проанализировать распространенность рецидивирующих афт полости рта у пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы. Обследовано 125 пациентов с рецидивирующими афтами в анамнезе, находящихся на лечении с последующим диспансерным наблюдением у врача-гастроэнтеролога по поводу хронического гастрита и /или дуоденита, хроническим билиарнозависимым панкреатитом с гиперацидной секрецией желудка. Возраст больных на момент наблюдения составлял 25-45 лет, мужчин – 43 (34,4%), женщин – 82 (65,6%). Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование с анализом жалоб, анамнеза заболевания, осмотр и верификация рецидивирующих афт слизистой оболочки ротовой полости при кислотозависимых заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Результаты. В анамнезе наличие рецидивирующих афт полости рта отмечено у 67 (53,6%) обследуемых. На момент комплексного стоматологического обследования афты выявлены у 58 (46,4%) пациентов. По данным анализа медицинских карт длительность клинических проявлений кислотозависимых заболеваний ЖКТ составила в среднем 8,8±0,2 года. При хроническом вторичном билиарнозависимом панкреатите рецидивы афт не менее 2-х раз в год наблюдались с частотой в 1,1 раза выше, чем при хроническом гастрите и/или дуодените. При хроническом гастрите и/или дуодените афтозное поражение не менее 1-го раза в год наблюдалось у 24,4% пациентов ($p < 0,01$).

Заключение. В зависимости от наличия кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта рецидивирующие афты на момент клинического обследования наблюдались в 26% случаев при хроническом вторичном билиарнозависимом панкреатите на фоне гиперацидной секреции желудка и в 24% случаев при хроническом гастрите и/или дуодените, чаще всего у лиц женского пола ($p = 0,012$).

Ключевые слова: рецидивирующие афты полости рта, хронический гастродуоденит, хронический панкреатит.

I.A. Galimova, I.N. Usmanova, S.I. Gazhva, I. Granot,

E.M. Kagarmanova, A.N. Ishmukhametova, I.A. Yunusova

THE PREVALENCE OF RECURRENT ORAL CAVITY APTHAE IN PATIENTS WITH GASTROINTESTINAL TRACT DISEASES

The aim of the work is to identify and analyze the prevalence of recurrent oral aphthae in patients with acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract (GIT).

Material and methods. 125 patients with a history of recurrent aphthae were examined, who were receiving treatment with subsequent dispensary observation by a gastroenterologist for chronic gastritis and / or duodenitis, chronic secondary biliary-dependent pancreatitis with hyperacid gastric secretion. The age of patients at the time of observation was 25-45 years old, 43 (34.4%) were men, 82 (65.6%) were women. All patients underwent a comprehensive clinical examination with an analysis of complaints, anamnesis, examination and verification of recurrent aphthae of the oral mucosa in diseases of the gastrointestinal tract with hypersecretion syndrome.

Results. In the anamnesis, the presence of recurrent oral aphthae was noted in 67 (53.6%) of the examined patients, at the time of a comprehensive dental examination, aphthae were detected in 58 (46.4%) patients. According to the analysis of medical records, the duration of clinical manifestations of acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract averaged 8.8±0.2 years. In chronic secondary biliary-dependent pancreatitis, aphthae relapses at least twice a year were observed with a frequency 1.1 times higher than in chronic gastritis and / or duodenitis. In chronic gastritis and / or duodenitis, aphthous lesion was observed at least once a year in 24.4% of patients ($p < 0.01$).

Conclusion. Depending on the presence of acid-dependent diseases of the gastrointestinal tract, recurrent aphthae at the time of clinical examination were observed in 26% of cases with chronic secondary biliary pancreatitis against the background of hyperacid gastric secretion and in 24% of cases with chronic gastritis and / or duodenitis, most often in females ($p = 0.012$).

Key words: recurrent oral aphthae, chronic gastroduodenitis, chronic pancreatitis.

Рецидивирующий афтозный стоматит (шифр МКБ-10: – K12.0) является хроническим заболеванием полости рта. Он распространен среди 2-10% населения. При заболеваниях пищеварительной системы афты слизистой оболочки ротовой полости выявляются в 60-87,8% случаев у пациентов в возрасте 20-40 лет во время клинического обследования,

чаще у женщин [1,2,5,4,6,8,9,14-16]. Многочисленными российскими и зарубежными исследователями доказано единство полости рта и желудочно-кишечного тракта как целостной морфофункциональной системы [3,7,8,10-12,17-19].

При проведении терапевтического обследования пациентов с сопутствующими за-

болеваниями органов пищеварения (хронический гастрит, холецистит, воспалительные заболевания кишечника) в 96,1% случаев выявлены гингивит, пародонтит, рецидивирующие афты полости рта, хейлиты и глосситы [13]. Анисимова И.В. (2017) выявила у пациентов с соматическими заболеваниями ЖКТ различную патологию слизистой оболочки рта. Среди обследуемых были выявлены: рецидивирующие афты полости рта (6%), заболевания языка (23%), хейлиты (6%), травматические повреждения (22%), дерматозы (15%), кандидоз полости рта (25%).

Гажва С.И. (2016,2017,2019), изучив состояние слизистой оболочки рта у 80% пациентов с различными диффузными поражениями печени, выявила: воспалительные заболевания пародонта (70,5%), красный плоский лишай (40,5%), кандидоз (30,8%), афтозный стоматит (9,5%).

У пациентов с верифицированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) на слизистой оболочке рта чаще всего имеются эрозивно-язвенные поражения в виде рецидивирующих афт, а также эрозивно-язвенные формы красного плоского лишая, стоматит и гингивит [8,11].

Цель исследования – выявить и проанализировать распространенность рецидивирующих афт полости рта на фоне кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы

Обследовано 125 пациентов, находящихся на лечении с последующим диспансерным наблюдением врача-гастроэнтеролога по поводу хронического гастрита и/или дуоденита, хронического вторичного билиарнозависимого панкреатита с гиперсекреторным синдромом и наличием рецидивирующих афт в анамнезе. В исследовании участвовали пациенты медицинского центра Галилеи (г. Нагария, Израиль), гастроэнтерологического отделения ГБУЗ ГКБ № 21 (г. Уфа) и терапевтического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ. Возраст пациентов – 25-45 лет, мужчин – 43 (34,4%), женщин – 82 (65,6%).

Всем пациентам провели комплексное клиническое обследование основного и сопутствующих заболеваний. Общеклинический осмотр включал: жалобы, анамнез заболевания, осмотр по схеме общепринятой для стоматологических и гастроэнтерологических больных, что позволяло выявить факторы риска формирования рецидивирующих афт.

В диагностике рецидивирующих афт полости рта с оценкой частоты рецидивов ис-

пользовали методы исследования, рекомендованные ВОЗ (2016): получение клинической информации о факторах риска, состоянии и поддержании здоровья полости рта, анализ вредных привычек больного, определение методом анкетирования качества его жизни. При комплексном стоматологическом обследовании оценивали стоматологический статус, состояние слизистой оболочки рта, твердых тканей зубов и гигиенического индекса.

Пациенты были разделены на 2 клинические группы и группу сравнения, состоящую из практически здоровых лиц.

Первая основная клиническая группа включала 49 пациентов (39,2%) с хроническим гастритом и/или дуоденитом. У 29 (59,2%) пациентов данной группы на момент комплексного обследования были выявлены рецидивирующие афты полости рта. При уточнении анамнеза у 20 (40,8%) пациентов рецидивирующие афты наблюдались преимущественно в период обострения хронического гастрита и/или дуоденита, у 11 (55%) пациентов рецидивы одиночных афт наблюдались с частотой 1 раз в год. Рецидивы 2 раза в год наблюдались у 9 (45%) пациентов. За квалифицированной медицинской помощью по поводу афт полости рта пациенты ранее не обращались.

Вторая основная клиническая группа состояла из 51-го (40,8%) пациента с хроническим вторичным билиарнозависимым панкреатитом на фоне гиперацидной секреции желудка. Рецидивирующие афты полости рта в данной группе диагностированы при клиническом стоматологическом осмотре у 29 (56,8%) пациентов, а у 43,1% данная патология была в анамнезе. По результатам клинического обследования пациентов, проведенного с обязательным анализом жалоб и анамнеза, болезненные афтозные элементы на слизистой оболочке рта чаще выявлялись в период обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта с гиперсекреторным синдромом. Согласно данным анамнеза 43,1% пациентов отмечали рецидивы афт не менее 1 раза в год. У 10 (45,5%) пациентов частота афтозных проявлений на слизистой полости рта составляла 2 раза в год.

Группа сравнения состояла из 25 (20%) пациентов с ранее установленными кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ и проведенной на момент клинического обследования эрадикацией *Helicobacter pylori*. Формирование группы сравнения было обусловлено имеющимися различиями в клинико-лабораторных данных. При клиническом

осмотре и анализе данных анамнеза этой категории лиц не выявлено рецидивирующих афт полости рта. Данная группа пациентов была сопоставима с двумя клиническими группами по полу и возрасту.

Статистическую обработку данных выполняли по программе «Statistica 10.0» с использованием непараметрических методов (критерий Манна–Уитни для анализа достоверности различий между группами, χ^2 -критерий Пирсона). Уровень значимости для всех методов статистического исследования составил 0,05.

Результаты исследования

Общая характеристика больных. При проведении комплексного стоматологического обследования и анализа жалоб 58 (46,4%) пациентов с рецидивирующими афтами полости рта на фоне кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, дуоденит, хронический вторичный билиарнозависимый панкреатит на фоне гиперацидной секреции желудка) чаще всего преобладали жалобы на чувство покалывания, натяжения слизистой оболочки, болезненное жжение в месте возникновения патологиче-

ских элементов в виде афт. В качестве ведущего симптома пациенты отмечали боль, функциональные нарушения, ограниченность в приеме пищи, раздражающей слизистой оболочку ротовой полости, трудности в проведении качественной индивидуальной гигиены полости рта. Среди неспецифических симптомов, часто встречающихся в клинической картине рецидивирующих афт ротовой полости, преобладали жалобы на незначительную сухость (чаще в утренние часы), наличие налета на языке, кислый привкус во рту.

Средний возраст всех обследованных пациентов составил $29,96 \pm 1,04$ года, мужчин – 43 (34,3%), женщин – 82 (65,6%). В возрастной группе 25-29 лет из 31 (24,8%) пациентов 10 мужчин (32,3%) и 21 женщина (67,7%). В возрастной группе 30-34 лет общее число пациентов 32 человека (25,6%), среди них мужчин – 12 (37,5%), женщин – 20 (62,5%). В возрастной группе 35-39 лет общее число пациентов 31 человек (24,8%), среди них мужчин – 11 (35,4%), женщин – 20 (64,5%). В возрастной группе 40-44 лет общее число пациентов 31 (24,8%) человек, мужчин – 10 (32,3%), женщин – 21 (67,7%). Исследованные группы пациентов были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта по полу и возрасту							
Возраст, лет	Количество пациентов		Мужчины		Женщины		Статистика χ^2 p-уровень
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
25-29	31	24,8	10	32,3	21	67,7**	$\chi^2=7,81$ p=0,005
30-34	32	25,6	12	37,5	20	62,5*	$\chi^2=4$ p=0,045
35-39	31	24,8	11	35,4	20	64,5*	$\chi^2=5,23$ p=0,022
40-44	31	24,8	10	32,3	21	67,7**	$\chi^2=7,81$ p=0,005
Всего ...	125	100	43	34,4	82	65,6***	$\chi^2=24,3$ p=0,000

*, **, *** – статистически значимые различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно.

По полу все пациенты распределились в соотношении 1:1,9, при этом мужчин было 43 (34,4%), женщин 82 (65,6%). По возрасту группы пациентов были сопоставимы, средний возраст составил $29,96 \pm 1,04$ года.

При хроническом вторичном билиарнозависимом панкреатите на фоне гиперацидной

секреции желудка количество рецидивов афт слизистой полости рта не менее 2-х раз в год в 80,39% случаев наблюдалось в 1,1 раза чаще в сравнении с первой группой. Количество рецидивов не менее 1 раза в год преобладало при хроническом гастрите и дуодените в 24,4% случаев ($p < 0,01$) (табл. 2).

Таблица 2

Частота рецидивов в зависимости от наличия кислотозависимых заболеваний у пациентов с рецидивирующими афтами полости рта по данным анамнеза и объективного осмотра					
Частота рецидивов в течение года	Количество пациентов с рецидивирующими афтами полости рта на фоне хронического гастрита и дуоденита по данным анамнеза и объективного осмотра, n=49 (%)		Количество пациентов с рецидивирующими афтами полости рта на фоне хронического панкреатита на фоне гиперацидной секреции желудка по данным анамнеза и объективного осмотра (%) n=51		Статистика χ^2 p-уровень
	абс. число	%	абс. число	%	
1 рецидив в год	12	24,4	10	19,6	$\chi^2=0,35$ p=0,556
2 рецидива в год	37	75,5	41	80,39	$\chi^2=0,35$ p=0,556

При сравнении пациентов основных клинических групп в обеих группах преобладают обострения заболевания с количеством рецидивов не менее 2-х раз в год ($p < 0,01$).

С помощью χ^2 -теста подтверждены статистически значимые различия в распределении пациентов основных клинических групп с наличием рецидивирующих афт в анамнезе ($p < 0,05$) (табл. 3).

По данным анализа истории болезни длительность клинических проявлений кислотозависимых заболеваний ЖКТ у обследуемых лиц вне зависимости от пола составила в среднем $8,8 \pm 0,2$ года. Среди женщин этот показатель составил $5,76 \pm 0,25$ года, у мужчин – $2,26 \pm 0,75$ года.

Распределение всех обследуемых пациентов по полу в зависимости от длительности клинических проявлений кислотозависимых заболеваний представлено в табл. 4.

Среди лиц женского пола длительность клинических проявлений кислотозависимых заболеваний ЖКТ по данным анализа истории болезни и сбора анамнеза выше в среднем в 1,8, 2,2 и 1,8 раза, чем среди мужчин ($p < 0,01$).

Число рецидивов афт полости рта в количестве не менее 1 раз в год у людей с кислотозависимыми заболеваниями желудочно-кишечного тракта в корреляции с полом пациента составило в среднем 68% случаев. Рецидивы афт полости рта не менее 2-х раз в год диагностированы у 32% пациентов (табл. 5).

Таблица 3

Распределение пациентов с наличием рецидивирующих афт на момент обследования и/или в анамнезе по полу и в зависимости от наличия кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта

Общесоматическая патология	Количество пациентов участвующих в исследовании (n=125)		Мужчины (n=43)		Женщины (n=82)		Статистика χ^2 p-уровень
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Доля лиц с ХГ, ХД, с наличием рецидивирующих афт в анамнезе	20	16,6	7	16,27	13	15,85	$\chi^2=0,04$ $p=0,951$
Доля лиц с ХВБП на фоне ГСЖ с наличием рецидивирующих афт в анамнезе	22	17,6	6	13,95	16	19,51	$\chi^2=0,6$ $p=0,438$
Доля лиц с ХГ, ХД с наличием рецидивирующих афт полости рта на момент клинического осмотра	29	23,2	9	20,93	20	24,39	$\chi^2=0,19$ $p=0,663$
Доля лиц с ХВБП на фоне ГСЖ с наличием рецидивирующих афт полости рта на момент клинического осмотра	29	23,2	8	18,60	21	25,60	$\chi^2=0,42$ $p=0,517$
Пациенты с ранее установленными кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ и проведенной на момент клинического обследования эрадикацией <i>Helicobacter pylori</i> без наличия рецидивирующих афт	25	20	13	30,23	12	14,63	$\chi^2=4,29$ $p=0,038$

Таблица 4

Распределение пациентов в зависимости от длительности кислотозависимых заболеваний ЖКТ и пола

Длительность кислотозависимых заболеваний ЖКТ	Абс. число	%	Мужчины		Женщины		Статистика χ^2 p-уровень
			абс. число	%	абс. число	%	
От 1 года до 3-х лет	42	33,6	15	35,7	27	64	$\chi^2=6,86$ $p=0,009$
С 3-х до 5 лет	41	32,8	13	31,7	28	68,30	$\chi^2=10,98$ $p=0,0009$
С 5ти до 10 лет	42	33,6	15	35,7	27	64,00	$\chi^2=6,86$ $p=0,009$
Всего ...	125	100	43	34,4	82	65,6	$\chi^2=24,0$ $p=0,0000$

Таблица 5

Распределение пациентов с кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ по полу в зависимости от количества рецидивов афт полости рта

Количество рецидивов	Количество пациентов, n=100		Мужчины, n = 33		Женщины, n = 67		Статистика χ^2 p-уровень
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
1 рецидив в год	68*	68	23	69,7	45**	67,1	$\chi^2=0,07$ $p=0,799$
2 рецидива в год	32	32	10	30,3	22***	32,8	$\chi^2=0,07$ $p=0,799$

*, **, *** – статистически значимые различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно.

При анализе частоты клинических проявлений рецидивирующих афт полости рта среди мужчин афты полости рта с частотой не менее 1-го раза в год выявлено в 16% случаев,

а не менее 2-х раз в год в 21% случаев. Среди женщин данные показатели соответственно выше в среднем в 2 и 2,2 раза ($\chi^2=0,07$ при $p=0,002$).

Обсуждение

Анализ данных, полученных при комплексном обследовании, показал, что доля пациентов с рецидивирующими афтами полости рта на фоне хронического гастрита и/или дуоденита, хронического вторичного билиарнозависимого панкреатита на фоне гиперацидной секреции желудка по данным анамнеза составляет 42%. У 20% пациентов с ранее установленными кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ рецидивирующие афты полости рта отсутствовали на момент осмотра, но были в анамнезе, что косвенно подтверждает результаты успешно проведенной эрадикации *Helicobacter pylori*.

У мужчин клинические проявления рецидивирующих афт полости рта с частотой не менее 1-го раза в год выявлены в 16% случаев, не менее 2-х раз в год – в 21% случаев. У женщин данные показатели соответственно выше в среднем в 2 и 2,2 раза ($p=0,002$).

Выводы

Анамнестические данные о афтах полости рта выявлены у 67 (53,6%) обследуемых, при объективном стоматологическом осмотре

афты диагностированы у 46,4% пациентов, количество рецидивов афт в среднем составляет $1,75 \pm 0,25$ раз в год.

У 20% лиц с ранее установленными кислотозависимыми заболеваниями ЖКТ и успешно проведенной эрадикацией *Helicobacter pylori* при проведении объективного осмотра с анализом жалоб и анамнеза наличие афтозных элементов на слизистой оболочке рта не выявлено. Рецидивирующие афты на момент клинического обследования преобладали в 26% случаев при хроническом вторичном билиарнозависимом панкреатите с гиперацидной секрецией желудка и в 24% случаев при хроническом гастрите и/или дуодените, при этом чаще всего у лиц женского пола ($p=0,012$).

При хроническом вторичном билиарнозависимом панкреатите в 80,39% случаев количество рецидивов не менее 2-х раз в год увеличено в 1,1 раза по сравнению с хроническим гастритом и/или дуоденитом. Количество рецидивов афт полости рта не менее 1-го раза в год отмечено в 24,4% случаев хронического гастрита и/или дуоденита ($p<0,01$).

Сведения об авторах статьи:

Галимова Ирина Александровна – аспирант кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iraa1982@mail.ru.

Усманова Ирина Николаевна – д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: irinausma@mail.ru.

Гажва Светлана Иосифовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1. E-mail: stomfprkv@mail.ru.

Игаль Гранот – д.м.н., заведующий госпитальным отделением оральной медицины, медицинский центр Галилеи, г. Нагария, Израиль. Старший преподаватель Медицинского факультета Бар Иланского университета в Галилее, Израиль. E-mail: igranot@yahoo.com.

Кагарманова Эльмира Марвановна – заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ ГКБ № 21. Адрес: 450071, г. Уфа, Лесной проезд, 3.

Ишмухаметова Амина Насимовна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: amina.ishmukhametova@mail.ru.

Юнусова Рита Дамировна – аспирант кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruma-a-a1990@ua.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксамит Л.А., Цветкова А.А. Заболевания слизистой оболочки рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 288 с.
2. Анисимова И.В. Анализ структуры заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ по обращениям пациентов в ГКСП № 1 г. Омска / И.В. Анисимова, М.О. Нагаева // Инновационные технологии в стоматологии. – 2017. – №2. – С. 51-54.
3. Блашкова, С.Л. Современные аспекты местной патогенетической терапии хронического рецидивирующего стоматита / С.Л. Блашкова, Ю.В. Фазылова, М.А. Ушакова // Пародонтология. – 2018. – Т. 24, № 4. – С. 77-80.
4. Гажва, С.И. Взаимосвязь структурных изменений полости рта с диффузными поражениями печени / С.И. Гажва, Н.С. Касумов // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2016. – Т. 18, №2. – С. 99-101.
5. Гажва, С.И. Повышение эффективности ранней диагностики заболеваний слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Н.А. Котунова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 110.
6. Клинико-ориентированные технологии для ранней визуализации патологических состояний слизистой оболочки рта / С.И. Гажва, Т.П. Горячева, И.П. Горячева, Ю.В. Гажва. – Н. Новгород. – 2019. – 68с.
7. Поражения слизистой оболочки рта при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: учебное пособие / Л.П. Герасимова, Ф.Ю. Даурова, И.Н. Усманова [и др.]. – М. – 2017. – 232 с.
8. Рецидивирующие и рубцующиеся афты при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / К.Г. Караков, Т.Н. Власова, С.В. Сирак [и др.] // Научное обозрение. Реферативный журнал. – 2016. – №5. – С. 19-20.
9. Рецидивирующий афтозный стоматит: частота, фоновые заболевания, иммунные расстройства / Т.Л. Рединова, В.Н. Тимофеева, Н.Р. Дмитракова [и др.] // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2019. – №2. – С. 41-43.
10. Робакидзе, Н.С. Анализ течения рецидивирующего афтозного стоматита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / Н.С. Робакидзе, А.Ю. Барановский // Институт стоматологии. – 2016. – №1. – С. 58-59.
11. Робакидзе, Н.С. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.С. Робакидзе, О.Б. Щукина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – №29 (4). – С. 15-21.
12. Саакян Б.С. Острый и хронический рецидивирующий афтозный стоматит / Б.С. Саакян, С.С. Саакян // Авиценна. – 2017. – №14. – С. 18-23.

13. Стоматологическое здоровье и полиморбидность: анализ современных подходов к лечению стоматологических заболеваний / Л.Ю. Орехова, В.Г. Атрушкевич, Д.В. Михальченко [и др.] // Пародонтология. – 2017. – Т.22, №3. – С. 15-17.
14. Analysis of oral mucosa erosive-ulcerative lesions by reflectance confocal microscopy / A. Romano et al. // Journal of biological regulators and homeostatic agents. – 2019. – № 33 (3 Suppl. 1). – P. 11-17.
15. Recurrent aphthous stomatitis. / Cui R.Z., Bruce A.J., Rogers R.S. // Clin Dermatol. – 2016;34:475–481.
16. Recurrent aphthous stomatitis: A Review / N.R. Edgar, D. Saleh, R.A. Miller // The Journal of clinical and aesthetic dermatology. – 2019. – № 10 (3). – P. 26-36.
17. Evaluation of salivary tumour necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis / S. Hegde et al. // European oral research. – 2018. – № 52 (3). – P. 157-161.
18. Giannetti L. Recurrent aphthous stomatitis / L. Giannetti, D.D.A. Murri, M.L. Lo // Minerva stomatologica. – 2018. – № 67 (3). – P. 125-128.
19. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis / C. Rivera // Biomedical reports. – 2019. – № 11 (2). – P. 47-50.

REFERENCES

1. Aksamit L. A., Tsvetkova A. A. Diseases of the oral mucosa. Connection with general pathology. Diagnostics. Treatment /M.: MEDpress-inform, 2016; 288. (In Russ).
2. Anisimova I. V., Nagaeva M.O. Analysis of the structure of diseases of the oral mucosa and the red border of the lips according to patients' appeals to the State Clinical Hospital No. 1. Omsk. Innovative technologies in dentistry. / M., 2017; 51-54. (In Russ).
3. Blashkova S.L., Fazylova Yu.V., Ushakova M.A. Modern aspects of local pathogenetic therapy of chronic recurrent stomatitis. Parodontologiya. 2018; 24(4): 77-80. (In Russ).
4. Gazhva S.I., Kasumov N.S. Correlation of structural changes in oral lesions with diffuse liver. Medical and pharmaceutical journal "Pulse". 2016; 18(2): 99-101. (In Russ).
5. Gazhva S.I., Kotunova N.A. Improving the effectiveness of early diagnosis of diseases of the oral mucosa. Modern problems of science and education. 2017;(5): 110. (In Russ).
6. Gazhva S. I., Goryacheva T. P., Goryacheva I. P., Gazhva Yu. V. Clinical-oriented technologies for early visualization of pathological conditions of the oral mucosa /N. Novgorod, 2019. (In Russ).
7. Gerasimova L. P., Daurova F. Yu., Usmanova I. N. Lesions of the oral mucosa in diseases of the gastrointestinal tract: a textbook/ M., 2017: 232. (In Russ).
8. Karakov K. G., Vlasova T. N., Sirak S. V. Recurrent and scarring aphthae in diseases of the gastrointestinal tract. Scientific review. Abstract journal. 2016; (5): 19-20. (In Russ).
9. Redinova T. L., Timofeeva V. N., Dmitrakova N. R. Recurrent aphthous stomatitis: frequency, background diseases, immune disorders. Health, demography, ecology of the Finno-Ugric peoples. 2019; (2): 41-43. (In Russ).
10. Robakidze N. S., Baranovsky A. Yu. Analysis of the course of recurrent aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel diseases. Institute of Dentistry. 2016; (1): 58-59. (In Russ).
11. Robakidze, N. S., Shchukina O. B. Pathogenetic aspects of oral cavity lesions in inflammatory bowel diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019; 29(4): 15-21. (In Russ.).
12. Orekhova L. Yu., Atrushkevich V. G., Mikhailchenko D. V. Dental health and polymorbidity: an analysis of modern approaches to the treatment of dental diseases. Periodontology. 2017; 22 (3): 15-17. (In Russ.).
13. Sahakyan B. S., Sahakyan S. S. Acute and chronic recurrent aphthous stomatitis. Avicenna. 2017; (14): 18-23. (In Russ.).
14. Romano A. Analysis of oral mucosa erosive-ulcerative lesions by reflectance confocal microscopy. Journal of biological regulators and homeostatic agents. 2019; 33 (3 Suppl. 1):11-17.
15. Cui R.Z., Bruce A.J., Rogers R.S. Recurrent aphthous stomatitis. Clin Dermatol. 2016; 34: 475–481(In Russ.).
16. Edgar N.R., Saleh D., Miller R.A. Recurrent aphthous stomatitis: A Review. The Journal of clinical and aesthetic dermatology. 2019; 10 (3): 26-36.
17. Hegde S. Evaluation of salivary tumour necrosis factor-alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. European oral research. 2018;52 (3): 157-161.
18. Giannetti L., Murri D.A., Lo M.L. Recurrent aphthous stomatitis. Minerva stomatologica. 2018; 67 (3): 125-128.
19. Rivera C. Essentials of recurrent aphthous stomatitis. Biomedical reports. 2019; 11 (2): 47-50.

УДК 615.213:616-035

© Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова, 2021

Р.М. Шаймарданова¹, Р.Г. Гамирова^{2,3}

СРАВНИТЕЛЬНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

¹ГАОУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера», г. Казань

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

³КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Казань

Цель: проанализировать частоту нежелательных лекарственных реакций различных противоэpileптических средств (ПЭС) в зависимости от поражения определенной системы органов у взрослых и детей с эпилепсией.

Материал и методы. Проанализировано лечение 428 пациентов с эпилепсией.

Результаты и выводы. Из 359 нежелательных лекарственных реакций с поражением нервной системы, зафиксированных в нашем исследовании при применении всех противоэpileптических средств, 28,0% побочных эффектов было связано с поражением желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), 21,0% гепатобилиарной системы и 20,0% – с нарушением обмена веществ. Поражение ЦНС чаще были у пациентов при приеме карбамазепина (45%) и окскарбазепина (44%). Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), связанные с нарушением желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы чаще встречались при приеме леветиретама (29,4%), карбамазепина (28,9%) и окскарбазепина (22,2%). Нарушения обмена веществ чаще выявлялись при приеме топирамата (34,8%). Побочные эффекты с нарушением системы крови часто были связаны с приемом леветиретама (17,6%), вальпроатов (16,3%) и карбамазепина (11,8%). Наиболее часто вызывались аллергические реакции с приемом ламотриджина (23%) и этосуксимид (33%). Данное исследование показало, что пациенты, принимающие ПЭС нуждаются в регулярном динамическом наблюдении (контроль за показателями крови, УЗИ внутренних органов, осмотр психолога и психотерапевта).

Ключевые слова: эпилепсия, противоэpileптические средства, побочные эффекты, нежелательные лекарственные реакции, фармакоэпидемиологический анализ.

R.M. Shajmardanova, R.G. Gamirova
COMPARATIVE SAFETY OF THE OF ANTIEPILEPTIC DRUGS

Purpose – to analyze the frequency of adverse drug reactions of various antiepileptic drugs (AEDs) depending on the lesion of a certain organ system in adults and children with epilepsy.

Material and methods. Treatment of 428 patients with epilepsy was analyzed.

Results and conclusions. Out of 359 adverse drug reactions with the nervous system damage recorded in our study with the use of all antiepileptic drugs, 28.0% of side effects were associated with the gastrointestinal tract (GIT) damage, 21.0% of the hepatobiliary system damage and 20.0% - with metabolic disorders. CNS damage was more common in patients taking carbamazepine (45%) and oxcarbazepine (44%). Adverse drug reactions (ADRs) associated with disorders of the gastrointestinal tract and hepatobiliary system were more common when taking levetiracetam (29.4%), carbamazepine (28.9%) and oxcarbazepine (22.2%). Metabolic disorders were more often detected when taking topiramate (34.8%). Side effects with impaired blood system were often associated with taking levetiracetam (17.6%), valproate (16.3%) and carbamazepine (11.8%). The most frequently caused allergic reactions were lamotrigine (23%) and ethosuximide (33%). This study showed that patients taking AEDs require regular follow-up monitoring (monitoring of blood counts, ultrasound of internal organs, examination by a psychologist and psychotherapist).

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, side effects, adverse drug reactions, pharmacoepidemiological analysis.

Фармакоэпидемиология является научной основой исследования сравнительной эффективности и безопасности лекарственных средств [1]. Согласно международным исследованиям к моменту выхода лекарственного средства в медицинскую практику удается установить не более половины его нежелательных реакций [2]. Как и все лекарственные средства противэпилептические средства не лишены побочных эффектов, и в настоящее время частота НЛР при противэпилептической терапии по данным разных авторов достигает 80% [3]. Хотя первоначальный выбор противэпилептического средства (ПЭС) в первую очередь определяется его эффективностью при конкретном типе приступа или синдроме эпилепсии [4]. Длительное использование лекарства зависит не только от его способности контролировать приступы (эффективность), а также от его профиля неблагоприятного воздействия (переносимость). Переносимость лекарственных средств является важным фактором в приверженности к лечению [5]. Наличие побочных эффектов может привести к нерегулярному приему препарата или к раннему прекращению лечения (на них приходится почти 25% от общих случаев прекращения лечения) и это в свою очередь оказывает влияние на качество жизни пациентов. Кроме того, побочные эффекты являются одной из наиболее распространенных причин отсутствия успеха в лечении эпилепсии [6]. Тщательное рассмотрение врачами вопросов безопасности при выборе наиболее подходящей терапии у отдельного пациента имеет решающее значение для оптимального результата лечения [7]. Актуальным представляется выявление частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при приеме ПЭС в зависимости от поражения определенных систем органов.

Материал и методы

Настоящая работа по дизайну представляет собой ретроспективное обсервационное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование, которое проводилось на базе ка-

бинета по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний в ГАУЗ «ДГБ № 8» г. Казани. Объектом исследования являлись медицинские карты амбулаторного больного «форма 112у» и карты пациентов эпилептологического центра детей и взрослых, получавших амбулаторное лечение по поводу эпилепсии с диагнозами генерализованные генетические эпилепсии и фокальные эпилепсии за период 2019-2020 гг. Критерии включения пациентов в исследование: 1) подтвержденный согласно критериям ИЛАЕ диагноз эпилепсии, 2) монотерапия различными противэпилептическими средствами. Статистические функции реализованы при помощи пакета программ статистического модуля программы Excel пакета MS Office 2017. При статистической обработке результатов достоверными считали различия при $p < 0,05$. Показатели относительных рисков (ОР) и их 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с использованием программы RevMan 5.3.

Результаты и обсуждение

Анализ безопасности противэпилептических средств в нашем исследовании был проведен у 428 пациентов с генерализованными генетическими и фокальными формами эпилепсии. Все пациенты, включение в это исследование, получали различные ПЭС (вальпроаты, карбамазепин, топирамат, окскарбазепин, леветирacetам, ламотриджин, этосуксимид) в монотерапии. Из 428 пациентов 70,3% пациентов были в возрасте до 18 лет и 29,7% старше 18 лет. Подробная характеристика всех пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всего было зарегистрировано 359 нежелательных лекарственных реакций у 223 (52,1%) пациентов обратившихся по поводу побочных эффектов. Из них НЛР были у 38,6% мужчин и у 61,4% женщин. Сравнительный анализ частоты НЛР в зависимости от возраста при приеме всех изучаемых ПЭС показал, что частота НЛР в группах пациентов до 18 лет и старше 18 лет приблизительно одинаковая ($p=0,41$).

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Пациенты	Признак					
	все n/N (%)	средний воз- раст, лет M (SD)	до 18 лет n/N (%)	средний воз- раст, лет M (SD)	старше 18 лет n/N (%)	средний воз- раст, лет M (SD)
Мужчины	195/428 (46%)	12,7 (8,6)	153/428 (36%)	9,7 (4,7)	40/428 (9%)	24,6 (10,1)
Женщины	233/428 (54%)	14,7 (8,9)	148/428 (35%)	9,9 (4,5)	87/428 (20%)	23,1 (8,4)
Всего...	428 (100%)	13,8 (8,8)	301/428 (70%)	9,8 (4,6)	127/428 (30%)	23,5 (9,0)

Примечание. M – среднее значение; SD – стандартное отклонение; N – общее количество пациентов, принявших участие в исследовании

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с поражением нервной системы, в нашем исследовании встречались в 28% случаев. Из всех исследуемых ПЭС карбамазепин (45,0%) и окскарбазепин (44,0%) чаще всего были связаны с поражением нервной системы. О подобных результатах сообщалось в исследовании Zeng QY. с соавт. (2015) [8]. У пациентов, принимающих исследуемые ПЭС, в 8,0% случаев регистрировались когнитивно-поведенческие нарушения, сонливость в 7,8%, головокружение в 4,0%, двоение в глазах в 3,0% случаев. Сравнительный анализ показал, что карбамазепин и окскарбазепин чаще, чем вальпроевая кислота, вызывали побочные эффекты, связанные с нарушением нервной системы ($p=0,0001$ и $p=0,002$ соответственно).

Побочные эффекты, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы регистрировались в 21,0% случаев. Наиболее часто эти НЛР встречались при приеме леветирацетама (29,4%), карбамазепина (28,9%) и окскарбазепина (22,2%). При лечении вальпроатами в 18,3% случаев, при лечении топираматом в 17,4%

случаев НЛР были связаны с нарушением ЖКТ и гепатобилиарной системы. При приеме этосуксимида и ламотриджина побочных эффектов связанных с нарушением ЖКТ и гепатобилиарной системы не было. Наибольшую долю НЛР, связанных с поражением ЖКТ и гепатобилиарной системы, занимает повышение уровня аминотрансфераз (14,5%). При сравнительном анализе между различными ПЭС методом расчета отношения рисков (табл. 2) было выявлено, что карбамазепин (23,5%) значительно чаще вызывает повышение уровня аминотрансфераз, чем вальпроаты (11,4%), ($p=0,02$). Также обнаружена более высокая частота повышения уровня аминотрансфераз при приеме карбамазепина (23,5%) по сравнению с топираматом (8,9%) и леветирацетамом (9,3%), ($p=0,03$ и $p=0,02$ соответственно) (табл. 2).

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с нарушением обмена веществ, встречались у 20,0% пациентов. Наиболее часто НЛР, связанные с нарушением обмена веществ, выявлялись при приеме топирамата (34,8%), окскарбазепина (22,5%) и вальпроевой кислоты (22,0%).

Таблица 2

Сравнительный анализ безопасности монотерапии различными ПЭС при поражении желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы

Сравниваемые ПЭС	n/N	Показатель ОР, ДИ	p
Повышение уровня аминотрансфераз			
вальпроаты и карбамазепин	21/184 (11,4%) 16/68 (23,5%)	0,49 [0,27, 0,87]	0,02
вальпроаты и топирамат	21/184 (11,4%) 6/67 (8,9%)	1,27 [0,54, 3,02]	0,58
вальпроаты и леветирацетам	21/184 (11,4%) 5/54 (9,3%)	1,23 [0,49, 3,11]	0,66
вальпроаты и окскарбазепин	21/184 (11,4%) 4/39 (10,3%)	1,11 [0,40, 3,06]	0,84
карбамазепин и топирамат	16/68 (23,5%) 6/67 (8,9%)	2,63 [1,09, 6,31]	0,03
карбамазепин и леветирацетам	16/68 (23,5%) 5/54 (9,3%)	2,54 [0,99, 6,50]	0,02
карбамазепин и окскарбазепин	16/68 (23,5%) 4/39 (10,3%)	2,29 [0,83, 6,38]	0,11
топирамат и леветирацетам	6/67 (8,9%) 5/54 (9,3%)	0,97 [0,31, 3,00]	0,95
топирамат и окскарбазепин	6/67 (8,9%) 4/39 (10,3%)	1,15 [0,34, 3,81]	0,82
леветирацетам и окскарбазепин	5/54 (9,3%) 4/39 (10,3%)	0,87 [0,26, 2,90]	0,87

Примечание. N – общее число НЛР при применении конкретного ПЭС; n – число НЛР, связанное с поражением ЦНС; ПЭС – противосудорожное средство; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Реже такого рода побочные эффекты регистрировались при приеме ламотриджина –

16,6% и карбамазепина – 10,5%. При приеме леветирацетама 5,9% НЛР были связаны с

нарушением обмена веществ. Наиболее значимыми НЛР, связанными с нарушением обмена веществ, были прибавка в весе – 9%, снижение аппетита – 6%. Было выявлено, что топирамат значительно чаще, чем вальпроаты, вызывал снижение аппетита ($p=0,04$) и снижение массы тела ($p=0,009$) (табл. 3). В исследовании Park КМ. с соавт. (2013) выявлено,

что топирамат также чаще в сравнении с вальпроевой кислотой приводил к снижению аппетита и анорексии [9]. При анализе методом расчета отношения рисков было обнаружено, что лечение вальпроатами и топирама- том чаще вызывает нарушение обмена веществ по сравнению с карбамазепином ($p=0,04$ и $p=0,002$ соответственно) (табл. 3).

Таблица 3

Сравнительный анализ безопасности монотерапии различными ПЭС при нарушении обмена веществ			
Сравниваемые ПЭС	n/N	Показатель ОР, ДИ	p
Нарушение обмена веществ			
вальпроаты и карбамазепин	41/186 (22,0%) 8/76 (10,5%)	2,09 [1,03, 4,26]	0,04
карбамазепин и топирамат	8/76 (10,5%) 16/46 (34,8%)	0,30 [0,14, 0,65]	0,002
Снижение аппетита			
вальпроаты топирамат	8/184 (4,3%) 8/67 (11,9%)	0,36 [0,14, 0,93]	0,04
Снижение массы тела			
вальпроаты топирамат	1/184 (0,5%) 6/67 (8,9%)	0,06 [0,01, 0,49]	0,009

Примечание. N – общее число НЛР при применении конкретного ПЭС; n – число НЛР, связанное с поражением ЦНС; ПЭС – противосудопилептическое средство; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

С поражением системы крови было связано 13% НЛР. Наиболее часто такие побочные эффекты были связаны с приемом левитирацетама (17,6%), вальпроатов (16,3%) и карбамазепина (11,8%). Значительно реже они встречались при лечении топираматом (4,3%) и окскарбазепином (3,7%). Чаще всего из всех НЛР, связанных с поражением крови, встречалась тромбоцитопения – 10%. При сравнительном анализе обнаружена достоверно большая частота выявления тромбоцитопении при лечении вальпроатами (14,7%) по сравнению с топираматом (1,5%), ($p=0,02$).

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с нарушением мочевыводящей системы, были зафиксированы у 1,9% пациентов. Нарушения мочевыводящей системы вызывали только топирамат (4,3%) и вальпроаты (2,7%).

Нежелательные лекарственные реакции, связанные с поражением других систем, были зафиксированы в 17,0% случаев. Выпадение волос было связано только с приемом вальпроатов (14%), дисменорея была зафиксирована при приеме вальпроатов (5%) и топирамата (2%). Аллергические реакции встречались в 5% случаев. Все аллергические кожные реакции, выявленные в нашем исследовании, были с доброкачественной сыпью или крапивницей (100%). Наиболее часто вызывали аллергические реакции препараты: этосуксимид (33%), ламотриджин (23%), окскарбазепин (7,7%), левитирацетам (5,6%) и карбамазепин (4,4%). Реже кожные реакции были выявлены при приеме вальпроатов (2,2%) и топирамата (1,5%). Аналогичные результаты были получены в исследовании Wang XQ с

соавт. (2012) [10]. При анализе, выполненном методом расчета отношения рисков было обнаружено, что ламотриджин (23%) и этосуксимид (33%) намного чаще вызывают аллергические реакции по сравнению с вальпроатами (2,2%) ($p=0,0008$ и $p=0,004$ соответственно). Карбамазепин (4,4%) реже был причиной аллергии, чем ламотриджин (23,1%), ($p=0,03$). Также при приеме топирамата (1,5%) значительно реже фиксировались аллергические реакции по сравнению с ламотриджином (23,1%) и этосуксимидом (33,3%), ($p=0,01$ и $p=0,02$ соответственно).

Заключение

На большом фактическом материале была изучена частота возникновения нежелательных лекарственных реакций от различных ПЭС в зависимости от поражения определенной системы органов. Результаты проведенного исследования показали, что при использовании ПЭС у более половины (52%) пациентов регистрируются НЛР. В исследовании Namazi S. с соавт. (2011) частота НЛР у пациентов при лечении ПЭС составила 91%. [11]. Напротив, перекрестное исследование в Индии показало, что только у 10,2% пациентов с эпилепсией зафиксированы НЛР [12]. В структуре НЛР наиболее частыми были побочные эффекты со стороны центральной нервной системы – 28%, желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы – 21%, связанные с нарушением обмена веществ – 20%. О подобных результатах сообщалось в исследовании Canevini M.P. с соавт. (2010) [13]. Было выявлено, что карбамазепин ($p=0,0001$) и окскарбазепин ($p=0,002$) чаще, чем вальпроевая кис-

лота, вызывали побочные эффекты, связанные с нарушением нервной системы. В исследовании Zeng QY. с соавт. (2015) наиболее часто НЛР, связанные с поражением нервной системы, были при приеме топирамата (67%), карбамазепина (51%) и окскарбазепина (46%) [12]. Нам удалось выявить более частую встречаемость повышения уровня аминотрансфераз при применении карбамазепина по сравнению с вальпроевой кислотой ($p=0,02$), топираматом ($p=0,03$) и левитирацетамом ($p=0,02$). Установлено, что топирамат значительно чаще, чем вальпроаты, вызывает снижение аппетита ($p=0,04$) и снижение массы тела ($p=0,009$). Полученные результаты перекликаются с данными исследования Park KM. с соавт. (2013) [13]. Также в нашем исследовании выявлена более высокая частота тромбоцитопении при применении вальпрое-

вой кислоты по сравнению с топираматом ($p=0,02$). Аналогичные результаты представлены в исследованиях Zeng QY. с соавт. (2015) как в отношении НЛР, связанных с поражением гепатобилиарной системы, так и в отношении побочных эффектов, связанных с поражением крови [8]. В связи с полученными результатами следует отметить, что пациентам при лечении противоэpileптическими средствами, особенно при применении карбамазепина, окскарбазепина, вальпроатов и топирамата, крайне необходимы регулярные проведения УЗИ внутренних органов, консультации психологов, психотерапевтов, а также оценка гематологического профиля.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и иной финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Сведения об авторах статьи:

Шаймарданова Роза Мударисовна – врач-невролог ГАУЗ «Детская городская больница № 8 им. А.Ю. Ратнера». Адрес: 420061, г. Казань, ул. Бари Галеева, 11. E-mail: roza.shaimardanova@mail.ru. ORCID: 0000-0001-6287-8896.

Гамирова Римма Габдулбаровна – к.м.н., доцент кафедры фундаментальных основ клинической медицины, ст. научн. сотр. НИЛ «Клиническая лингвистика» КФУ. Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18; доцент кафедры детской неврологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Адрес: 420012, г. Казань, ул. Муштары, 11. E-mail: r-gamirov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8582-592X.

ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). Pharmacoepidemiology and drug safety. - 2016. - Vol. 25. - P. 2-10. DOI: 10.1002/pds.3891.
- Роль и практика фармаконадзора в российском здравоохранении / М.А. Мурашко [и др.] // Вестник Росздравнадзора. - 2014. - № 3. - С. 54-61.
- Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drug / B. Gómez-Arias [et al.] // Seizure. - 2012. Vol. 21, № 8. - P. 588-594.
- Perucca, E. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tomson // Lancet Neurol. - 2011. - Vol. 10, № 5. - P. 446-56.
- Bautista, RE. Effects of antiepileptic drug characteristics on medication adherence / RE Bautista, V. Rundle-Gonzalez // Epilepsy Behav. - 2012. - Vol. 23, № 4. - P. 437-41.
- Mevaag, M. Discrepancies between physicians prescriptions and patients' use of antiepileptic drugs / M. Mevaag, O. Henning, A. Baftiu // Acta Neurol Scand. - 2017. - 135. - P. 80-87.
- Baftiu, A. Safety aspects of antiepileptic drugs-a population-based study of adverse effects relative to changes in utilization / A. Baftiu, M. Lima, K. // Svendsen Eur J Clin Pharmacol. - 2019. - Vol. 75, № 8. - P. 1153-1160. - doi: 10.1007/s00228-019-02678-1.
- Comparative Long-Term Effectiveness of a Monotherapy with Five Antiepileptic Drugs for Focal Epilepsy in Adult Patients: A Prospective Cohort Study / QY. Zeng [et al.] // PLoS One. - 2015. - Vol. 10, № 7: doi: 10.1371/journal.pone.0131566.
- A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy / KM. Park [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. - 2013. - Vol. 20. - P. 1079-82.
- Wang, XQ. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy / XQ. Wang, S. Lang, XB. Shi // Clin Neurol Neurosurg. - 2012. - P. 862. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.019.
- Namazi, S. Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs in Epileptic Outpatients: A Cross-Sectional Study in Iran / S. Namazi, A. Borhani-Haghighi, I. Karimzadeh // Clinical Neuropharmacology. - 2011. - Vol. 34, N 2. - P. 79-83.
- Pattern of adverse drug reactions to anti-epileptic drugs: a cross-sectional one-year survey at a tertiary care hospital / B.S. Roopa [et al.] // Pharmacopidem. Drug Safe. - 2008. - Vol. 17, N 8. - P. 807-812.
- Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy: Adverse Effects and Drug Load / M.P. Canevini [et al.] // Epilepsia. - 2010. - Vol. 51, N 5. - P. 797-804. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x

REFERENCES

- Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). Pharmacoepidemiology and drug safety. - 2016. - Vol. 25. - P.2-10. DOI: 10.1002/pds.3891.
- Murashko MA, Parhomenko DV, Aseckaya IL. Rol' i praktika farmakonadzora v rossijskom zdavoohranenii [The role and practice of pharmacovigilance in Russian healthcare]. Vestnik Roszdravnadzora [Bulletin of Roszdravnadzor]. 2014; 3: 54-61. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.12.009. (In Russ.).
- Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drug / B. Gómez-Arias [et al.] // Seizure. - 2012. Vol. 21, № 8. - P. 588-594.
- Perucca, E. The pharmacological treatment of epilepsy in adults / E. Perucca, T. Tomson // Lancet Neurol. - 2011. - Vol. 10, № 5. - P. 446-56.
- Bautista, RE. Effects of antiepileptic drug characteristics on medication adherence / RE Bautista, V. Rundle-Gonzalez // Epilepsy Behav. - 2012. - Vol. 23, № 4. - P. 437-41.
- Mevaag, M. Discrepancies between physicians prescriptions and patients' use of antiepileptic drugs / M. Mevaag, O. Henning, A. Baftiu // Acta Neurol Scand. - 2017. - 135. - P. 80-87.

7. Baftiu, A. Safety aspects of antiepileptic drugs—a population-based study of adverse effects relative to changes in utilization / A. Baftiu, M. Lima, K. // Svendsen Eur J Clin Pharmacol. – 2019. – Vol. 75, № 8. – P. 1153–1160. - doi: 10.1007/s00228-019-02678-1.
8. Comparative Long-Term Effectiveness of a Monotherapy with Five Antiepileptic Drugs for Focal Epilepsy in Adult Patients: A Prospective Cohort Study / QY. Zeng [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7: doi: 10.1371/journal.pone.0131566.
9. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy / KM. Park [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2013. – Vol. 20. – P. 1079–82.
10. Wang, XQ. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy / XQ. Wang, S. Lang, XB. Shi // Clin Neurol Neurosurg. – 2012. – P. 862. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.019.
11. Namazi, S. Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs in Epileptic Outpatients: A Cross-Sectional Study in Iran / S. Namazi, A. Borhani-Haghighi, I. Karimzadeh // Clinical Neuropharmacology. – 2011. – Vol. 34, N 2. – P. 79–83.
12. Pattern of adverse drug reactions to anti-epileptic drugs: a cross-sectional one-year survey at a tertiary care hospital / B.S. Roopa [et al.] // Pharmacoepidem. Drug Safe. – 2008. – Vol. 17, N 8. – P. 807–812.
13. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy: Adverse Effects and Drug Load / M.P. Canevini [et al.] // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 797–804. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x

УДК 616.99-002:595.421
© Коллектив авторов, 2021

Р.Т. Мурзабаева¹, Л.Д. Шарифуллина², Н.А. Абрашина¹, А.Х. Лукманова³
**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТЕМНОЙ
И БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая инфекционная больница» филиал, г. Стерлитамак

³ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая инфекционная больница», г. Уфа

В клинической практике регистрируются 2 клинические формы иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), протекающие с эритемой и без данного синдрома, при которых возникают трудности в диагностике, оценке тяжести и прогноза заболевания.

Цель работы – изучить клинические особенности и патогенетическое значение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии эритемной и безэритемной форм ИКБ.

Результаты. Для безэритемного варианта ИКБ в отличие от эритемного наиболее характерны синдром интоксикации и вовлечение в патологический процесс суставов, органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем. В сравниваемых группах выявлены однонаправленные изменения в цитокиновом профиле крови: достоверно высокие уровни провоспалительных цитокинов в периоде разгара заболевания и значительное снижение их уровня до нормализации в периоде выздоровления, а пик продукции противовоспалительных и провоспалительного (IFN- γ) цитокинов наступает в стадию уменьшения проявлений болезни, восстановление до значений нормы к 3–6 месяцу диспансерного наблюдения. Выявленные взаимосвязи между значениями медиаторов воспаления и клиническими симптомами свидетельствуют о зависимости характера течения болезни от интенсивности системного воспалительного синдрома.

Выводы. Динамика продукции цитокинов при ИКБ свидетельствует о раннем формировании Th1- и постепенном -Th2 типов ответа иммунной системы. При безэритемном варианте заболевания уровень исследуемых цитокинов существенно выше, это проявляется более тяжелым течением болезни и полиорганными поражениями.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, клинические формы, цитокины, типы иммунного ответа.

R.T. Murzabaeva, L.D. Sharifullina, N.A. Abrashina, A.H. Lukmanova
**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHEMA
AND NON-ERYTHEMA FORMS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS**

2 clinical forms of ixodic tick-borne borreliosis are recorded occurring with and without erythema in which difficulties arise in the diagnosis, assessment of the severity and prognosis of the disease.

The purpose of the work is to study the clinical features and pathogenetic significance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of erythematous and non-erythematous forms of ixodic tick-borne borreliosis.

Results. In contrast to erythema, the syndrome of intoxication and involvement of joints, respiratory organs, cardiovascular and nervous systems in the pathological process are most characteristic for the non-erythema variant of ixodic tick-borne borreliosis. In the compared groups, unidirectional changes in the blood cytokine profile were revealed: reliably high levels of proinflammatory cytokines during the peak period and a significant decrease in their level to normalization during the recovery period, and the peak in the production of anti-inflammatory and proinflammatory (IFN- γ) cytokines occurs at the stage of reducing of the disease manifestations and recovery to normal values by 3–6 months of dispensary observation. The revealed relationships between the values of inflammatory mediators and clinical symptoms indicate the dependence of the nature of the disease course on the intensity of the systemic inflammatory syndrome.

Conclusions. The dynamics of cytokine production in ixodic tick-borne borreliosis indicates the early formation of Th1 and gradual Th2 types of immune response. In the non-erythema variant of the disease, the level of the studied cytokines is significantly higher which is manifested by a more severe course of the disease and multiple organ lesions.

Key words: tick-borne borreliosis, clinical forms, cytokines, types of immune response.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) относится к инфекциям с природной очаговостью и широкой распространенностью [1–5].

В настоящее время ИКБ регистрируется в 73 регионах РФ, за 2010–2016 гг. ежегодно выявляется от 5,7 до 9,9 тыс. случаев. Особенности

безэритемного варианта ИКБ, составляющего 10-20% случаев болезни, определяются ранним проникновением боррелий в кровь и распространением по органам и тканям [6]. Благодаря значительному содержанию в клеточной стенке липопroteидов (до 8%), являющихся адгезинами, *Borrelia* spp. отличается тропностью к эндотелиальным клеткам [7], а также наличием DbpA и DbpB, которые взаимодействуют с белковым компонентом протеогликана и повышают способность боррелий колонизировать эпителиальные покровы [8]. Установлено, что белок P66 из группы адгезинов боррелий определяет воздействие возбудителя на мембраны тромбоцитов, эндотелиоцитов, лимфоцитов и его тканевое рассеивание [9]. Рядом исследователей выяснено патогенетическое значение нарушения взаимодействия между Th1- и Th2- типами ответной реакции системы иммунитета при инфекционных заболеваниях, которое регулируется колебаниями продукции медиаторов воспаления [5,10,11]. При недостаточной информативности серологической диагностики ИКБ ввиду слабой иммуногенности боррелий возрастает значение клинико-лабораторных данных для своевременной диагностики и терапии заболевания.

Вышеизложенное определяет актуальность изучения особенностей клинических проявлений, цитокинового статуса и корреляций между ними при двух клинических вариантах ИКБ для диагностики, оценки степени тяжести и прогноза болезни.

Цель работы – изучить клинические особенности и патогенетическое значение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии эритемной и безэритемной форм иксодового клещевого боррелиоза.

Материал и методы

Нами проводилась сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений болезни у 56 больных (75,7%) с эритемной и у 18 (24,3%) – с безэритемной формой ИКБ среднетяжелого течения. Пациенты госпитализировались в инфекционные стационары гг. Уфы и Нефтекамска и Янаульской ЦРБ Республики Башкортостан. Условия включения в исследование: наличие у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ интоксикационно-воспалительного синдрома, суммарных и специфических иммуноглобулинов к боррелиям, зарегистрированных в ИФА иммунном блоттинге и информированное согласие пациента. Критериями исключения явились: хроническая патология органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и почек в стадии обостре-

ния, наличие специфических антител к возбудителям клещевого энцефалита, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека. Также исследуемым пациентам были сделаны общий анализ крови, функциональные печеночные пробы (билирубин, АЛТ, АСТ), УЗИ органов брюшной полости (ОБП), электрокардиография (ЭКГ). Диагноз ИКБ подтверждался выявлением в сыворотке крови специфических иммуноглобулинов классов IgM и IgG к комплексу *B. burgdorferi sensu lato* методом ИФА и иммунного блоттинга (Вектор-Бест, Россия). Нами проводилось изучение концентрации сывороточных провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у 38 пациентов с ИКБ и у 30 практически здоровых лиц иммуноферментным методом (ООО «Протеиновый контур», Россия). Забор крови осуществляли по периодам болезни: на 2-5-й дни болезни (период разгара), на 7-11-е сутки (перелом в течение ИКБ), на 14-19-й дни от начала заболевания (перед выпиской из стационара) и через 3 и 6 месяцев после клинического выздоровления. Уровни исследуемых медиаторов воспаления измерялись в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Для статистической обработки результатов применялись методы вариационной статистики, программного пакета Statistica 6. При нормальном распределении данных вариационного ряда (по критерию Шапиро–Вилка) использовалась двухфакторная модель дисперсионного анализа (ДА) по Р. Фишеру, в которой контролируемыми факторами были период и степень тяжести боррелиозной инфекции [12]. Вычислены средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD). При наличии больших колебаний значений признака выбран непараметрический (ранговый) ДА по Фридману. Различия между сравниваемыми группами по периодам болезни определялись по критерию Манна–Уитни (U). Для изучения взаимосвязей использовались ранговая корреляция Спирмена (r) и непараметрический коэффициент гамма (γ).

Результаты и обсуждение

Возраст исследуемых больных ИКБ колебался от 18 до 75 лет (в среднем $47,0 \pm 16,56$ года).

При эритемном варианте ИКБ у 56 (75,7%) пациентов в месте присасывания клеща развивалась эритема в диаметре от 5 до 46 см, у 18 (24,3%) человек – она отсутствовала. В табл. 1 представлена клиническая характеристика сравниваемых групп больных ИКБ.

Таблица 1

Частота клинических симптомов при двух вариантах боррелиозной инфекции			
Клинические симптомы и синдромы	Число больных (кол-во лиц /% от общего числа)		
	эритемная форма, n=56	безэритемная форма, n=18	достоверность различий - p
Повышение температуры тела	38 (67,8%)	18 (100,0%)	<0,0001
Слабость	47 (83,9%)	18 (100,0%)	<0,0001
Ломота в теле	32 (57,1%)	18 (100,0%)	<0,0001
Головная боль	7 (33,3%)	13 (72,3%)	<0,0001
Озноб	33 (58,9%)	14 (77,8%)	<0,0001
Головокружение	0 (0%)	7 (38,9%)	-
Катаральный синдром	4 (7,2%)	10 (55,6%)	<0,0001
Синдром цитолита	2 (3,6%)	4 (22,2%)	<0,0001
Поражения ЦНС	0 (0%)	1 (5,6%)	-
ЭКГ изменения	1 (1,8%)	3 (16,7%)	<0,0001
Артрамиалгический синдром	17 (30,3%)	9 (50%)	<0,01
Лимфаденит	21 (37,5%)	5 (27,7%)	>0,05

В начальном периоде безэритемной формы ИКБ со статистически значимой частотой развивался интоксикационно-воспалительный синдром, который проявлялся лихорадкой (100%, $p<0,0001$), головной болью (72,3%, $p<0,0001$), ломотой в теле (100%, $p<0,0001$) и чаще регистрировались поражения органов и систем (суставов, сердца, печени, ЦНС).

Сравнительный анализ продолжительности основных клинических симптомов при двух клинических вариантах ИКБ выявил значительные различия (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у больных с безэритемным вариантом боррелиозной инфекции лихорадка выше 38°C и субфебрилитет так же как и интоксикационно-воспалительный синдром продолжались значительно дольше, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$ соответственно.

И на фоне выраженных проявлений интоксикационно-воспалительного синдрома чаще развивались нарушения функций органов и систем. Как следует из табл. 1, при безэритемном варианте ИКБ с самого начала болезни в 1,5 раза чаще по сравнению с эритем-

ным регистрировались артралгии в мелких и средних суставах. Патогенетически артралгический синдром при боррелиозе объясняется тропностью боррелий к протеогликану - декорину тканей костно-суставной системы, действием медиаторов воспаления, а также возможностью развития аутоиммунных реакций [13,14]. А регионарный лимфаденит значительно чаще наблюдался у пациентов с эритемной формой заболевания, $p\geq 0,05$.

В 4 (22,2%) случаях при безэритемном варианте ИКБ наблюдалась картина безжелтушного гепатита с повышением уровня аминотрансфераз в 1,5-3 раза (средние показатели АЛТ равнялись $89,6\pm 12,53$ Ед/л, АСТ – $117,5\pm 6,79$ Ед/л) и гепатомегалией (подтверждалось по данным УЗИ ОБП). У одной больной (5,6%) при боррелиозе без эритемы на 10-й день болезни развилась картина серозного менингита, которая характеризовалась сильной головной болью, рвотой, ригидностью мышц затылка, умеренным цитозом с преобладанием лимфоцитов (78%) и появлением белка в ликворе ($1,51$ г/л).

Таблица 2

Продолжительность основных симптомов болезни при двух вариантах течения ИКБ			
Основные клинические симптомы	Продолжительность симптомов болезни, дни		Достоверность различий p
	эритемный вариант n=56	безэритемный вариант n=18	
Длительность лихорадки выше 38°C	$3,68\pm 0,25$	$8,1\pm 1,18$	$p<0,05$
Длительность субфебрилитета	$5,52\pm 0,41$	$7,25\pm 0,67$	$p<0,05$
Длительность интоксикационно-воспалительного синдрома	$5,93\pm 0,22$	$8,39\pm 1,11$	$p<0,01$
Продолжительность периода икубации	$7,47\pm 0,79$	$12,61\pm 2,03$	$p<0,05$

Развитие синдрома менингита при ИКБ обусловлено проникновением в кровь большого количества боррелий с ранней диссеминацией, преодолением ГЭБ и попаданием в головной мозг, а также активацией глиальных клеток, моноцитов, макрофагов, синтезирующих медиаторы воспаления [15].

При изучении ЭКГ у пациентов с безэритемным вариантом инфекции зарегистрирована синусовая тахикардия в одном (5,6%) и замедление внутрисердечной проводимости

в 2-х случаях (11,2%). Лишь у одного больного с эритемой выявлено нарушение реполяризации миокарда. Установлено, что спирохеты могут связываться с протеогликаном миокарда – декорином, а также оказывать непосредственное повреждающее действие на ткань сердца и запускать местный воспалительный процесс [16].

У больных ИКБ обеих групп в общем анализе крови отмечался более выраженный лейкоцитоз, чем у практически здоровых лиц,

$p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно. При безэритемном варианте инфекции средний уровень лейкоцитов оказался существенно выше, $p < 0,05$, а при эритемном в лейкоформуле отмечался высокий моноцитоз, $p < 0,05$.

Представленные данные сравнительного анализа частоты и продолжительности клинических симптомов и лабораторных показателей подтверждают более тяжелое течение безэритемной формы инфекции.

Сопоставление полученных нами результатов по клинико-лабораторной характеристике двух вариантов ИКБ с данными исследователей из других регионов РФ свидетельствует об их отличии по частоте и продолжительности болезни. Так, более выраженные симптомы интоксикации и поражения органов и систем при безэритемном варианте болезни наблюдались в Красноярском, Пермском и Краснодарском краях, в Иркутской и Челябинской областях [1,2,17-19].

Тяжесть течения безэритемной формы ИКБ определяется способностью боррелий взаимодействовать с протеогликаном декорина, что приводит к диссеминации и персистенции возбудителя в тканях с развитием выраженной интоксикации [20,14].

При изучении продукции медиаторов воспаления у исследуемых больных ИКБ отмечались пиковый уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-18) в крови в начальном периоде и постепенное снижение их значений до уровня группы контроля в периоде реконвалесценции или к 3-му месяцу диспансерного наблюдения.

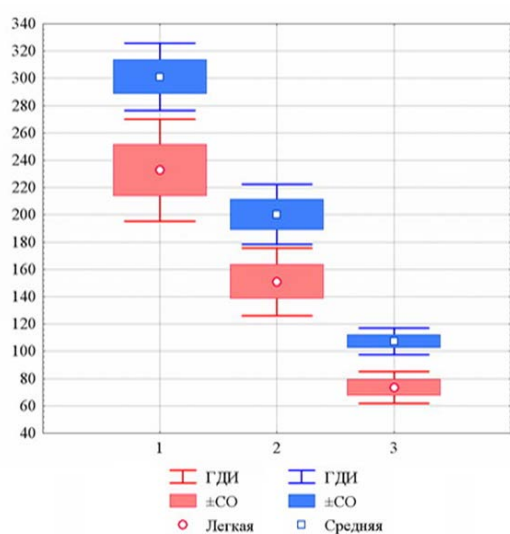


Рис. Изменения содержания цитокина TNF- α в сыворотке крови больных ИКБ. По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни; 2 – период обратного развития симптомов; 3 – период ранней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень TNF- α в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Учитывая однонаправленную динамику концентрации этих двух провоспалительных цитокинов при ИКБ, приводим описание по периодам болезни только одного цитокина – TNF- α (см. рисунок).

Статистический анализ динамики продукции TNF- α показал, что изменения уровня цитокина оказались статистически значимы ($\eta^2=61\%$, $F=106,2$; $p < 0,0001$) зависимыми от фактора периода ИКБ. Влияние степени тяжести болезни оказалось значительно слабее ($\eta^2=7\%$, $F=25,9$; $p < 0,0001$), а влияние сочетанного действия обоих факторов незначимым ($F=1,0$; $p > 0,36$). Полученные данные свидетельствуют, что изменения содержания TNF- α по периодам заболевания были значимыми, однонаправленными с достоверной разницей уровней этого цитокина при легкой и среднетяжелой форме ИКБ. В разгар болезни продукция TNF- α максимальна. При легкой форме ИКБ уровень TNF- α достигли $232,7 \pm 19,0$ пг/мл, а при среднетяжелой – $301,1 \pm 12,5$ пг/мл. В периоде уменьшения симптомов заболевания в сравниваемых группах концентрация TNF- α снизилась в 1,5 раза, а в стадии выздоровления – в 3 раза, составляя $73,5 \pm 5,98$ пг/мл при легкой и $107,3 \pm 4,98$ пг/мл при среднетяжелой форме боррелиозной инфекции.

Нами впервые исследовались особенности продукции IL-18 у больных с ИКБ в зависимости от клинической формы и степени тяжести болезни. В период разгара отмечалась максимальная концентрация цитокина в крови, при этом у пациентов со средней степенью тяжести болезни его уровень превышал значений группы контроля в 3,7 раза, с легкой – в 2,5 раза. Концентрация IL-18 постепенно снижалась и в период выздоровления оказалась в 2 раза ниже исходного показателя. По истечении 6 месяцев катamnестического изучения уровень IL-18 достиг значений группы контроля. При безэритемном варианте боррелиозной инфекции отмечалась максимально активная продукция IL-18 в остром периоде болезни. При этом пиковый уровень продукции цитокина выявлен в период разгара болезни с последующим постепенным снижением его концентрации до значений группы контроля в период выздоровления.

Далее определялась концентрация IFN- γ в сыворотке крови с учетом клинического варианта ИКБ, выявлены однонаправленные изменения в значениях по периодам болезни.

Динамика уровня IFN- γ в крови при эритемной форме боррелиозной инфекции имела двухфазный характер. В начальном периоде регистрировалось умеренное повышение

ние синтеза IFN- γ , в стадии снижения проявлений болезни отмечался пиковый уровень концентрации данного медиатора воспаления, в последующем – двукратное снижение в стадии выздоровления. Только к 3-му месяцу диспансеризации показатели IFN- γ снизились до значений нормальной вариации.

При безэритемном варианте ИКБ также наблюдались двухфазовые колебания уровня IFN- γ . В разгар болезни отмечался незначительный подъем продукции цитокина ($4,3 \pm 2,2$ пг/мл), в стадии уменьшения симптомов она достигла своего пика ($8,2 \pm 3,9$ пг/мл), затем снижалась до $2,7 \pm 1,9$ пг/мл к моменту выписки из стационара. Выявленная динамика уровня IFN- γ достаточно тесно связана с этапами наблюдения – $\eta^2=41\%$, $F=17,8$, $p<0,0001$. Ранговый дисперсионный анализ по Фридману также показал, что наблюдаемые тенденции оказались статистически значимыми ($\chi^2=29,6$, $p<0,0001$). Установлено, что IL-18 индуцирует продукцию IFN- γ , хотя взаимосвязей между этими цитокинами выявить не удалось.

Таким образом, наблюдается усиленная продукция TNF- α и IL-18 в разгар ИКБ со снижением их концентрации в динамике болезни, достижение пикового уровня синтеза IFN- γ в период спада проявлений инфекции в комплексе. TNF- α и IL-18 определяют развитие раннего системного воспалительного синдрома Th1- типа, а IFN- γ содействует формированию Th2-типа ответа иммунной системы. Медиаторы воспаления стимулируют функциональную активность нейтрофилов, естественных киллеров (ЕК), цитотоксических (ЦТЛ) и В-лимфоцитов, обеспечивая их активную миграцию в очаги воспаления [10,11,13,17,5]. При безэритемном варианте ИКБ выявлена статистически значимо большая продукция исследуемых цитокинов в динамике болезни.

При определении особенностей продукции противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в динамике заболевания выявлены медленное повышение их концентрации до максимальных значений к стадии спада клинических проявлений, затем постепенное

снижение, выше значений группы контроля к 3-му месяцу, и нормализация к 6-му месяцу после выписки из стационара. Такая динамика исследуемых медиаторов воспаления содействует развитию Th2 типа иммунного ответа. По данным литературы IL-10 синтезируется макрофагами, Th2-лимфоцитами, угнетает замедленного типа Th1-лимфоцитов и повышает активность Th2-клеток, что обеспечивает усиление синтеза иммуноглобулинов класса IgG [10,13,18,21].

С целью выяснения патогенетической роли исследуемых цитокинов двух групп в клиническом течении ИКБ были изучены взаимосвязи между ними. При этом установлены прямые корреляции средней силы между значениями TNF- α и IL-18 в разгар болезни и длительностью интоксикационно-воспалительного ($\gamma=0,39$; $p<0,05$) и артромиалгического синдромов ($\gamma=0,42$; $p<0,05$), которые свидетельствуют о зависимости характера течения болезни от интенсивности системного воспалительного синдрома.

Заключение

Полученные данные сравнительного анализа частоты и продолжительности клинических симптомов и лабораторных показателей подтверждают более тяжелое течение безэритемной формы ИКБ. Выявленная динамика продукции цитокинов при боррелиозной инфекции свидетельствует о раннем формировании Th1 типа и постепенном – Th2 типа иммунного ответа. При безэритемном варианте болезни отмечается более активная продукция медиаторов воспаления, что сопровождается развитием выраженного инфекционно-воспалительного синдрома и поражением органов и систем.

Установленные различия в двух клинических вариантах ИКБ, особенности продукции медиаторов воспаления в динамике болезни, взаимосвязи между параметрами цитокинового профиля и основными синдромами у исследуемых пациентов свидетельствуют о характере течения боррелиозной инфекции и могут быть использованы для диагностики, оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

Сведения об авторах статьи:

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

Шарифуллина Ленера Дауфитовна – к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе ГБУЗ РКИБ филиал. Адрес: 453100, г. Стерлитамак, ул. Карая Муратова, 58. E-mail: str.rkib@doctortb.ru.

Абрашина Надежда Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hope24.11@yandex.ru.

Лукманова Айгуль Халафеттиновна – врач-инфекционист ГБУЗ РКИБ. Адрес: г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: rkib@doctortb.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иксодовый клещевой боррелиоз в Прибайкалье / К.А. Аитов [и др.]// Журнал инфекционной патологии. – 2004. – Т.11, № 1. – С. 41-44.

2. Конькова-Рейдман, А.Б. Кleshhevye transmissivnye infekcii na Yuzhnom Urале: etiologiya, epidemiologiya, klinika, profilaktika / А.Б. Конькова-Рейдман, В.Н.Тарасов, В.И. Злобин // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №13 (91). – С. 8-13.
3. Рудаков, Н.В. Трансмиссивные клещевые инфекции в Российской Федерации / Н.В.Рудаков, В.К. Ястребов, С.А. Рудакова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – №27. – С. 6-9.
4. Сарксян, Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы. Современное состояние проблемы / Д.С. Сарксян // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13, №2. – С. 61-67.
5. Бондаренко, А.Л. Характеристика клинической картины и цитокины сыворотки у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза / А.Л.Бондаренко, В.В. Сапожникова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т.9, №3. – С. 14-24.
6. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза / А.В. Сандугей [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2011. – №8. – С. 42-46.
7. Bergström, S. Microbiological features distinguishing Lyme disease and relapsing fever spirochetes / S. Bergström, J. Normark // Wien Klin Wochenschr. – 2018. – 130. – P. 484-90.
8. Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi* / B.P. Guo [et al.] // Mol. Microbiol. – 1998. – 30. – P. 711-23.
9. Integrin binding by *Borrelia burgdorferi* P66 facilitates dissemination but is not required for infectivity / L.C. Ristow [et al.] // Cell. Microbiol. – 2015. – №17. P. 1021-36.
10. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – №2. – С. 77-79.
11. Симбирцев, А.С. Цитокины в лабораторной диагностике / А.С.Симбирцев, А.А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – №2. – С. 82-98.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 306 с.
13. Мошкова, Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т.21, №2. – С. 86-92.
14. Maccallini, P. Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause for persistent symptoms in Lyme disease / P. Maccallini, S.Bonin, G.Trevisan // Med. Hypotheses. – 2018. – 110. – P. 1-8.
15. Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis / Pietikäinen A. [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2016. – №13. – P. 273.
16. Некоторые кардиологические аспекты клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi sensu lato* / И.Е. Малинин [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – №4. – С. 34-38.
17. Миноранская, Н.С. Особенности продукции цитокинов как патогенетическая основа развития клинических форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, П.В. Сарап // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т.12, №3. – С. 84-88.
18. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, М.А. Окишев // Пермский медицинский журнал. – 2016. – №4. – С. 6-11.
19. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае / М.Г. Авдеева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – №1. – С. 4-11.
20. *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target / F. Kung [et al.] // J. Infect. Dis. – 2016. – № 11 (213). – P. 1786-95.
21. Мандракова, Н.В. Некоторые аспекты иммунопатогенеза острых иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / Н.В. Мандракова, Е.А. Мадич // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. – №11. – С. 91-98.

REFERENCES

1. Aitov K.A., Malov I.V., Zlobin V.N. [i dr.] Iksodovyykleshhevojborrelioz v Pribajkal'e // Zhurnal infekcionnoj patologii. 2004. T.11, № 1. S. 41-44.
2. Kon'kova-Rejdman A.B., Tarasov V.N., Zlobin V.I. Kleshhevye transmissivnye infekciina Juzhnom Urале: jetiologija, jepidemiologija, klinika, profilaktika // Ural'skij medicinskij zhurnal. 2011; 91(13): 8-13. (In Russ.).
3. Rudakov N.V., Jastrebov V.K., Rudakova S.A. Transmissivnye kleshhevye infekcii v Rossijskoj Federacii.Dal'nevostochnyj zhurna linfekcionnoj patologii. 2015; (27):6-9. (In Russ.).
4. Sarksjan D.S. Iksodovye kleshhevye borreliozy. Sovremennoe sostojanie problemy // Infekcionnye bolezni. 2015;13(2): 61-67. (In Russ.).
5. Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V. Harakteristika klinicheskoy kartiny I citokiny syvorotki u pacientov s bezjeritemnoj formoj iksodovogo kleshhevog borrelioz. Zhurna linfektologii. 2017; 9(3):14-24. (In Russ.).
6. Sandugej A.V., Hrustalev O.A., Baranova N.S. [i dr.] Trudnosti klinicheskoy diagnostiki Lajm-borrelioz // Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011; (8): 42-46. (In Russ.).
7. Bergström S., Normark J. Microbiological features distinguishing Lyme disease and relapsing fever spirochetes // Wien KlinWochenschr. 2018; 130:484-90.
8. Guo B.P., Brown E.L., Dorward D.W. [et al.] Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi* // Mol. Microbiol. 1998; 30:711-23.
9. Ristow L.C., Bonde M., Lin Y.P. [et al.] Integrin binding by *Borrelia burgdorferi* P66 facilitates dissemination but is not required for infectivity // Cell. Microbiol. 2015. 17. 1021-36.
10. Ketlinskij S.A. Rol' T-helperovtipov 1 i 2 v reguljacii kletocnogo I gumoral'nogo immuniteta // Immunologija. 2002; (2):77-79. (In Russ.).
11. Simbircev A.S., Totoljan A.A. Citokiny v laboratornoj diagnostike // Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2015; (2): 82-98. (In Russ.).
12. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. M.: MediaSfera, 2002. 306 s. (In Russ.).
13. Moshkova D.Ju., Avdeeva M.G. Kliniko-immunologicheskie osobennosti vospalitel'nogo processa pri kleshhevom borreliozе // Jepidemiologija I infekcionnye bolezni. 2016;21(2): 86-92. (In Russ.).
14. Maccallini P., Bonin S., Trevisan G. Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause for persistent symptoms in Lyme disease // Med. Hypotheses. 2018. 110. 1-8.
15. Pietikäinen A., Maksimow M., Kauko T. [et al.] Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis. J. Neuroinflammation. 2016; (13): 273. porazhenie CNS(In Russ.).
16. Malinin I.E., Bagautdinova L.I., Sarksjan D.S. [i dr.] Nekotorye kardiologicheskie aspekty kleshhevog borrelioz, vyzvannogo B. miyamotoi B. burgdorferi sensulato // Prakticheskaj amedicina. 2012; (4):34 - 38. (In Russ.).
17. Minoranskaja, N.S., Sarap P.V. Osobennosti produkcii citokinov kak patogeneticheskaja osnova razvitija klinicheskikh form ostryh iksodovyh kleshhevyh borreliozov // Citokinyivospalenie. 2013; 12(3): 84-88. (In Russ.).
18. Vorob'eva N.N., Sumlivaja O.N., Okishev M.A. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti I profilaktika iksodovyh kleshhevyh borreliozov. Permskij medicinskij zhurnal. 2016;(4): 6-11. (In Russ.).
19. Avdeeva M.G., MoshkovaD.Ju., Blazhnjaja L.P. [i dr.] Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika kleshhevog borrelioz v Krasnodarskom krae // Jepidemiologija I infekcionnye bolezni. 2014; (1): 4-11. (In Russ.).
20. Kung F., Kaur S., Smith A.A. [et al.] A *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target // J. Infect. Dis. 2016. № 11 (213). P. 1786-95.
21. Mandrakova N.V., Madich E.A. Nekotorye aspekty immunopatogeneza ostryh iksodovyh kleshhevyh borreliozov v Primorskom krae. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2007; (11): 91-98. (In Russ.).

А.А. Суздальцев, Н.В. Каравашкин, А.П. Кулагина
**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИКСОВОГО
 КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ**

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара
²ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая больница № 5», г. Тольятти

Цель. Определение клинико-эпидемиологических особенностей иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в Самарской области.

Материал и методы. Проанализированы данные ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» за период 2004-2019 гг. по заболеваемости ИКБ. Проведен ретроспективный анализ 155 случаев ИКБ у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания.

Результаты. За последние 12 лет в Самарской области зафиксированы рост присасывания клещей в 3 раза, увеличение инфицированности боррелиями клещей рода Ixodes до 1,8%. ИКБ наблюдался как в лесных зонах, так и в черте города с мая по октябрь. В регионе у пациентов с ИКБ частыми симптомами заболевания были астеновегетативный синдром, эритема, лихорадка и регионарный лимфаденит. Безэритезная форма ИКБ в сравнении с эритемной характеризуется острым началом заболевания, высокой лихорадкой, интоксикацией, выраженным астеническим, диспепсическим и статистически значимым частым миалгическим синдромами. Выявленное у больных сравниваемых групп повышение уровня маркеров воспаления (КФК и СРБ), а в группе с безэритемной формой ИКБ увеличение уровня и маркера повреждения тканей (ЛДГ) свидетельствуют о развитии системного воспалительного синдрома и органических повреждений.

Выводы. Неблагоприятная ситуация в природных очагах ИКБ на территории области сохраняется, что подтверждается ежегодными находками маркеров патогенных боррелий в иксодовых клещах и увеличением обращаемости населения по поводу присасывания клещей в лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ). Выявлены клинико-лабораторные отличия эритемной и безэритемной форм болезни.

Ключевые слова: клинико-эпидемиологическая характеристика, иксодовый клещевой боррелиоз, Самарская область.

A.A. Suzdaltcev, N.V. Karavashkin, A.P. Kulagina
**CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF IXODIC
 TICK-BORNE BORRELIOSIS IN THE SAMARA REGION**

Purpose. Determination of clinical and epidemiological features of ixodic tick-borne borreliosis in the Samara region.

Material and methods. The data of the FBHI "Hygienic and Epidemiological Center in the Samara Region" for the period 2004-2019 were analyzed on the incidence of tick-borne borreliosis. A retrospective analysis of 155 cases of tick-borne borreliosis in patients with mild and moderate severity of the disease was carried out.

Results. Over the past 12 years, in the Samara region, an increase of tick suction has been recorded by 3 times, an increase in borrelia infection of ticks of the genus Ixodes up to 1.8%. Ixodic tick borreliosis was observed both in forest zones and within the city from May to October. Asthenic-vegetative syndrome, erythema, fever and regional lymphadenitis prevailed in patients with ixodic tick-borne borreliosis in the region. Erythema-free form of ixodic tick-borne borreliosis in comparison with erythema is characterized by an acute onset of the disease with high fever, intoxication, severe asthenic, dyspeptic and statistically significant frequent myalgic syndromes. An increase of the inflammation level markers (CPK and CRP) revealed in patients of the compared groups, and in the group with an erythema-free form of ixodic tick-borne borreliosis, an increase of the level and marker of tissue damage (LDH) indicate the development of systemic inflammatory syndrome and organ damage.

Conclusions. The unfavorable situation in the natural foci of ixodic tick-borne borreliosis on the territory of the region remains, which is confirmed by the annual findings of markers of pathogenic borrelia in ixodid ticks and an increase in the number of people who turn up for tick suction in health care institution (HCI). Clinical and laboratory differences between erythema and non-erythema forms of the disease were revealed.

Key words: clinical and epidemiological characteristics, ixodic tick-borne borreliosis, Samara region.

По данным ВОЗ в мире иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) ежегодно болеет более 500 тысяч человек. В Европе ИКБ является самым распространенным из всех заболеваний, передающихся клещами [1,3]. Лидирующие позиции по заболеваемости занимает южная часть Швеции, последнее место – Италия [8,9]. Эпидемическая ситуация ИКБ в России на протяжении последнего десятилетия оценивается как напряженная, он зарегистрирован в 80 из 85 субъектов РФ [6]. Интенсивность эпидемического процесса заболевания характеризуется цикличностью и территориальной неравномерностью распространения, которые напрямую зависят от множества абиотических и биотических факторов [2,7].

Цель исследования – выявление клинико-эпидемиологических аспектов иксодового клещевого боррелиоза в Самарской области.

Материал и методы

Нами проанализированы архивные данные ИКБ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области» за 2004-2019 гг. Обработано 155 случаев ИКБ у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания, госпитализированных в Клинику инфекционных болезней Самарского ГМУ и инфекционное отделение Тольяттинской городской больницы №5. Всем больным проводили комплексное обследование: общий анализ крови, биохимические показатели крови (билирубин, АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, СРБ, ЛДГ), определение специфических IgM и IgG к ком-

плексу *B. burgdorferi sensu lato* в сыворотке крови методом ИФА, электрокардиография.

Результаты исследования

Каждый год в лечебно-профилактические учреждения Самарской области обращаются пострадавшие по поводу присасывания клещей. За последние 14 лет зарегистрировано увеличение случаев обра-

щений с 2525 до 7728, рост произошел в 3 раза. Активность клещей полностью зависит от погодных условий, оптимальная температура для них от +10°C до +28°C. В Самарской области сезонность присасывания иксодовых клещей весенне-осенняя с двумя пиками: весной (апрель-май) и осенью (сентябрь-октябрь) (рис. 1).

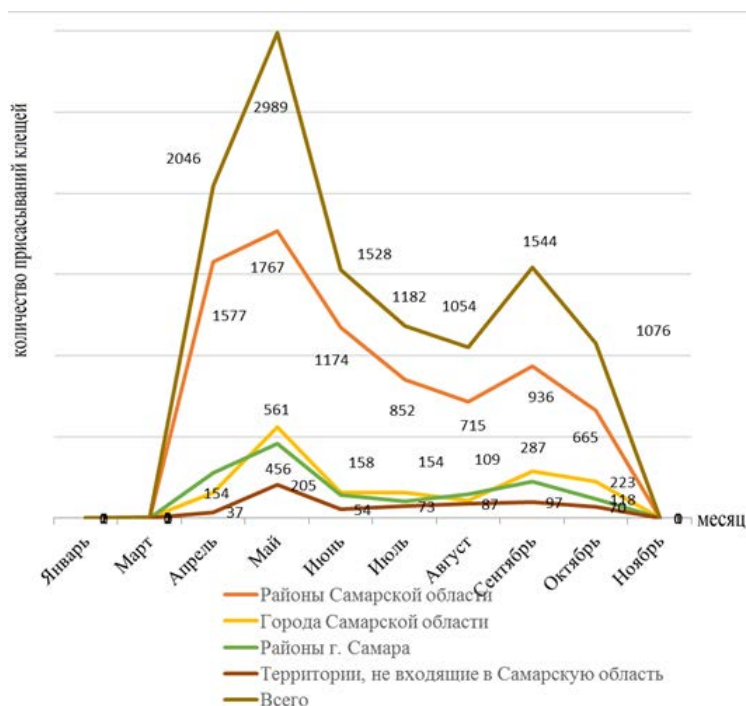


Рис. 1. Сезонность присасывания клещей на территории Самарской области

Присасывание клещей наиболее часто регистрировалось при выездах на дачу (42,8%), в лес (24,6%), на кладбище (2,6%), в городские парки (1,5%) и неуточненное (27,7%). Среди пострадавших по поводу присасывания клещей 1/3 от общего количества составляли горожане (27,3%), которые были инфицированы в черте города. Наиболее часто факты присасывания клещей регистрировались в парках: «Парк Гагарина» (26,53%), «Загородный» (14,29%), «50 лет Октября» (10,2%). На территории «Парк Гагарина» растут как лиственные, так и хвойные породы деревьев, находится природное озеро. Чаше были отмечены эти случаи на

кладбищах «Рубежное» (74,75%) и «Южное» (16,16%). Кладбище «Рубежное» располагается в черте города, на территории кладбища находится смешанный лес с преобладанием хвойных деревьев.

Исследовано 100 клещей рода *Ixodes*, полученных от населения в 2019 году, методом выделения ДНК с применением коммерческих наборов производства «Рибо-преп» (ФГУН «ЦНИИЭ Роспотребнадзора» г. Москвы). Показано, что ДНК *Borrelia miyamotoi* выявлена в 4 образцах клещей с территории Борского, Кинельского, Шенталинского, Волжского районов.

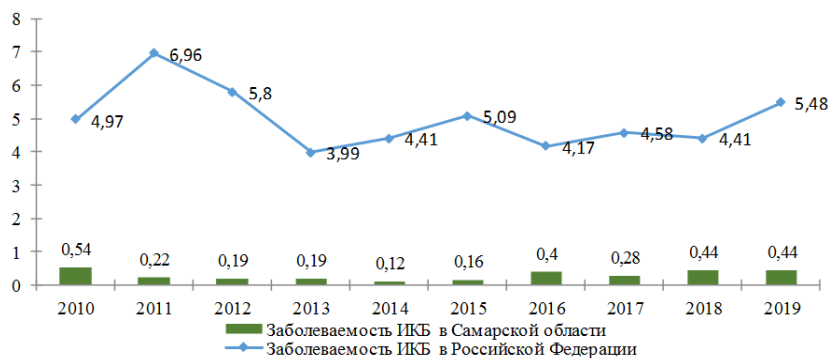


Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости (‰/0000) иксодовым клещевым боррелиозом в Самарской области и в Российской Федерации за 2010-2019 гг.

Как видно из рис. 2, в 2010-2019 гг. уровень заболеваемости ИКБ в Самарской области в целом не превышал 0,54, отличаясь от такового в РФ более низким значением. За последние 16 лет выявлено 233 пациента с подтвержденным диагнозом ИКБ. У жителей города данное заболевание выявляется в 3 раза чаще, чем у сельского населения. В 16 районах (61,54%) и 6 городах Самарской области (60%) были зарегистрированы случаи ИКБ.

Выявлена отчетливая неравномерность распределения случаев заболевания, которая колеблется в широких пределах: г. Самара (43,78%), г. Тольятти (23,61%), Челно-Вершинский (7,3%), Сергиевский (3,26%), Красноярский (3,0%) районы. Данные районы находятся в зоне лесостепей с небольшими степными участками.

За 2004-2019 гг. нами было обследовано 155 больных. Исследование проводилось методом репрезентативной выборки из числа пациентов, госпитализированных в остром периоде. Для сравнения клинической картины ИКБ пациенты были разделены на 2 группы: в первой - 140 больных с эритемной и во второй – 15 пациентов с безэритемной формой болезни. В исследовании было 92 женщины

(59,35%) и 63 мужчины (40,65%). Средний возраст у пациентов в группе с безэритемной формой ИКБ составил $42,47 \pm 4,65$ года, что значительно ниже, чем в группе с эритемой – $52,66 \pm 1,27$ года. Длительность инкубационного периода составила от 1 до 14 дней (86,4%), также отмечено 4 случая, когда заболевание развилось менее чем через сутки. Более длительный инкубационный период отмечался в группе пациентов с безэритемной формой заболевания ($12,20 \pm 2,13$ дня).

При анализе историй болезни исследуемых пациентов выявлены следующие опорные диагностические симптомокомплексы раннего периода ИКБ: экзантема, астенический, лихорадочный, артро-миалгический, регионарный лимфаденит, сердечно-сосудистый и смешанный (табл. 1).

При эритемной форме ИКБ острое начало заболевания зарегистрировано у 100 (71,43%) больных.

В данной группе у всех пациентов встречался синдром экзантемы вокруг места присасывания клеща в виде клещевой эритемы, у 47,14% больных отмечены боль и у 41% – зуд. Также у 4 больных отмечалась неправильная форма мигрирующей эритемы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика клинической картины эритемной и безэритемной форм иксодового клещевого боррелиоза					
Клинические симптомы	Группы сравнения				p – достоверность различий
	эритемная n=140 (Абс./%)		безэритемная n=15 (Абс./%)		
Артралгия	11	7,56	3	26,67	0,278
Миалгия	5	3,57	5	33,3	0,000
Слабость	96	68,57	11	73,3	0,932
Утомляемость	44	31,43	3	20,0	0,535
Головная боль	45	32,14	10	66,67	0,018
Регионарный лимфаденит	64	45,7	9	60,0	0,435
Тошнота	9	6,43	5	33,3	0,003
Снижение аппетита	4	3,0	4	26,7	0,001
Зуд в месте присасывания клеща	58	41,0	9	60	0,269
Боль в месте присасывания клеща	66	47,14	2	13,3	0,025
Вторичная эритема	30	21,40	-	-	-

Наиболее частая локализация эритемы приходилась на область бедер – у 28 (20%) пациентов, живота – у 23 (16,43%) и головы – у 22 больных. Вторичные элементы эритемы выявлены в 30 (21,4%) случаях. Повышение температуры тела от 37,1 до 38,5°C отмечалось у 96 (68,57%) пациентов. Продолжительность лихорадочного периода составила в среднем 3,35 дня. Как следует из таблицы 1, регионарный лимфаденит зарегистрирован у 64 (45,7%) больных. Частыми признаками астенического синдрома являлись общая слабость в 96 (68,57%) случаях, быстрая утомляемость в 44 (31,43%) и головная боль в 45 (32,14%) случаях. У 9 пациентов отмечалась тошнота, у 11 (7,56%) – боли в суставах и у 5 (3,57%) больных – мышечные боли.

В первой группе было зарегистрировано поражение сердечно-сосудистой системы, которое проявлялось нарушением ритма сердца и сердечной проводимости (синусовая тахикардия, брадикардия, аритмия). У больных на ЭКГ были выявлены изменения гипоксического характера (уплощение и инверсия зубца Т, удлинение интервала Q-T). Клинические проявления поражения сердечно-сосудистой системы обычно носили кратковременный характер, регистрировались на высоте лихорадочного периода. Поражений сердца воспалительного и органического характера при остром течении ИКБ не установлено.

У пациентов с безэритемной формой ИКБ, в отличие от эритемной, заболевание начиналось остро, с высокой температуры и

выраженной общей слабости. Повышение температуры тела от 38,1 до 39,5°C зафиксировано у 12 (80%) пациентов, лишь у 3 больных температура тела не превышала субфебрильных цифр. Следует отметить, что высокая лихорадка была стойкой, сохранялась в среднем в течение 4,35 дня. Одним из ведущих синдромов в данной группе являлся астенический синдром, основными признаками которого были головная боль у 10 (66,7%) и быстрая утомляемость у 3 пациентов.

Регионарный лимфаденит встречался чаще, у 9 (60%) больных. В данной группе у 2 исследуемых отмечена боль и у 3 – кожный зуд в месте присасывания клеща. Важно подчеркнуть, что статистически значимо чаще, чем при эритемной форме болезни, у одной трети пациентов наблюдались мышечные боли (33,3%), также часто беспокоили боли в суставах (26,67%).

Далее представлены основные показатели общего анализа крови в сравниваемых группах (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у пациентов сравниваемых групп отмечалось повышение уровня гемоглобина в крови по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$ и $p < 0,02$) при тенденции к нарастанию уровня гемоглобина, что, по-видимому, обусловлено сгущением крови на фоне лихорадки, интоксикации.

При эритемной форме ИКБ по сравнению с группой здоровых лиц в лейкоформуле выявлена четкая тенденция к увеличению относительного количества нейтрофилов ($p < 0,078$), а также статистически значимое увеличение количества моноцитов ($p < 0,024$), что, по-видимому, связано с активацией фагоцитоза в ответ на длительный воспалительный процесс в области эритемы [2,4].

Таблица 2

Показатели общего анализа крови у пациентов с эритемной и безэритемной формами ИКБ в разгар болезни

Показатели общего анализа крови	Значения показателей крови ($M \pm m$)			р К-У	p1-2	p1-3	p2-3
	1-я группа эритемная, n=140	2-я группа безэритемная, n=15	3-я группа практически здоровые, n=30,				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,57 $\pm$ 0,05	4,61 $\pm$ 0,10	4,05 $\pm$ 0,20	0,028	0,904	0,010	0,017
Гемоглобин, г/л	135,78 $\pm$ 1,72	140,13 $\pm$ 3,47	131,13 $\pm$ 5,60	0,469	0,696	0,278	0,191
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,50 $\pm$ 0,18	6,66 $\pm$ 0,75	6,40 $\pm$ 0,59	0,784	0,549	0,670	0,901
Нейтрофилы, %	56,84 $\pm$ 0,89	60,95 $\pm$ 3,26	46,33 $\pm$ 6,05	0,106	0,243	0,078	0,116
Палочкоядерные, %	3,21 $\pm$ 0,45	6,57 $\pm$ 2,24	2,60 $\pm$ 0,59	0,195	0,085	0,451	0,458
Сегментоядерные, %	53,53 $\pm$ 1,02	54,38 $\pm$ 2,76	42,87 $\pm$ 6,52	0,318	0,966	0,133	0,275
Эозинофилы, %	2,27 $\pm$ 0,21	1,79 $\pm$ 0,45	0,93 $\pm$ 0,47	0,022	0,629	0,007	0,033
Базофилы, %	0,31 $\pm$ 0,05	0,14 $\pm$ 0,10	0,80 $\pm$ 0,37	0,343	0,207	0,506	0,180
Лимфоциты, %	31,47 $\pm$ 0,86	29,15 $\pm$ 2,67	34,93 $\pm$ 5,59	0,656	0,446	0,640	0,430
Моноциты, %	7,31 $\pm$ 0,35	8,05 $\pm$ 1,31	5,27 $\pm$ 0,70	0,077	0,842	0,024	0,122
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	251,41 $\pm$ 5,39	231,93 $\pm$ 13,24	247,60 $\pm$ 17,64	0,534	0,306	0,578	0,756
СОЭ, мм/ч	13,79 $\pm$ 0,85	8,13 $\pm$ 1,83	12,87 $\pm$ 2,27	0,096	0,029	0,842	0,190

Примечание. р – достоверность различий; р К-У-ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна–Уитни, p1-2, p1-3 и p2-3.

Как следует из табл. 2, у пациентов с безэритемной формой ИКБ выявлено значительное увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов ($p < 0,085$), что, по-видимому, подчеркивает более острое развитие заболевания в этой группе больных [1,5].

Как следует из табл. 3, при исследовании биохимических показателей крови в

сравниваемых группах обращает внимание более высокие показатели лактатдегидрогеназы (ЛДГ), являющегося маркером повреждения тканей, у пациентов с безэритемной формой ИКБ ($p1-2 < 0,004$), что отражает развитие боррелиемии и, вероятно, их диссеминацию и повреждение внутренних органов и тканей (сердца, печени, суставов) [5,9].

Таблица 3

Показатели биохимического анализа крови у пациентов с эритемной и безэритемной формами ИКБ в разгар болезни

Показатели биохимического анализа крови/ед. измерения	Значения показателей крови ($M \pm m$)			р К-У	p1-2	p1-3	p2-3
	1-я группа эритемная, $M \pm m$	2-я группа безэритемная, $M \pm m$	Практически здоровые, $M \pm m$				
Общий билирубин/мкмоль/л	14,05 $\pm$ 1,03	16,85 $\pm$ 1,86	14,43 $\pm$ 1,17	0,052	0,040	0,144	0,383
АЛАТ/ Ед/л	27,52 $\pm$ 3,35	28,82 $\pm$ 4,68	26,26 $\pm$ 2,76	0,150	0,163	0,136	0,983
АСАТ/ Ед/л	25,72 $\pm$ 1,58	27,10 $\pm$ 5,69	27,43 $\pm$ 4,41	0,980	0,930	0,862	0,868
ЛДГ/ Ед/л	150,05 $\pm$ 11,65	241,19 $\pm$ 22,11	230,03 $\pm$ 17,68	0,001	0,004	0,007	0,560
КФК/ Ед/л	209,76 $\pm$ 10,11	164,86 $\pm$ 13,75	123,27 $\pm$ 13,38	0,005	0,134	0,003	0,055
Мочевина/ ммоль/л	5,45 $\pm$ 0,22	4,51 $\pm$ 0,49	5,29 $\pm$ 0,77	0,530	0,258	0,762	0,691
Креатинин/мкмоль/л	70,44 $\pm$ 1,91	86,80 $\pm$ 5,27	95,81 $\pm$ 3,62	<0,001	0,006	<0,001	0,307
СРБ/ мг/л	6,14 $\pm$ 0,54	7,18 $\pm$ 1,49	2,95 $\pm$ 0,51	0,031	0,337	0,016	0,034

Примечание. р-достоверность различий, р К-У-ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна–Уитни, p1-2, p1-3 и p2-3.

А также у пациентов обеих групп по сравнению с группой здоровых лиц выявляется статистически значимое повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) ($p\ 1-3 < 0,003$; $p\ 2-3 < 0,055$) и С-реактивного белка (СРБ) ($p\ 1-3 < 0,016$; $p\ 2-3 < 0,034$), которые являются при ИКБ неспецифическими маркерами системного воспаления, как правило, отражают кардиальные и суставные проявления заболевания (см. табл.1) [1,9].

Для ИКБ характерен медленный антителогенез [4,5], специфические антитела определялись не ранее 2-3 недель от момента заболевания. В группе лиц с безэритемной формой серологическое подтверждение (методом ИФА) составило 100%, но у исследуемых пациентов с эритемной формой выявление антител было отмечено в 28,57% случаев, забор крови проводился на 10-14-й день болезни.

Заключение

Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в природных очагах ИКБ на территории области сохраняется, что подтверждается определением патогенных боррелий в иксодовых клещах и повышением обращаемости населения по поводу присасывания клещей. Важно, что в последнее время увеличилось количество присасываний в рекреационных зонах в черте города.

В Самарской области ИКБ регистрируется у жителей всех возрастных групп. Пре-

обладает эритемная форма заболевания, частота встречаемости безэритемной формы составляет 10%. В раннем периоде ИКБ основными синдромами являются лихорадочный, астенический и регионарный лимфадениты. Острое начало заболевания отмечено в 67,1% случаев. Безэритемная форма ИКБ в сравнении с эритемной характеризуется более острым началом заболевания (80%), высокой лихорадкой, интоксикацией, выраженным астеническим, диспепсическим и статистически значимо частым миалгическим синдромами. При эритемной форме ИКБ в общем анализе крови выявлена четкая тенденция к нейтрофилезу и моноцитозу, что отражает развитие ответной реакции иммунной системы на местный воспалительный процесс. У пациентов с безэритемной формой ИКБ на фоне более острого начала заболевания отмечено значительное увеличение количества палочкоядерных лейкоцитов. Выявленное у больных сравниваемых групп повышение значений маркеров воспаления (КФК и СРБ), а в группе с безэритемной формой ИКБ увеличение уровня и ЛДГ свидетельствуют о развитии системного воспалительного синдрома и органических повреждений.

Разнообразие клинических проявлений делает необходимым комплексное эпидемиологическое и клинко-лабораторное обследование пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Суздальцев Алексей Александрович – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: infect.samgmu@mail.ru.

Каравашкин Николай Викторович – заместитель главного врача по инфекции ГБУЗ Самарской области «Тольяттинская городская клиническая больница № 5». Адрес: 445039, г. Тольятти, Здоровья б-р, 25. E-mail: Infection2005@gmail.com.

Кулагина Анастасия Павловна – аспирант кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, 89. E-mail: mistapa@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гринева, А.А. Клинико-патогенетические особенности боррелиозной инфекции у детей / А.А. Гринева, Н.В. Скрипченко // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, №1. – С. 45-52.
2. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей / под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб., 2010. – 64 с.
3. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Н.Я. Венгерова. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2019. – 1056 с.
4. Конькова-Рейдман, А.Б. Этиологическая структура и особенности современного течения иксодовых клещевых боррелиозов в Челябинской области / А.Б. Конькова-Рейдман, Д.Н. Барсукова // Инфекционные болезни. – 2019. – Т. 17, №2. – С. 32-39.
5. Коренберг Э.И., Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Помелова, Н.С. Осин. – М., Изд-во, 2013. – 463 с.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – 2020. – С. 121-122.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Самарской области в 2019 году: Государственный доклад. – Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области. – 2020. – С. 134-135.
8. Jahfari S. Evaluation of a serological test for the diagnosis of Borrelia iniyainotoi disease in Europe / S. Jahfari, D.S. Sarksyian, N.M. Kolyasnikova, J. W. Novius, H. Sprong, A.E. Platonov // Journal of Microbiological Methods. - 2017. – Vol.1(36). – P.11 –16
9. Sanchez E. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis A Review / E.Sanchez, E. Vannier, G.P. Wormser, L.T. Hu // JAMA. 2016. Vol.31 5(16). – P.1767-1777.

REFERENCES

1. Grineva, A.A. Clinical and pathogenetic features of borreliosis infection in children / A. A. Grineva, N. V. Skripchenko // Pediatrics. Journal them. G.N. Speransky. - 2019. - T. 98, No. 1. - S. 45-52.(In Russ).
2. Ixodic tick-borne borreliosis in children and adults: guidelines for doctors / Ed. Yu.V. Lobzin. - SPb., 2010.-- P. 64. (In Russ).
3. Infectious Diseases: National Guide / Ed. N. D. Yushchuk, N. Ya. Vengerova. - M.: GOETAR-Media, 2019.-- P. 1056. (In Russ).

4. Konkova-Reidman, A.B. The etiological structure and features of the modern course of ixodic tick-borne borreliosis in the Chelyabinsk region / A.B. Konkova-Reidman, D.N. Barsukova // Infectious diseases. - 2019. - T. 17, No. 2. - S. 32-39. (In Russ).
5. Korenberg E.I., Natural focal infections transmitted by ixodid ticks / E.I. Korenberg, V.G. Pomelova, N.S. Aspen. - M., 2013, - S. 463. (In Russ).
6. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report. - Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being. - 2020. - S. 121-122. (In Russ).
7. On the state of sanitary and epidemiological well-being in the Samara region in 2019. State report. - Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Samara Region. - 2020. - S. 134-135. (In Russ).
8. Jahfari S., Sarksyant D.S., Kolyasnikova N. M., Hovius J. W., Sprong H., Platonov A.E. i S. Evaluation of a serological test for the diagnosis of Borrelia iniainotoi disease in Europe Journal of Microbiological Methods. 2017;1 (36): 11 –16
9. Sanchez E., Vannier E., Wormser G.P., Hu L.T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis A Review JAMA. 2016. Vol. 31 5 (16). - P.1767-1777.

УДК 616-053.32:314.14(470.57)

© Коллектив авторов, 2021

Л.В. Яковлева¹, Н.Н. Егорова², Л.Ю. Семавина¹, М.В. Франц³, А.И. Мулюкова¹
**ФАКТОРЫ РИСКА МЛАДЕНЧЕСКОЙ СМЕРТНОСТИ У ДЕТЕЙ,
 РОДИВШИХСЯ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО
 НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Академия наук Республики Башкортостан, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», г. Уфа

В статье представлены результаты исследования факторов, влияющих на выживание младенцев, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в Республике Башкортостан.

Цель: анализ факторов, влияющих на выживание младенцев, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в Республике Башкортостан.

Материал и методы. Изучение факторов, влияющих на выживание/смерть ребенка, родившегося с очень низкой и экстремально низкой массой тела, проводилось на материалах, предоставленных муниципальными органами здравоохранения. Методы исследования включали изучение современной научной литературы по рассматриваемой проблематике, концептуального моделирования, статистических методов разведывательного анализа, а также методов многофакторного регрессионного анализа.

Результаты и выводы. Проведенный анализ выявил ряд социально-экономических, биологических, медико-организационных факторов, оказывающих влияние на вероятность неблагоприятного исхода у детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела.

Ключевые слова: младенческая смертность, факторы риска, дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

L.V. Yakovleva, N.N. Egorova, L.Yu. Semavina, M.V. Frants, A.I. Mulyukova
**RISK FACTORS OF INFANT MORTALITY IN CHILDREN BORN
 WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT
 IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

The article presents the results of a study on the analysis of factors affecting the survival of infants born with very low and extremely low body weight in the Republic of Bashkortostan.

Purpose: to analyze the factors affecting the survival of infants born with very low and extremely low birth weight in the Republic of Bashkortostan.

Material and methods. The study of the factors influencing the survival /death of a child born with very low and extremely low body weight was carried out on the materials provided by the municipal health authorities. The research methods included the study of modern scientific literature on the issues under consideration, conceptual modeling, statistical methods of intelligence analysis, as well as methods of multivariate regression analysis.

Results and conclusions. The analysis revealed a number of socio-economic, biological, medical and organizational factors that affect the likelihood of an unfavorable outcome in children born with low and extremely low body weight.

Key words: infant mortality, risk factors, children with very low and extremely low body weight.

Показатели младенческой, неонатальной, ранней неонатальной смертности являются международно признанными индикаторами, отражающими качество жизни населения и эффективность национальной системы здравоохранения. Как показывает статистика, в последние годы в Российской Федерации (РФ) в отношении этих показателей отмечаются положительные изменения – в 2019 г. уровень младенческой смертности в РФ со-

ставлял 4,9 на 1000 родившихся живыми против 6,5 в 2015 г. Однако следует отметить, что, несмотря на эту положительную тенденцию, в этой области до сих пор не удастся достигнуть показателей, демонстрирующих развитые страны мира.

В целом динамика показателей младенческой, неонатальной, ранней неонатальной смертности в Республике Башкортостан (РБ) за последние годы совпадает с общероссий-

ской тенденцией. Однако в 2019 г. целевой показатель младенческой смертности в РБ, установленный в соответствии с Национальным проектом «Здравоохранение», не был достигнут (в РБ в 2019 г. младенческая смертность составила 6,1 на 1000 родившихся живыми), что и определяет актуальность настоящего исследования.

Немалый вклад в младенческую, неонатальную, раннюю неонатальную смертность вносит смертность детей, родившихся с низкой массой тела [1,2].

Комплекс факторов, имеющих прогностическое значение в отношении смертности младенцев этой категории, включает две основные группы: факторы риска рождения ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела и медицинские факторы. Считается доказанным, что влияние на риск рождения маловесного ребенка оказывают такие факторы, как возраст [3,4], профессиональная занятость матери [5], уровень ее образования [6], наличие соматических [7] и инфекционных патологий [8,9], вредные привычки [10]. Важнейшими медицинскими факторами в отношении неблагоприятного исхода у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, являются: состояние здоровья новорожденного [1,11], уровень медицинского учреждения, где проходили роды, и проводимые лечебные мероприятия [12].

Цель исследования – анализ факторов, влияющих на выживание младенцев, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Материал и методы

Исследование проводилось на двух уровнях:

1) факторный анализ вариации территориальных показателей младенческой, неонатальной, ранней неонатальной смертности в муниципальных образованиях РБ;

2) изучение факторов, влияющих на выживание/смерть ребенка, родившегося с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Информационная база исследования формировалась из следующих источников:

1. Статистические сборники «Социально-экономическое положение муниципальных районов и городских округов РБ» за 2017-2019 гг., (Башкортостанстат) и «Здоровье населения и деятельность учреждений здравоохранения РБ» 2017-2019 гг. (Медицинский информационно-аналитический центр).

2. Материалы, предоставленные муниципальными органами здравоохранения по официальному запросу по случаям смертей

маловесных младенцев в РБ и благоприятных исходов на основе специально разработанной нами анкеты.

Методы исследования включали: изучение современной научной литературы по рассматриваемой проблематике, концептуального моделирования, статистических методов разведывательного анализа (описательная статистика, статистические группировки, гистограммы), а также методов многофакторного регрессионного анализа (степенная регрессионная модель, модель бинарной логистической регрессии).

Информационная база исследования вариативности показателей младенческой, ранней неонатальной и перинатальной смертности в муниципальных образованиях РБ, обусловленная комплексом демографических, поведенческих, медико-организационных факторов была сформирована с использованием официальных статистических материалов РБ.

Информационная база исследования факторов риска в отношении неблагоприятного исхода у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, была сформирована двумя путями:

1) для описания случаев неблагоприятного исхода у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (далее – основная группа) по всем районам РБ была разослана специально разработанная анкета. На основании материалов, предоставленных муниципальными органами здравоохранения, была сформирована база данных по основной группе, которую составили недоношенные маловесные дети с массой тела при рождении менее 1500 г (n=323) и погибшие в возрасте до 1 года;

2) для описания случаев благоприятного исхода у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (далее – контрольная группа) был организован сбор данных путем изучения амбулаторных карт детей (форма 112-у), прикрепленных к детским поликлиникам г. Уфы.

На основании собранного материала была сформирована база данных по контрольной группе, которую составили выжившие недоношенные маловесные дети с массой тела при рождении менее 1500 г (n=97).

Обе базы данных были проверены на предмет наличия технических ошибок и подготовлены к статистической обработке.

Анализ данных выполнялся с применением базовых статистических методов. Изучение различий в распределении качественных факторных признаков в основной и кон-

трольной группах выполнялось с применением χ^2 -критерия. При сравнении средних в основной и контрольной группах для качественных порядковых показателей применялся критерий Манна-Уитни. При интерпретации результатов использовался уровень значимости, равный 0,05.

Результаты и обсуждение

На основе анализа медицинской литературы была сформирована концептуальная мо-

дель, описывающая систему факторов, влияющих на сохранение жизни и здоровья недоношенных, маловесных младенцев. Среди них были выделены биологические факторы, в том числе имеющиеся до беременности и возникшие во время беременности, а также социально-экономические и медико-организационные, включающие в себя медицинские и организационные аспекты. Анализ социально-экономических показателей представлен в табл. 1.

Таблица 1

Описательная статистика социально-экономических факторов

№	Факторы	Основная группа		Контрольная группа		χ^2	Р
		N	%	N	%		
1	Образование матери:	293	100	97	100	6,134	0,047
	среднее общее и ниже;	44	15,0	7	7,2		
	среднее специальное;	144	49,1	44	45,4		
	высшее	105	35,8	46	47,4		
2	Образование отца:	140	100	95	100	37,035	0,0001
	среднее общее и ниже;	36	25,7	1	1,1		
	среднее специальное;	84	60,0	56	58,9		
	высшее	20	14,3	38	40		
3	Состояние в браке:	318	100	97	100	2,180	0,140
	зарегистрирован	237	74,5	80	82,5		
	не зарегистрирован	81	25,5	17	17,5		
4	Курение матери:	264	100	97	100	5,873	0,015
	нет	239	90,5	78	80,4		
	да	25	9,5	19	19,6		
5	Курение отца:	140	100	95	100	7,866	0,005
	нет	40	28,6	45	47,4		
	да	100	71,4	50	52,6		
6	Употребление алкоголя матерью:	263	100	97	100	0,334	0,564
	нет	243	92,4	92	94,8		
	да	20	7,6	5	5,2		
7	Употребление алкоголя отцом:	141	100	95	100	0,000	1,000
	нет	109	77,3	73	76,8		
	да	32	22,7	22	23,2		
8	Жилищно-бытовые условия, в которых проживает семья:	145	100	97	100	6,453	0,011
	удовлетворительные	125	86,2	70	72,2		
	неудовлетворительные	20	13,8	27	27,8		
9	Материальный доход на одного члена семьи:	145	100	97	100	0,420	0,517
	ниже прожиточного минимума	55	37,9	32	33,0		
	выше прожиточного минимума	90	62,1	65	67,0		
10	Желанная беременность:	229	100	97	100	2,742	0,098
	нет	72	31,4	21	21,6		
	да	157	68,6	76	78,4		

Статистически значимые различия были выявлены по следующим социально-экономическим факторам: образование родителей ($p=0,047$), курение родителей ($p=0,015$), жилищно-бытовые условия, в которых проживает семья ($p=0,011$).

По медицинским факторам были выявлены статистически значимые различия между основной и контрольной группами: срок гестации ($p=0,0001$), пребывание ребенка в реанимационном отделении после рождения ($p=0,0001$), оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах ($p=0,0001$), вес ребенка при рождении ($p=0,0001$), зондовое кормление ($p=0,002$), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) в периоде новорожденности

($p=0,001$), ишемия мозга в периоде новорожденности ($p=0,0001$), внутрижелудочковое кровоизлияние в периоде новорожденности ($p=0,0001$), открытый артериальный проток (ОАП), закрытый самопроизвольно ($p=0,0001$), ретинопатии недоношенных ($p=0,0001$), бронхолегочная дисплазия ($p=0,013$), внутриамниотическая инфекция ($p=0,014$), энтероколит ($p=0,0001$). Анализ медицинских факторов представлен в табл. 2.

По организационным факторам статистически значимые различия между основной и контрольной группами наблюдаются в отношении следующих показателей: уровень медицинского учреждения, где проходили роды ($p=0,0001$), соблюдение стандартов и клиниче-

ских рекомендаций оказания медицинской помощи в женской консультации ($p=0,024$), медико-генетическое консультирование по беременности, состояние при поступлении ребенка в стационар ($p=0,0001$). Анализ организационных факторов представлен в табл. 3.

Статистически значимые различия выявлены в отношении всех рассматриваемых биологических факторов, имевших место до беременности, кроме наличия хронических соматических заболеваний у матери. Анализ биологических факторов представлен в табл. 4.

Таблица 2

Описательная статистика анализируемых медицинских факторов

№	Анализируемые медицинские факторы	Основная группа		Контрольная группа		χ^2	p
		N	%	N	%		
1	Срок гестации:	322	100	96	100	21,438	0,0001
	22-26 недель	122	37,9	15	15,6		
	27-29 недель	139	43,2	46	47,9		
	30 и больше недель	61	18,9	35	36,5		
2	Пол ребенка:	322	100	97	100	0,000	1,000
	мужской	158	49,1	48	49,5		
	женский	164	50,9	49	50,5		
3	Пребывал ли ребенок в отделении реанимации после рождения:	322	100	97	100	35,466	0,0001
	нет	35	10,9	32	33,0		
	да, до 10 суток	203	63,0	33	34,0		
	да, до 20 суток	38	11,8	13	13,4		
	да, более 20 суток	46	14,3	19	19,6		
4	Оценка по шкале Апгар (в баллах) на первой минуте:	317	100	96	100	51,067	0,0001
	1	42	13,2	1	1,0		
	2	43	13,6	4	4,2		
	3	64	20,2	22	22,9		
	4	99	31,2	23	24,0		
	5	53	16,7	24	25,0		
	6	15	4,7	19	19,8		
	7	0	0,0	3	3,1		
	8	1	0,3	0	0,0		
	9	0	0,0	0	0,0		
	10	0	0,0	0	0,0		
5	Оценка по шкале Апгар (в баллах) на пятой минуте:	316	100	96	100	93,155	0,0001
	1	16	5,1	0	0,0		
	2	8	2,5	3	3,1		
	3	37	11,7	0	0,0		
	4	68	21,5	1	1,0		
	5	96	30,4	19	19,8		
	6	60	19,0	30	31,2		
	7	27	8,5	39	40,6		
	8	4	1,3	4	4,2		
	9	0	0,0	0	0,0		
	10	0	0,0	0	0,0		
6	Вес ребенка при рождении:	323	100	97	100	36,346	0,0001
	менее 1000 г	225	69,7	34	35,1		
	1000-1500 г	98	30,3	63	64,9		
7	Зондовое кормление:	312	100	97	100	12,557	0,002
	нет	80	25,6	41	42,3		
	да, менее 30 суток	183	58,7	50	51,5		
	да, более 30 суток	49	15,7	6	6,2		
8	ЗВУР в периоде новорожденности:	316	100	97	100	17,237	0,001
	нет	192	60,8	42	43,3		
	да, первой степени	42	13,3	30	30,9		
	да, второй степени	49	15,5	15	15,5		
	да, третьей степени	33	10,4	10	10,3		
9	Ишемия мозга в периоде новорожденности:	319	100	97	100	70,716	0,0001
	нет	110	34,5	8	8,2		
	да, первой степени	48	15,0	37	38,1		
	да, второй степени	77	24,1	48	49,5		
	да, третьей степени	84	26,3	4	4,1		
10	Внутрижелудочковое кровоизлияние в периоде новорожденности:	319	100	97	100	34,521	0,0001
	нет	140	43,9	73	75,5		
	да, первой степени	37	11,6	11	11,3		
	да, второй степени	58	18,2	8	8,2		
	да, третьей степени	84	26,3	5	5,2		
11	Перивентрикулярная лейкомаляция в периоде новорожденности:	318	100	97	100	2,636	0,104

продолжение таблицы 2

	нет	297	93,4	85	87,6		
	да	21	6,6	12	12,4		
12	ОАП гемодинамически значимый:	317	100	97	100	3,653	0,056
	нет	240	75,7	83	85,6		
	да	77	24,3	14	14,4		
13	ОАП закрыт:	318	100	97	100	14,357	0,0001
	нет	275	86,5	67	69,1		
	да	43	13,5	30	30,9		
14	Ретинопатия недоношенных:	317	100	97	100	142,664	0,0001
	нет	259	81,7	15	15,5		
	да	58	18,3	82	84,5		
15	Респираторный дистресс-синдром у новорожденных:	320	100	97	100	2,834	0,092
	нет	50	15,6	23	23,7		
	да	270	84,4	74	76,3		
16	Бронхолегочная дисплазия:	318	100	97	100	6,180	0,013
	нет	270	84,9	71	72,2		
	да	48	15,1	26	26,8		
17	Бактериальный сепсис новорожденных:	319	100	97	100	1,829	0,176
	нет	286	89,7	92	94,8		
	да	33	10,3	5	5,2		
18	Внутриамниотическая инфекция:	246	100	97	100	6,090	0,014
	нет	147	59,8	43	44,3		
	да	99	40,2	54	55,7		
19	Пневмония:	320	100	97	100	3,292	0,070
	нет	86	26,9	36	37,1		
	да	234	73,1	61	62,9		
20	Энтероколит:	320	100	97	100	66,433	0,0001
	нет	133	41,6	86	88,7		
	да	187	58,4	11	11,3		

Таблица 3

Описательная статистика организационных факторов

№	Организационные факторы	Основная группа		Контрольная группа		χ^2	p
		N	%	N	%		
1	Уровень медицинского учреждения, где проходили роды:	323	100	96	100	37,191	0,0001
	первый	28	8,7	20	20,8		
	второй	70	21,7	42	43,8		
	третий	225	63,6	34	35,4		
2	Применялся ли препарат дексаметазон в реанимационном отделении:	316	100	97	100	1,432	0,231
	нет	251	79,4	83	85,6		
	да	65	20,6	14	14,4		
3	Соблюдение стандартов и клинических рекомендаций оказания медицинской помощи в женской консультации:	198	100	97	100	9,458	0,024
	в полном объеме	176	88,9	96	99,0		
	не в полном объеме диагностические	12	6,1	0	0,0		
	не в полном объеме лечебные	1	0,5	0	0,0		
	не в полном объеме диагностические и лечебные	9	4,5	1	1,0		
4	Соблюдение стандартов и клинических рекомендаций оказания медицинской помощи в родильном доме:	309	100	97	100	2,236	0,525
	в полном объеме	302	97,7	97	100		
	не в полном объеме диагностические	3	1,0	0	0,0		
	не в полном объеме лечебные	1	0,3	0	0,0		
	не в полном объеме диагностические и лечебные	3	1,0	0	0,0		
5	Соблюдение стандартов и клинических рекомендаций оказания медицинской помощи на педиатрическом участке:	126	100	97	100	6,388	0,094
	в полном объеме	118	93,7	97	100		
	не в полном объеме диагностические	4	3,2	0	0,0		
	не в полном объеме лечебные	3	2,4	0	0,0		
	не в полном объеме диагностические и лечебные	1	0,8	0	0,0		
6	Состояние при поступлении ребенка в стационар:	164	100	97	100	80,685	0,0001
	удовлетворительное	2	1,2	5	5,2		
	средней тяжести	6	3,7	38	39,2		
	тяжелое	58	35,4	41	42,3		
	очень тяжелое	98	59,8	13	13,4		

Таблица 4

Описательная статистика биологических факторов, имевших место до беременности							
№	Биологические факторы (до беременности)	Основная группа		Контрольная группа		χ^2	p
		N	%	N	%		
1	Порядковый номер беременности матери:	323	100	97	100	25,135	0,0001
	первая	95	29,4	15	15,5		
	вторая	82	25,4	24	24,7		
	третья	44	13,6	31	32,0		
	четвертая	42	13,0	18	18,6		
	пятая и более	60	18,6	9	9,3		
2	Порядковый номер родов:	323	10	97	100	11,133	0,025
	первые	152	47,1	35	37,1		
	вторые	99	30,7	41	42,3		
	третьи	48	14,9	19	19,6		
	четвертые	14	4,9	0	0,0		
	пятые и более	10	3,1	1	1,0		
3	Акушерский анамнез:	317	100	97	100	29,548	0,0001
	выкидыш	15	4,7	0	0,0		
	аборт	59	18,6	0	0,0		
4	Обнаружен ли цитомегаловирус в анамнезе матери:	323	100	96	100	11,706	0,001
	нет	277	85,8	67	69,8		
	да	46	14,2	29	30,2		
5	Наличие хронических соматических заболеваний у матери:	323	100	96	100	0,000	1,000
	нет	77	23,8	23	24,0		
	да	246	76,2	73	76,0		
6	Есть ли гинекологические заболевания у матери:	322	100	97	100	41,927	0,0001
	нет	172	53,4	15	15,5		
	да	150	46,6	82	84,5		
7	Проводилось ли медико-генетическое консультирование по беременности:	264	100	97	100	16,035	0,0001
	да	111	42,0	18	18,6		
	нет	153	58,0	79	81,4		

При этом статистически значимые различия (при уровне значимости 0,05) выявлены в отношении всех рассматриваемых биологических факторов, возникших во время беременности, кроме беременности, наступившей при экстракорпоральном оплодотворении

(ЭКО), маловодия и направления беременной на госпитализацию по соматическому заболеванию или угрозе прерывания в стационар. Анализ биологических факторов, возникших во время беременности, представлен в табл. 5.

Таблица 5

Описательная статистика биологических факторов, возникших во время беременности							
№	Биологические факторы (во время беременности)	Основная группа		Контрольная группа		χ^2	p
		N	%	N	%		
1	2	3	4	5	6	7	8
1	ЭКО-беременность:	323	100	97	100	3,501	0,061
	нет	278	86,1	91	93,8		
	да	45	3,9	6	6,2		
2	В течение беременности угроза прерывания:	322	100	97	100	6,646	0,01
	нет	78	24,2	11	11,3		
	да	244	75,8	86	88,7		
3	В течение беременности многоводие:	323	100	97	100	24,648	0,0001
	нет	287	88,9	65	67,0		
	да	36	11,1	32	33,0		
4	В течение беременности маловодие:	318	100	95	100	0,247	0,619
	нет	270	84,9	78	82,1		
	да	48	15,1	17	17,9		
5	Характер родов:	322	100	96	100	8,173	0,004
	естественные	101	31,4	46	47,9		
	кесарево сечение	221	68,6	50	52,1		
6	Акушерский анамнез:	317	100	97	100	29,548	0,0001
	неосложненные роды	9	2,8	1	1,0		
	осложненные роды	7	2,2	3	3,1		
	преждевременные роды	227	71,6	93	95,9		
7	Была ли ОРВИ во время беременности у матери:	323	100	97	100	85,509	0,0001
	нет	270	83,6	34	35,1		
	да	53	16,4	63	64,9		

1	2	3	4	5	6	7	8
8	Было ли обострение хронических соматических заболеваний у матери во время беременности:	323	100	96	100	43,170	0,0001
	нет	253	78,3	41	42,7		
	да	70	21,7	55	57,3		
9	Направлялась ли беременная на госпитализацию по соматическому заболеванию или угрозе прерывания в стационар:	217	100	97	00	7,591	0,055
	да	88	40,6	50	51,5		
	нет	129	59,4	47	48,5		

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что матери детей контрольной группы в дородовом периоде наблюдались более регулярно и проходили лечение по сопутствующей соматической патологии и гинекологическим заболеваниям по сравнению с матерями основной группы, что могло способствовать неблагоприятному исходу у детей основной группы.

В структуре смертности детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела на первом месте находятся отдельные состояния перинатального периода (67,1%), на втором – болезни органов дыхания (18,8%), на третьем – врожденные аномалии развития (15,0%), что в целом соответствует структуре по РФ.

Заключение

Проведенный анализ, направленный на выявление наиболее важных факторов, оказывающих влияние на вероятность неблагоприятного исхода у детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела, показал, что в группе социально-экономических факторов к таковым можно отнести: низкий уровень образования матери, низкий уровень образования отца, курение матери, курение отца, неудовлетворительные жилищно-бытовые условия, в которых проживает семья.

В группе биологических факторов наиболее важными являются порядковый номер

беременности, угроза прерывания, многоводие, порядковый номер родов, отягощенный акушерский анамнез (характер родов), острые респираторные вирусные инфекции во время беременности у матери, цитомегаловирусная инфекция в анамнезе матери, обострение хронических заболеваний во время беременности, гинекологические заболевания у матери.

Среди медицинских факторов к таковым относятся низкий срок гестации, пребывание ребенка в отделении реанимации после рождения, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах, вес ребенка при рождении, зондовое кормление, ЗВУР в периоде новорожденности, ишемия мозга в периоде новорожденности, внутрижелудочковое кровоизлияние в периоде новорожденности, ОАП закрытый самопроизвольно, ретинопатии недоношенных, бронхолегочная дисплазия, внутриамниотическая инфекция, энтероколит, применение дексаметазона в реанимационном отделении. Наиболее важными организационными факторами являются соблюдение маршрутизации, а также стандартов и клинических рекомендаций оказания медицинской помощи в женской консультации, медико-генетическое консультирование по беременности, состояние при поступлении ребенка в стационар.

Сведения об авторах статьи:

Яковлева Людмила Викторовна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: fock20051@mail.ru.

Егорова Наталья Николаевна – д.м.н., ученый секретарь отделения медицинских наук и здравоохранения Академии наук Республики Башкортостан. Адрес: 450077, г. Уфа, ул. Кирова, 15. E-mail: priemnaya.anrb@bashkortostan.ru.

Семавина Людмила Юрьевна – ассистент кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заместитель главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ РДКБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: semavinaLY@doctorr.ru.

Франц Марина Валерьевна – к.т.н., доцент кафедры экономики предпринимательства ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Карла Маркса, 12, корпус 3. E-mail: tan-marina@mail.ru.

Мулюкова Азалия Ирековна – ассистент кафедры поликлинической и неотложной педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: azaliya_mulykova@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тенденции младенческой и детской смертности в условиях реализации современной стратегии развития здравоохранения Российской Федерации / А.А. Баранов [и др.] // Вестник РАМН. – 2017. – Т. 72, № 5. С. 375-382. doi: 10.15690/vramn867.
2. Байбарина, Е.Н. Служба родовспоможения в Российской Федерации: достигнутые результаты и перспективы развития / Е.Н. Байбарина, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Заместитель главного врача. – 2014. – № 5. – С. 6-14.
3. Traisrisilp, K. Pregnancy outcomes of mothers with very advanced maternal age (40 years or more) / K. Traisrisilp, T. Tongsong // J Med Assoc Thai. – 2015. – Vol. 98, № 2. P. 117-122.
4. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age / A. Dietl [et al.] // Geburtshilfe Frauenheilkd. – 2015. – Vol. 75, № 8. – P. 827-832. doi:10.1055/s-0035-1546109.

5. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts / M. Casas [et al.] // *Scand. J. Work Environ Health.* - 2015. - Vol. 41, № 4. - P. 384-396. doi: 10.5271/sjweh.3500.
6. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts / M. Ruiz [et al.] // *J Epidemiol Community Health.* - 2015. - Vol. 69, № 9. - P. 826-833. doi: 10.1136/jech-2014-205387.
7. The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / J. Hou [et al.] // *GynecolEndocrinol.* - 2016. - Vol. 32, № 1. - P. 9-13. doi: 10.3109/09513590.2015.1104296.
8. Факторы риска преждевременных родов. Ближайшие исходы у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Р.Х. Шангареева [и др.] // *Профилактическая медицина.* - 2019. - Т. 22, № 6. - С. 70-79. doi: 10.17116/profmed20192206170.
9. Intrauterine infection, immune system and premature birth / F.R. Helmo[et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2018. - Vol. 31, № 9. - P. 1227-1233. doi:10.1080/14767058.2017.1311318.
10. Soneji S. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth / S.Soneji, H Beltrán-Sánchez // *JAMA Netw Open.* 2019. Vol. 2, № 4. P. e192514. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2514.
11. Продолжительность постнатальной жизни и структура смертности новорожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела / В.Л. Янин [и др.] // *Научный медицинский вестник Югры.* - 2018. - № 4. - С. 65-75.
12. Лебедева, О.В. Заболеваемость и смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: факторы риска и пути снижения [Электронный ресурс] // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание.* - 2015. - №2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5124.pdf> (дата обращения 01.02.2021). doi: 10.12737/11200.

REFERENCES

1. Tendencies of Infantile and Child Mortality in the Conditions of Implementation of the Modern Strategy of Development of Health Care of the Russian Federation / A.A. Baranov [et al.] // *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;72(5):375-82 (in Russ.). doi: 10.15690/vramn867.
2. Baibarina E.N., Filippov O.S., Guseva E.V. Sluzhba rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii: dostignutye rezul'taty i perspektivy razvitiya (Obstetrics service in the Russian Federation: achieved results and development prospects) // *Zamestitel' glavnogo vracha.* 2014;(5):6-14 (in Russ.).
3. Traisrisilp, K., Tongsong T. Pregnancy outcomes of mothers with very advanced maternal age (40 years or more) // *J MedAssoc Thai.* 2015;98(2): 117-22 (in Engl.).
4. Pregnancy and Obstetrical Outcomes in Women Over 40 Years of Age / A. Dietl [et al.] // *GeburtshilfeFrauenheilkd.* 2015;75(8):827-32 (in Engl.). doi: 10.1055/s-0035-1546109.
5. Maternal occupation during pregnancy, birth weight, and length of gestation: combined analysis of 13 European birth cohorts / M. Casas [et al.] // *Scand. J. Work Environ Health.* 2015;41(4):384-96 (in Engl.). doi: 10.5271/sjweh.3500.
6. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts / M. Ruiz [et al.] // *J Epidemiol Community Health.* 2015;69(9):826-33 (in Engl.). doi: 10.1136/jech-2014-205387.
7. The impact of maternal hypothyroidism during pregnancy on neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis / J. Hou [et al.] // *GynecolEndocrinol.* 2016;32(1): 9-13 (in Engl.). doi: 10.3109/09513590.2015.1104296.
8. Risk factors for preterm labor. Immediate outcomes in very low and extremely low birth weight babies / R.Kh. Shangareeva [et al.] // *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(6):70-9(in Russ.). doi: 10.17116/profmed20192206170.
9. Intrauterine infection, immune system and premature birth / F.R. Helmo[et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(9):1227-33 (in Engl.). doi: 10.1080/14767058.2017.1311318.
10. Soneji S., Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth // *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e192514(in Engl.).doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2514.
11. Duration of postnatal life and structure of the deceased infants with extremely low and very low birth weight / V.L. Yanin [et al.] // *Scientific medical bulletin of Ugra.* 2018;(4):65-75(in Russ.).
12. Lebedeva O.V. Morbidity and mortality of children with very low and extremely low body weight at birth: risk factors and ways to reduce them [Electronic resource] // *Journal of New Medical Technologies. Electronic edition.* 2015;(2). URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-2/5124.pdf> (accessed 01.02.2021) (in Russ.). doi: 10.12737/11200.

УДК 611-053.4:572.087

© А.А. Мершалова, Г.Н. Бородина, 2021

А.А. Мершалова, Г.Н. Бородина ЦЕНТИЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ 13-15-ЛЕТНИХ ПОДРОСТКОВ АЛТАЙСКОГО КРАЯ ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

Цель исследования: оценка центильным методом физического здоровья подростков 13-15 лет, проживающих в Алтайском крае.

Материал и методы: в исследование были включены 676 подростков 13-15 лет, проживающих в Алтайском крае. Проводились измерения основных антропометрических показателей (длина тела, масса тела, окружности груди и головы) и дополнительно измерены окружности талии, бедер, ширина плеч и таза. В работе использовались стандартные антропометрические приборы: ростомер, электронные весы, сантиметровая лента, толстотный циркуль. Дальнейшая оценка физического здоровья подростков производилась центильным методом.

Результаты и выводы: были составлены центильные таблицы роста, веса, обхватных и широтных размеров подростков. Данные параметры сравнивались с аналогичными, полученными в 2008 году в Алтайском крае, а также в других регионах. При сравнении выяснилось, что современные подростки Алтайского края гораздо крупнее не только своих сверстников 2008 года, но и сверстников, проживающих в отдаленных регионах (Андижан, Тверь). Таким образом, для оценки физического развития подростков каждого региона необходимы индивидуальные центильные таблицы, которые должны быть чаще актуализированы.

Ключевые слова: подростки, физическое развитие, центильный метод.

A.A. Mershalova, G.N. Borodina
**CENTILE CHARACTERISTICS OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT
 OF 13-15 YEAR OLD ADOLESCENTS IN THE ALTAI TERRITORY**

Objective: assessment of physical health by the centile method of adolescents aged 13-15 years living in the Altai Territory.

Material and methods. The study included 676 adolescents aged 13-15 years living in the Altai Territory. The main anthropometric parameters (body length, body weight, chest and head circumference) were measured, and the waist, hip, shoulder and pelvic circumferences were additionally determined. The work used standard anthropometric devices: height meter, electronic scales, measuring tape, thick compasses. Further assessment of physical health was carried out by the centile method.

Results and conclusions. Centile tables of height, weight, girth and latitudinal dimensions of adolescents were compiled. These parameters were compared with similar ones obtained in 2008 in the Altai Territory, as well as in other regions. When comparing, it turned out that modern adolescents of the Altai Territory are much larger their peers of 2008, but also their peers living in remote regions (Andijan, Tver). Thus, to assess the physical development of adolescents in each region, individual centile tables are required, which should be updated more often.

Key words: adolescents, physical development, centile method.

Понятие «физическое здоровье» и «физическое развитие» очень тесно взаимосвязаны, так как невозможно определить уровень одного без другого. Физическое развитие – совокупность морфологических и функциональных признаков, характеризующих процессы созревания и развития, обусловленных наследственными факторами и условиями внешней среды [5], которые являются показателем здоровья человека и нации в целом. Многочисленные исследования свидетельствуют о снижении уровня физического здоровья населения в разных регионах России [3,5]. Физическое развитие детей и подростков может существенно разниться в зависимости от пола, возраста, этноса и образа жизни индивида, климатической зоны проживания, социального, биологического и других факторов [1,3,4,8,9]. Для своевременного выявления проблемы и поиск ее решения антропометрические показатели исследуются с первых дней жизни ребенка и до передачи его в сеть взрослой поликлиники. Одним из информативных и экспресс-методов оценки физического здоровья является непараметрический центильный метод.

Материал и методы

В исследовании участвовали 676 мальчиков славянской национальности 13-15 лет, проживающих в Алтайском крае, законные представители которых дали согласие на проведение антропометрических измерений. Критериями исключения являлись возраст менее 13 лет или более 15 лет, хронические заболевания в стадии декомпенсации, дети с ограниченными возможностями здоровья, отказ законного представителя. Для проведения

данного исследования ранее было получено разрешение локального этического комитета от 25.10.2019 г. Алтайского государственного медицинского университета. Соматометрическое обследование проводилось по методике В.В. Бунака [2]. Длину тела мальчиков измеряли с помощью ростомера. Масса тела определялась на электронных медицинских весах с точностью до 50 г, обхватные параметры – с помощью сантиметровой ленты с точностью до 0,5 см, ширина таза – с помощью толстотного циркуля. В помещении были соблюдены комфортные температура и степень освещенности. Измерения проводились без одежды и обуви в утренние часы.

Статистическая обработка материала проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS для Windows (версия 17,0). Вычислены медиана и интерквартильный размах показателей [7]. Проведен центильный анализ с использованием центилей P3, P10, P25, P50, P75, P90, P97. Интервал P25-P75 принимался за норму.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено, что у 13-летних подростков средний рост равен 165,8 см [155,8;173,5], что на 8% больше, чем в 2008 году (табл. 1). Аналогичные результаты получены при исследовании массы тела (табл. 2) и окружности грудной клетки (табл. 3). Так, средний вес подростков составляет 51,2 [46,8;61,3], что на 15% больше, чем в 2008 году [6]. Алтайские подростки на 5-10% выше и на 14-20% тяжелее своих сверстников, проживающих в других регионах [1,4,8,9].

Таблица 1

Центильная характеристика длины тела (см) у юношей Алтайского края

Возраст, лет	Год	Центили						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
13	2020	141,5	144,7	155,8	165,8	173,5	182,1	184,0
	2008	140,2	143,6	147,4	-	160,4	165,8	169,6
14	2020	145,5	161,8	165,0	169,0	172,0	177,4	184,0
	2008	144,9	148,3	152,4	-	166,4	172,2	176,0
15	2020	161,0	165,0	168,0	175,0	177,0	182,0	186,0
	2008	149,3	153,2	158,0	-	172,0	178,0	181,0

Таблица 2

Центильная характеристика массы тела (кг) у юношей Алтайского края

Возраст, лет	Год	Центили						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
13	2020	36,5	38,9	46,8	51,2	61,3	74,5	79,4
	2008	31,0	33,4	39,8	-	49,0	56,2	63,9
14	2020	41,0	49,0	55,0	61,0	73,5	81,4	90,0
	2008	34,0	35,2	42,2	-	54,6	62,2	70,6
15	2020	44,4	53,0	56,0	60,5	70,5	91,0	108,0
	2008	37,8	40,8	46,9	-	60,2	65,1	76,5

Таблица 3

Центильная характеристика окружности грудной клетки (см) у юношей Алтайского края

Возраст, лет	Год	Центили						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
13	2020	69,6	70,3	73,4	78,6	89,8	94,3	99,2
	2008	64,7	66,9	70,2	-	78,2	82,2	87,0
14	2020	73,5	75,4	79,0	83,0	85,5	95,5	108,5
	2008	67,0	68,6	73,1	-	81,8	86,2	91,0
15	2020	73,5	80,5	83,5	85,5	95,0	98,0	116,0
	2008	70,0	72,6	76,3	-	85,7	90,1	94,2

В 14 лет подростки Алтайского края при небольшом увеличении роста (табл. 1) значительно прибавляют в весе (в среднем до 10 кг). В 2008 году в данном возрасте отмечалось увеличение массы тела на 3-4 кг (табл. 2). Окружность грудной клетки увеличивается в среднем на 5 см. У сверстников, проживающих в других регионах, показатели роста, веса и окружности грудной клетки ниже [1,4,8,9].

В 15 лет отмечается скачок роста (табл. 1), при этом вес и окружность грудной клетки практически не изменяются (табл. 2, 3). У

сверстников, проживающих в соседнем регионе (г. Новосибирск), данные показатели практически не отличаются. Их средний рост составляет 168,2-176, 2 см, вес – 52,2-64,8 кг, окружность грудной клетки – 77,2-86,2 см [9].

Окружность головы практически одинакова у подростков 13-15 лет, проживающих как в Алтайском крае (табл. 4), так и в других регионах [1,4,8,9]. Дополнительно были составлены центильные таблицы для обхватных размеров талии и бедер, а также для измерения ширины плеч и таза (табл. 5).

Таблица 4

Центильная характеристика окружности головы (см) у юношей Алтайского края

Возраст, лет	Год	Центили						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
13	2020	52,4	53,0	53,2	55,4	57,2	58,1	58,4
	2008	51,9	52,8	53,7	-	57,3	58,1	59,2
14	2020	53,5	55,5	55,6	56,0	57,5	58,3	58,6
	2008	52,1	53,0	54,0	-	57,5	58,5	59,6
15	2020	52,8	54,0	55,0	56,5	57,6	59,1	59,3
	2008	52,3	53,2	54,3	-	57,8	58,8	60,0

Таблица 5

Центильная характеристика обхватных и широтных параметров (см) у юношей Алтайского края в 2020 году

Возраст, лет	Параметры	Центили						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
13	Обхват талии	63,0	63,5	69,5	71,5	78,5	82,5	99,2
	-«- бедер	72,5	77,5	78,5	85,0	89,0	99,5	102,5
	Ширина плеч	34,5	36,8	37,0	37,5	40,5	42,5	42,8
	-«- таза	24,4	24,5	25,4	25,5	26,8	27,5	27,6
14	Обхват талии	61,5	64,5	66,5	71,5	79,5	89,0	90,5
	-«- бедер	74,5	82,5	84,5	88,5	93,0	101,0	104,5
	Ширина плеч	33,5	35,6	36,8	38,5	41,0	42,5	44,7
	-«- таза	23,4	25,5	26,5	27,0	28,0	30,5	32,0
15	Обхват талии	62,0	64,0	67,0	71,0	81,0	83,5	109,0
	-«- бедер	77,0	81,3	84,5	87,5	96,0	101,5	118,0
	Ширина плеч	36,7	38,0	39,0	40,5	42,0	44,0	45,0
	-«- таза	24,5	25,0	26,0	27,0	29,0	31,0	34,0

Заключение

Таким образом, проведенное исследование выявило, что к 15 годам у подростков отмечается скачок роста, при этом также увеличиваются окружность грудной клетки и ширина плеч. Анализ результатов показал, что

необходима актуализация центильных таблиц, так как антропометрические показатели у современных подростков превышают аналогичные показатели 2008 года. Также необходима актуализация центильных таблиц в зависимости от региона проживания обследуемых.

Сведения об авторах статьи:

Мершалова Анастасия Александровна – аспирант кафедры анатомии ФБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: 8(3852) 56-69-55. E-mail: tserisi@mail.ru.

Бородин Галина Николаевна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анатомии ФБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: 8(3852)56-69-55. E-mail: borodina.g.agmu@gmail.com. ORCID: 0000-0001-5786-8984.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойкузиева М.Б. К центильным характеристикам основных показателей физического развития школьников в возрасте 12-16 лет / М.Б. Бойкузиева, Г.У. Назарова, О.С. Ташбаев, М.М. Носиров, Г.Х. Акбарова, Н.Э. Мадамина // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – №1. – С. 98-100.
2. Бунак В.В. Антропометрия. – М.: Госуд. учеб.-пед. изд-во НАРКОМПРОСА РСФСР, 1941. – 368 с.
3. Галкина, Т.Н. Антропометрическое исследование студентов Пензенского государственного университета / Т.Н. Галкина, И.А. Морозов, И.Г. Белоклокова // Вестник пензенского государственного университета. – 2018. – № 3 (23). – С. 23-33.
4. Дадабаев, В.К. Разработка актуальных центильных таблиц для проведения антропометрических исследований у детей 6-17 лет на примере Тверской области / В.К. Дадабаев, Е.А. Малышева, И.В. Озерова, Р.В. Майоров, Е.В. Нежданова // Тверской медицинский журнал. – 2016. № 5. – С. 74-81.
5. Кильярдианова Р.Р., Макарова В.И. Пропедевтика детских болезней. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С.53.
6. Лобанов Ю.Ф. Основные физические и параклинические константы детского возраста: учебно-методическое пособие / Ю.Ф. Лобанов, А.М. Мальченко, Е.В. Скударнов, А.М. Лесникова, Н.В. Казанина. – Барнаул: Алтайский государственный медицинский университет, 2008. – 136 с.
7. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие для вузов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
8. Тананыкина, А.П. Изучение физического развития школьников с применением центильного метода / А.П. Тананыкина // Амурской научный вестник. – 2017. – №1. – С. 201-208.
9. Тимофеева, Е.П. Центильное распределение основных параметров физического развития подростков 15-17 лет г. Новосибирска / Е.П. Тимофеева, Т.И. Рябиченко, Г.А. Скосырева, Т.В. Карцева, О.Н. Казанина // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – №1. – С. 14.

REFERENCES

1. Boikuzieva M.B., Nazarova G.U., Tashbaev O.S., Nosirov M.M., Akbarova G.Kh., Madaminova N.E. K tsentil'nykh kharakteristikam osnovnykh pokazatelei fizicheskogo razvitiya shkol'nikov v vozraste 12-16 let (To the central characteristics of the main indicators of physical development of schoolchildren aged 12-16 years). Zhurnal teoreticheskoi i klinicheskoi meditsiny. 2015;(1):98-100. (In Russ).
2. Bunak V.V. Anthropometry. State educational and pedagogical publishing House of the People's Commissariat of the RSFSR. Moscow, 1941. 368 p. (In Russ).
3. Galkina T.N., Morozov I.A., Beloklokov I.G. Antropometricheskoe issledovanie studentov Penzenskogo gosudarstvennogo universiteta (Anthropometric study of students of the Penza State University). Vestnik penzenskogo gosudarstvennogo universiteta. 2018;(3) (23):23-33. (In Russ).
4. Dadabaev V.K., Malysheva E.A., Ozerova I.V., Maiorov R.V., Nezhdanova E.V. [et al.]. Development of actual tsentilnykh tables for carrying out anthropometrical researches in children of 6-17 years old. Tver State Medical Universiti. 2016;(5):74-81. (In Russ).
5. Kiliardiyarova R.R., Makarova V.I. Propedevtika detskikh boleznei. (Propaedeutics of children's diseases) – 2-e izd. – М.: GEOTAR - Media, 2017. – С. 53. (In Russ).
6. Lobanov Yu.F. Osnovnye fizicheskie i paraklinicheskie konstanty detskogo vozrasta: uchebno-metodicheskoe posobie (Basic physical and paraclinical constants of childhood.) / Yu.F. Lobanov, A.M. Mal'chenko, E.V. Skudamov, A.M. Lesnikova, N.V. Kazanina. – Barnaul: Altaiskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet, 2008. -136 s. (In Russ).
7. Petri A., Sebin K. Naglyadnaya meditsinskaya statistika: ucheb. posobie dlya vuzov. (Visual medical statistics: textbook. manual for universities) – М.: GEOTAR - Media, 2015. – 216 s. (In Russ).
8. Tananykina A.P. Study of physical development of schoolchildren with the application of the centile metod. Amur State University of Humanities and Pedagogy. 2017;(1): 201-208. (In Russ).
9. Timofeeva E.P., Ryabichenko T.I., Skosyeva G.A., Kartseva T.V., Kazanina O.N. Tsentil'noe raspredelenie osnovnykh parametrov fizicheskogo razvitiya podrostkov 15-17 let g. Novosibirsk (Centile distribution of the main parameters of physical development of adolescents aged 15-17 years in Novosibirsk). Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015;(1):14. (In Russ).

УДК 616.125-008.313:615.273.53

© Б. Канаткызы, 2021

Б. Канат кызы

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К НАЗНАЧЕНИЮ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ВАРФАРИНОМ И РИВАРОКСАБАНОМ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

*Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева,
Кыргызская Республика, г. Бишкек*

Цель исследования: оценка приверженности к лечению пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, получавших антикоагулянтную терапию.

Материал и методы. В ходе исследования провели наблюдение за 279 пациентами с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии. В зависимости от принимаемого вида антикоагулянта пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 224 (80,3%) человека, которые принимали варфарин; вторую группу – 55 (19,7%) человек, им был назначен новый оральные антикоагулянт – ривароксабан.

Результаты и обсуждение. К концу периода наблюдения предписание врача выполняли только 12% пациентов первой группы и 32,7% второй группы. Причиной отказа больного от приема варфарина в подавляющем большинстве случаев стала невозможность контроля международного нормализованного отношения (МНО), а в случае назначения ривароксабана причиной отказа от препарата явилась высокая стоимость препарата.

Заключение. Для эффективной профилактики тромбозомболических осложнений при фибрилляции предсердий необходимо разработать меры для улучшения приверженности пациентов к терапии.

Ключевые слова: гериатрия, пожилые люди, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, варфарин, приверженность.

B. Kanat kyzy

ADHERENCE TO THE APPOINTMENT OF ANTICOAGULANT THERAPY WITH WARFARIN AND RIVAROXABAN IN ELDERLY PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION IN THE KYRGYZ REPUBLIC

Purpose: to assess the adherence to treatment in elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation who were prescribed anticoagulant therapy.

Material and methods. During the study, 279 patients with atrial fibrillation of nonvalvular etiology were observed. Depending on the type of anticoagulant taken, the patients were divided into 2 groups: the first group included 224 (80,3%) people who took warfarin, the second group – 55 (19,7%) people, who were prescribed a new oral anticoagulant – rivaroxaban.

Results and discussion. By the end of the observation period, only 12% of patients in the first group and 32.7% of the second group complied with the doctor's prescription. The vast majority of patients refused warfarin therapy due to the inability to control the international normalized ratio (INR). In the case of the appointment of rivaroxaban, the reason for the refusal to take was the high cost of the drug.

Conclusions. Effective prevention of thromboembolic complications in atrial fibrillation requires the development of appropriate measures to improve patients' adherence to treatment.

Key words: geriatrics, elderly people, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, warfarin, adherence.

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее распространенный вид аритмии, которым по разным оценкам страдает от 0,5 до 3% населения во всем мире [1,2]. Гемодинамические изменения и тромбоз, связанные с ФП, увеличивают риск сердечной недостаточности, инсульта и внезапной смерти [3].

Антагонисты витамина К (АВК) и в первую очередь варфарин, а также новые пероральные антикоагулянты (НОАК) являются двумя основными типами антикоагулянтов, которые в настоящее время используются у пациентов с ФП [4]. При применении варфарина врачам необходимо тщательно контролировать международное нормализованное отношение (МНО), поскольку препарат взаимодействует с другими лекарствами или продуктами питания и имеет узкий терапевтический диапазон [5]. НОАК следует назначать в том случае, если при использовании варфарина затруднительно поддерживать МНО на желаемом терапевтическом уровне. Однако варфарин по-прежнему является наиболее распространенным и широко используемым антикоагулянтом у пациентов с ФП.

Высокая приверженность к терапии антикоагулянтами обеспечивает безопасность данных лекарственных препаратов и эффективную профилактику инсульта. Низкая приверженность у пациентов к приему антикоагулянтов приводит к более высокой смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. Знание факторов, влияющих на регулярность приема пациентами антикоагулянтов, поможет определить группы населения, подверженные наибольшему риску несоблюдения режима лечения, и способствует разработке мер для улучшения результатов терапии.

У пациентов с ФП в Кыргызской Республике при назначении антикоагулянтной терапии возникает множество вопросов. Недавние исследования показали, что из 377 пациентов с неклапанной ФП должная антикоагулянтная терапия была назначена только в 43% случаев, а адекватная антикоагуляция к концу года была достигнута только у 12,2% пациентов [6]. При этом низкая приверженность была связана с опасениями по поводу побочных реакций на лекарства, недостаточным знанием о лекарственных средствах антикоагулянтного действия и невозможностью часто посещать лабораторию для контроля МНО.

В этой связи представляется весьма актуальным необходимость дальнейшей объективной оценки ситуации по приверженности лечению антикоагулянтами у пациентов Кыргызской Республики.

Цель исследования – оценка приверженности пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которым была назначена антикоагулянтная терапия антагонистами – витамином К – варфарином и новым пероральным антикоагулянтом – ривароксабаном.

Материал и методы

Было проведено ретроспективное исследование в центрах семейной медицины г. Бишкека, в ходе которого анализировали амбулаторные медицинские карты 279 пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии, которым были назначены антикоагулянты варфарин и ривароксaban. Пациенты в зависимости от вида принимаемых оральных антикоагулянтов были разделены на 2 группы: 1-я группа – 224 пожилых человека, средний возраст составил 68,8±4,74 года, которые принимали варфарин;

2-я группа – 55 пожилых людей, средний возраст $69,1 \pm 5,93$ года, которым был назначен ривароксабан. Срок наблюдения составил 1 год от момента начала приема препаратов. У

всех пациентов, принимающих варфарин, рассчитывали МНО (целевой уровень от 2,0 до 3,0). Характеристика пациентов представлена в таблице.

Таблица

Характеристика пациентов, участвующих в исследовании			
Характеристика пациентов	1-я группа, принимавшая варфарин (n=224)	2-я группа, принимавшая ривароксабан (n=55)	P
Всего пациентов, n	224	55	
Средний возраст, лет	$68,8 \pm 4,74$ (65; 74)	$69,1 \pm 5,93$ (65; 74)	$p > 0,05$
Мужчины, n (%)	71 (31,7)	17 (30,9%)	$p > 0,05$
Женщины, n (%)	153 (68,3)	38 (69,1%)	$p > 0,05$
Артериальная гипертензия, n (%)	180 (80,4)	46 (81,8%)	$p > 0,05$
Ишемическая болезнь сердца, n (%) / в том числе инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	137 (61,2) 40 (17,8)	33 (60%) 10 (18,1%)	$p > 0,05$
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	49 (21,9)	12 (21,8%)	$p > 0,05$
Сахарный диабет 1- и 2-го типов, n (%)	57 (25,4)	13 (23,6%)	$p > 0,05$
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, n (%)	51 (22,8)	11 (20,0%)	$p > 0,05$
Хроническая болезнь почек, n (%)	6 (2,7)	0	$p < 0,05$

Среди плохо контролируемых пациентов нами был проведен опрос с целью выяснения причины их нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО. Также проведено анкетирование 88 врачей центров семейной медицины для определения их информированности в назначении антитромботической терапии с использованием разработанной нами анкеты, включающей знания о антикоагулянтах и об использовании на практике шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED.

Статистический анализ данных и математическая обработка проведены с использованием программы Microsoft Excel, пакета прикладных программ Statistica Excel, пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для оценки статистической значимости различий использовали критерий Манна-Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обе сравниваемые группы были сопоставимы по возрасту и сопутствующим заболеваниям в анамнезе, как представлено в таблице ($p > 0,05$). Исключение составили больные с хронической болезнью почек со значимым снижением скорости клубочковой фильтрации в 1-й группе пациентов ($p < 0,05$).

Изучение причинных факторов риска развития тромбозомболических осложнений (ТЭО) и их распределение по шкалам показало, что все пациенты исследования имели высокий риск возникновения ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 и низкий риск развития геморрагических осложнений (средний балл $1,49 \pm 0,05$ по шкале HAS-BLED). Всем пациентам были назначены антикоагулянты. В странах с низким и средним уровнем доходов варфарин является основным пероральным антикоагулянтом, доступным в системе обще-

ственного здравоохранения [7]. В этом плане Кыргызская Республика не является исключением: именно этим объясняется назначение варфарина в большинстве случаев (80,3%), остальные пациенты (19,7%) получали ривароксабан.

По данным обзора R.A. Rodriguez et al. (2013) приверженность к лечению АВК в разных исследованиях варьировала от 42 до 78% [8]. Согласно данным крупного регистра пациентов с ФП – ORBIT-AF 10% от всего числа принимающих варфарин спустя год отказались от его приема [9]. Что касается приверженности к НОАК по выводам обсервационных исследований она варьировала от 38 до 99,7% [10].

В нашем исследовании наблюдение в течение года за динамикой числа пациентов, приверженных к терапии антикоагулянтами, выявило серьезные проблемы: спустя 3 месяца варфарин принимали 154, через 6 месяцев – 89, через 9 месяцев – 41 и к концу года – всего 27 пациентов (см. рисунок). Это то реальное количество пациентов, которые в течение года регулярно наблюдались и следовали рекомендациям врачей центра семейной медицины.

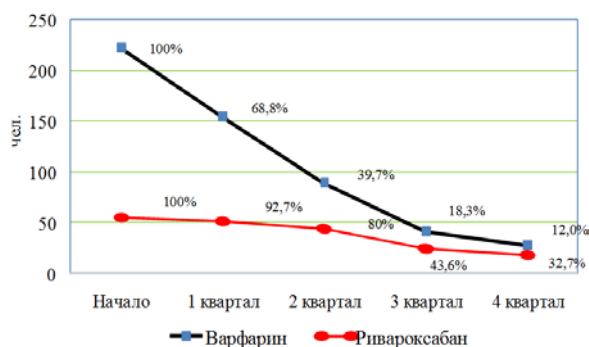


Рис. Динамика количества пациентов, приверженных к терапии пероральными антикоагулянтами в течение 12 месяцев наблюдения

Во 2-й группе также наблюдалось уменьшение числа пациентов, принимающих ривароксабан, но их количество значительно превышало группу, получающих варфарин ($p < 0,05$), что указывает на более высокую приверженность пациентов 2-й группы. При сравнении доли пациентов, которые продолжали принимать препараты, достоверная разница выявилась уже через 3 месяца ($p < 0,05$) от начала приема антикоагулянтов.

По данным литературы частые причины прекращения лечения напрямую были связаны с предпочтением врача в 47,7%, отказом пациента – 21,1% и кровотечением во время приема препарата – 20,2% [9]. Влияние на приверженность может оказать и длительность терапии, что наглядно показали результаты исследовательской базы данных общей врачебной практики Великобритании. Так, по их результатам, в течение пяти лет наблюдения приверженность к АВК постепенно снижалась: однолетняя приверженность составила 70%, двухлетняя – 50% и пятилетняя – 35% [10].

Важнейшей причиной отказа от приема антикоагулянтов у исследованных нами больных оказалась невозможность регулярно контролировать МНО и страх развития кровотечения. Среди мотивов нерегулярного посещения врача и контроля показателей МНО главными причинами явились большие очереди в центрах семейной медицины и отсутствие финансовых средств на поездку до лаборатории.

Следует отметить, что среди причин неприема препаратов имелись также противопоказания медицинского характера (анемии, нарушение функции почек, обострение язвенной болезни желудка, непереносимость препарата и т.д.), которые наблюдались у 17 (7,6%) пациентов 1-й группы и 2 (3,6%) – 2-й, и злоупотребление алкогольными напитками – у 1 пациента 1-й группы.

При назначении НОАК, в абсолютном большинстве случаев (63,7%) причиной отказа от приема ривароксабана явилась высокая стоимость препарата. При опросе этих пациентов оказалось, что они чаще всего по рекомендации семейного врача переходили на прием аспиринсодержащих препаратов, тем самым повышали риски тромбоэмболических осложнений.

В систематическом обзоре Pugh D. и соавт. (2011) показано, что врачи испытывают чувство ответственности за развитие серьезного кровотечения у пациента, хотя их беспокойство превышает риски возникновения инсульта [11]. Эти моменты были зафиксированы и в нашем исследовании. Проведенный нами опрос среди врачей выявил, что в 49 случаях варфарин не был назначен из-за риска развития серьезного кровотечения.

Нами было проведено анкетирование 88 врачей для оценки информированности в вопросах антикоагулянтной терапии. Так, 51 (57,9%) врач основным антикоагулянтом в анкете указал варфарин как препарат выбора для профилактики антитромботических осложнений; 10 (11,4%) специалистов назвали антиагреганты. Про существование новых оральных антикоагулянтов в анкете отметили 27 (30,7%) врачей. На вопрос об использовании шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED на практике положительно ответили 48 (54,5%) врачей.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть важность приверженности к антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, которая оказалась очень низкой в нашем исследовании. Большинство пациентов отказалось от терапии варфарином в связи с невозможностью контроля МНО. Врачи центров семейной медицины редко назначали антикоагулянты на амбулаторном этапе лечения из-за риска развития кровотечений. Основным препаратом выбора для специалистов остается варфарин, терапию которым можно признать адекватной только у незначительного числа пациентов (12%). Следует увеличить назначение новых оральных антикоагулянтов среди пожилых пациентов с неклапанными причинами развития фибрилляции предсердий. Наше исследование показало необходимость системных подходов в повышении приверженности пациентов к терапии антикоагулянтами.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Сведения об авторе статьи:

Канат кызы Базира – аспирант кафедры госпитальной терапии, профпатологии с курсом гематологии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. Адрес: Кыргызская Республика, 720020, г. Бишкек, улица Ахунбаева, 92. E-mail: s.480077@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective / M. Zoni-Berisso [et al.] // Clin. Epidemiol. – 2014. – №6. – P. 213-220.
2. Lippi, G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar, G. Cervellin // Int. J. Stroke. – 2021. – Vol. 16, №2. – P. 217-221.

3. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis / A. Kishore [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, №2. – P. 520-526.
4. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society / C.T. January [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, №21. – P. e1–76.
5. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS / P. Kirchhof [et al.] // EP Europace. – 2016. – Vol. 18, №11. – P. 1609-1678.
6. Анализ антитромботической терапии у пожилых людей во врачебной клинической практике центров семейной медицины Кыргызской Республики / К.К. Базира [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2021. – №1. – С. 40-47.
7. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil / M.A.P. Martins [et al.] // Heart. – 2017. – Vol. 103, №14. – P. 1089–1095.
8. Rodriguez, R.A. Non adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? / R.A. Rodriguez, M.Carrier, P.S. Wells // J. Thromb. Haemost. – 2013. – Vol. 11, №2. – P. 390-394.
9. Reasons for warfarin discontinuation in the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF) / E.C. O'Brien [et al.] // Am. Heart J. – 2014. – Vol. 168, №4. – P. 487–494.
10. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants / V. Raparelli [et al.] // Thromb. Haemost. – 2017. – Vol. 117, №2. – P. 209-218.
11. Pugh, D. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review / D. Pugh, J. Pugh, G.E. Mead. // Age Ageing. – 2011. – Vol. 40, №6. – P. 675-683.

REFERENCES

1. M. Zoni-Berisso [et al.]. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. Clin.Epidemiol. 2014;6:213-220 (in Engl.). doi: 10.2147/CLEP.S47385.
2. Lippi G., Sanchis-Gomar F., Cervellin G. Global epidemiology of atrial fibrillation: an increasing epidemic and public health challenge. Int. J. Stroke. 2021;16(2):217-221 (in Engl.).doi: 10.1177/1747493019897870.
3. Kishore A. [et al.]. Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2014;45(2):520-526(in Engl.).doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003433.
4. January, C.T. [et al.]. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. J. Am. Coll. Cardiol. 2014;64(21):e1–76 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
5. Kirchhof, P. [et al.]. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. EP Europace. 2016;18(11):1609–1678 (in Engl.). doi: 10.1093/europace/euw295.
6. Bazira K.K. [et al.]. Analizantitromboticheskoj terapii u pozhilykhlyudej vovrachebnoj klinicheskoj praktiketsentrovsemejnoj meditsinyKyrgyzskoj Respubliki (Analysis of antithrombotic therapy in the elderly in medical clinical practice of family medicine centers of the Kyrgyz Republic). Tromboz, gemostaz i Reologiya (Thrombosis, Hemostasis and Rheology).2021;(1):40–47. (in Russ.).
7. Martins, M.A.P. [et al.]. Health literacy and warfarin therapy at two anticoagulation clinics in Brazil.Heart. 2017;103(14):1089–1095 (in Engl.). doi: 10.1136/heartjnl-2016-310699.
8. Rodriguez R.A., Carrier M., Wells P.S. Non adherence to new oral anticoagulants: a reason for concern during long-term anticoagulation? J. Thromb. Haemost. 2013;11(2):390-394 (in Engl.).doi: 10.1111/jth.12086.
9. O'Brien E.C. [et al.]. Reasons for warfarin discontinuation in the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation (ORBIT-AF). Am. Heart J. 2014;168(4):487-494 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ahj.2014.07.002.
10. Raparelli V. [et al.]. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. Thromb. Haemost. 2017;117(2):209-218(in Engl.). doi: 10.1160/TH16-10-0757.
11. Pugh D., Pugh J., Mead G.E. Attitudes of physicians regarding anticoagulation for atrial fibrillation: a systematic review/ Age Ageing.2011;40(6):675-683 (inEngl.). doi: 10.1093/ageing/afr097.

УДК 616-006.67

© Р.Р. Фаисханова, Д.Д. Сакаева, Э.К. Хуснутдинова, 2021

Р.Р. Фаисханова^{1,2}, Д.Д. Сакаева^{2,3}, Э.К. Хуснутдинова^{2,4}

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³Клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Уфа

⁴ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

В настоящей статье представлены результаты собственного исследования основных клинических признаков, характерных для наследственного рака яичников (НРЯ).

Материал и методы. Отбор пациенток для исследования проведен путем анкетирования с целью выявления лиц с подозрением на наследственный характер заболевания. В качестве диагностики НРЯ использована стандартная диагностическая панель ДНК, широко распространенная в России, предназначенная для диагностики рака яичников и молочной железы. Дополнительно проведено таргетное секвенирование нового поколения у пациенток с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Результаты и обсуждение. Наиболее значимыми клиническими признаками НРЯ явились: возраст манифестации, наличие отягощенного семейного и личного онкологического анамнеза. НРЯ достоверно чаще ($p=0,028$) встречается у лиц среднего возраста. Средний возраст манифестации опухолевого процесса составил $52,95 \pm 11,28$ года. НРЯ характеризуется отягощенностью семейного анамнеза, причем лиц, имеющих родственников 1-ой степени родства с онкологическим анамнезом, достоверно больше в группе пациенток с идентифицированными герминальными нарушениями, чем в группе

без таковых ($p=0,00033$). Злокачественные новообразования у кровных родственников в основной группе в среднем развились на 9 лет раньше, чем в группе сравнения ($U=86,5$, $P=0,004$). Гистологическим подтипом, характерным для НРЯ, являются серозная низкодифференцированная, эндометриоидная и недифференцированная карциномы, но не муцинозная карцинома яичника, которая более характерна для рака яичников ненаследственной природы заболевания.

Заключение. НРЯ характеризуется более ранним возрастом манифестации опухолевого процесса, отягощенностью семейного и личного анамнеза.

Ключевые слова: наследственный рак яичников, *BRCA 1 и 2*, полинеоплазии, семейный анамнез.

R.R. Faiskhanova, D.D. Sakaeva, E.K. Khusnutdinova PECULIARITIES OF THE CLINICAL COURSE OF HEREDITARY OVARIAN CANCER

This article presents the results of our own study of the main clinical signs characteristic of hereditary ovarian cancer (HOC).

Material and methods. The selection of patients for the study was carried out by means of a questionnaire in order to identify persons with suspected hereditary nature of the disease. A standard diagnostic panel of DNA, widespread in Russia, intended for the diagnosis of ovarian and breast cancer, was used as an HOC diagnosis. Additionally, targeted sequencing of a new generation was carried out in patients with negative PCR (polymerase chain reaction) results.

Results and discussion. The most significant clinical signs of HOC were: the age of manifestation, the presence of a burdened family and personal cancer history. HOC is significantly more common ($p = 0.028$) in middle-aged people. The average age of onset of the tumor process was 52.95 ± 11.28 years. HOC is characterized by a burdened family history, and having relatives of the 1st degree of relationship with an oncological history is significantly more in the group of patients with identified germline disorders than in the group without them ($p = 0.00033$). Malignant neoplasms in relatives by blood in the main group, on average, developed 9 years earlier than in the comparison group ($U = 86.5$, $P = 0.004$). The histological subtype specifically attributed to HOC is serous low-grade, endometrioid and undifferentiated carcinomas, but not mucinous ovarian carcinoma, which is more peculiar to ovarian cancer of a non-hereditary nature of the disease.

Conclusion. HOC is characterized by an earlier age of onset of the tumor process, a burden of family and personal history.

Key words: hereditary ovarian cancer, *BRCA 1 and 2*, polyneoplasia, family history.

Многими авторами отмечено, что наследственный рак яичников (НРЯ) обладает рядом определенных клинико-морфологических характеристик, отличных от рака яичников ненаследственной природы. Общепринятыми признаками НРЯ являются: молодой возраст пациенток, наличие семейного анамнеза, развитие первично-множественных опухолей (полинеоплазий) [1]. Гистологически НРЯ представлен серозной низкодифференцированной карциномой [5]. Согласно Al-sopetal. приблизительно у 40% пациентов с платиночувствительным рецидивом рака яичников отсутствует семейная или личная история (в контексте полинеоплазий) и нет зависимости от возраста [3]. Это связано с феноменом неполной пенетрантности генов и передачей мутации по мужской линии. Противоречивые данные побудили нас изучить особенности клинического течения и определить диагностические критерии НРЯ, которые необходимы в практике врача-онколога при планировании медико-генетического тестирования, что в свою очередь, даст возможность определить не только тактику поддерживающей терапии, но и выявить семейные формы рака яичников (РЯ) и проводить скрининг у здоровых носителей патогенных генов.

Материал и методы

Для изучения особенностей клинического течения НРЯ проведен анализ медицинской документации 123 пациенток с диагнозом рак яичников (РЯ), проходивших специальное лечение в условиях гинекологического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ с 2016 по 2018 гг. Для выявления лиц с подозрением на НРЯ проводился

сбор семейного и личного анамнеза заболевания путем их анкетирования.

Критериями отбора для тестирования послужили характерные признаки НРЯ: отягощенный семейный анамнез – случаи рака яичников, молочной железы, предстательной и поджелудочных желез у родственников первой и второй линий родства; первично-множественные метахронные или синхронные злокачественные новообразования (полинеоплазии) у самой пациентки; платиночувствительный рецидив, молодой возраст пациентки – до 45 лет в совокупности с хотя бы одним из вышеописанных диагностических критериев НРЯ, платиночувствительный рецидив.

Первым этапом проводилась ДНК – диагностика с использованием стандартной диагностической панели, предназначенной для диагностики наследственных рака яичников и молочной железы. Образцы периферической крови у лиц, у которых не были идентифицированы мутации, были направлены на секвенирование следующего поколения (NGS).

В зависимости от выявленных патогенных и вероятно патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК пациентки с РЯ были распределены на 2 группы.

1-я группа (основная) – 55 пациенток с выявленными патогенными вариантами изученных генов – кандидатов РЯ, из них у 40 молекулярно-генетический вариант опухоли был подтвержден с использованием стандартной диагностической панели ПЦР, что составило 32,5% от общего числа пациентов обеих групп.

2-я группа (сравнения) – 68 пациенток без выявленных герминальных патогенных

вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК.

Таргетное секвенирование было проведено 83 пациентам, у которых не были идентифицированы мутации в генах BRCA 1 и 2 посредством ПЦР-анализа. Это позволило выявить герминальные патогенные варианты в генах у 15 пациентов. Из них у 5 (что составило 4,1% по отношению к общему числу пациентов) варианты были сосредоточены в гене BRCA 1, у 4/123 (3,3%) – в гене BRCA 2, у 3/123 (2,5%) – в системе HRD (кроме генов BRCA 1 и 2), у 3/123 (2,5%) – патогенные варианты в генах неспаренных оснований, а именно в гене MSH6, обуславливающих развитие синдрома Линча, являющегося второй по частоте причиной НРЯ после BRCA1 и 2 [2,6].

Результаты и обсуждение

Исследование показало, что наиболее значимыми клиническими характеристиками НРЯ являются: возраст манифестации процесса, отягощенность семейного анамнеза, наличие полинеоплазий, гистотип опухоли, что соответствует литературным данным [4,7].

Повозрастной анализ показал, что в возрастной группе 60-74 года (лица пожилого возраста) пациенток без герминальных нарушений было достоверно больше на 22,4%, чем

в группе сравнения ($51,47 \pm 6,06\%$, и $29,09 \pm 6,12\%$, $p=0,017$). Напротив, в возрастной группе 45-59 лет (лица среднего возраста) пациенток с герминальными нарушениями было достоверно больше на 20%, чем в группе сравнения ($50,91 \pm 6,74\%$ и $30,88 \pm 5,6\%$, $p=0,028$). В группе сравнения были 2 пациентки из возрастной группы 75-90 лет (лица старческого возраста) – $2,94 \pm 2,05\%$, а в основной группе таковых пациенток не было.

Средний возраст в основной группе оказался на 4,94 года моложе, чем в группе сравнения. Возраст манифестации при BRCA2-ассоциированном РЯ на 6,55 года выше, чем при BRCA1-ассоциированном РЯ, и составил $59,5 \pm 2,08$.

Таблица 1

Распределение больных по основным возрастным группам

Возраст, лет	N	Основная группа		Группа сравнения		P
		n	$p \pm s_p$ CI, %	n	$p \pm s_p$ CI, %	
18-44	21	11	$20 \pm 5,39$ $10,43-32,97$	10	$14,71 \pm 4,3$ $7,28-25,39$	0,477
45-59	49	28	$50,91 \pm 6,74$ $37,07-64,65$	21	$30,88 \pm 5,6$ $20,24-43,26$	0,028
60-74	51	16	$29,09 \pm 6,12$ $17,63-42,9$	35	$51,47 \pm 6,06$ $39,03-63,78$	0,017
75-90	2	–	–	2	$2,94 \pm 2,05$ $0,36-10,22$	0,502

Таблица 2

Возраст манифестации заболевания у пациентов с НРЯ

Группа	Форма заболевания	n=123	Средний возраст манифестации заболевания, лет ($M \pm Sd$)
Основная	BRCA1-ассоциированный РЯ	45	$52,95 \pm 11,28$
	BRCA2-ассоциированный РЯ	4	$59,5 \pm 2,08$
	Опухоли с дефицитом гомологичной рекомбинации (кроме мутаций в генах BRCA1/2)	3	$62 \pm 5,29$
	Опухоли с мутациями в гене ошибочно спаренных оснований (MSH6)	3	$53 \pm 11,27$
Сравнения	Опухоли без герминальных мутаций	68	$57,89 \pm 10,98$

При анализе гистотипов опухолей выявлены различия в двух группах. Наиболее частым гистотипом в обеих группах была низкодифференцированная серозная карцинома (high grade) с частотой $75,93 \pm 5,82\%$ в основной группе и $72,06 \pm 5,44\%$ в группе сравнения, различия в группах недостоверны ($p=5,82\%$). Пациенток с серозной карциномой low grade в настоящем исследовании не было.

У пациенток основной группы с герминальными PVs\LPVs встречались эндометриодная карцинома с частотой $11,11 \pm 4,28\%$ и недифференцированная карцинома с частотой $11,11 \pm 4,28\%$, а пациенток с муцинозной карциномой не было выявлено.

В группе пациенток без герминальных PVs\LPVs встречались недифференцированная карцинома – $5,88 \pm 2,85\%$, муцинозная карцинома – $5,88 \pm 2,85\%$, смешанная эпители-

альная карцинома – $7,35 \pm 3,16\%$, а пациенток с эндометриодной карциномой не было выявлено.

При анализе случаев заболевания онкологическими новообразованиями в семье установлено, что у 37 из 55 (67,3%) пациенток основной группы с выявленными герминальными клинически значимыми вариантами нуклеотидной последовательности ДНК был отягощенный семейный анамнез.

У 32 из 55 (58,2%) пациенток были родственники 1-й степени родства с онкологическими заболеваниями (рак яичников, рак молочной железы, рак простаты и поджелудочной железы).

Анализ показал, что пациенток, имеющих родственников 1-й степени родства с онкологическим анамнезом, достоверно больше в основной группе, чем в группе

сравнения ($p=0,00033$) (табл. 3). Эти данные свидетельствуют о высокой пенетрантности изучаемых вариантов нуклеотидных после-

довательностей в основной группе и проявлении болезни уже в первом и втором поколениях.

Таблица 3

Семейная история у больных НРЯ						χ^2	р
Группа	Степени родства						
	1-я степень		2-я степень				
	п	%	п	%			
Основная	32	86,5%	5	13,5%	13,570	0,00033	
Сравнения	33	75%	11	25%			

Всего было зафиксировано 112 случаев различных локализаций злокачественных новообразований у родственников 1- и 2-й степеней родства у 82 пациенток исследуемых групп. Не было выявлено статистически значимых корреляций между отягощенностью семейного анамнеза и идентифицированными клинически значимыми вариантами в изучаемых группах ($p>0,05$ по критерию Фишера). Однако, если брать в расчет только семейные случаи рак яичников, молочной железы, предстательной и поджелудочной желез у родственников 1- и 2-й степеней родства, результаты будут различаться. Так, наше исследование показывает, что у 21 из 112 пациентки группы сравнения, что составило 18,8%, был отягощен семейный анамнез в отношении вышеперечисленных локализаций рака, в основной группе у 35 из 112 (31,3%) женщин, что выше в 1,67 раз.

Детальное изучение семейных историй показало, что средний возраст манифестации опухолевого процесса у родственников составил 58,2 года. При этом у родственников 1- и 2-й линий родства в группе пациенток с герминальными нарушениями средний возраст на момент выявления опухоли составил $54,78 \pm 15,85$ года, в то время как средний возраст возникновения опухоли у ближайших родственников пациенток без клинически зна-

чимых герминальных нарушений – $63,8 \pm 13,52$ года. Таким образом, злокачественные новообразования у кровных родственников пациенток основной группы в среднем развивались на 9 лет раньше, чем в группе сравнения ($U=86,5$, $P=0,004$). Примечательно, что самый ранний возраст манифестации опухолевого процесса (гемобластоз) наблюдался у ребенка в возрасте 6 месяцев, сына пациентки с идентифицированной герминальной мутацией 5266dup C в гене BRCA1.

Более детальное изучение данного диагностического критерия НРЯ дало интересные результаты.

Наиболее часто второй опухолью у пациенток с первично-множественными опухолями был рак молочной железы: у 13 пациенток из 17. Рак молочной железы достоверно чаще встречался у пациенток основной группы (16,4%), чем у пациенток группы сравнения (5,9%) ($P=0,079$), и был ассоциирован с герминальными нарушениями в генах BRCA1/2. У 2 пациенток группы сравнения второй опухолью явился колоректальный рак (КРР), у 1 пациентки – рак эндометрия. В основной группе таких пациенток не было. Развитие КРР и рака эндометрия у пациенток с клинической картиной наследственного рака яичников не было связано с герминальными нарушениями в изученных генах (табл. 4).

Таблица 4

Локализация вторых опухолей у пациенток с первично множественными опухолями			
Локализация вторых опухолей	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=68)
	n=10	локусы мутаций	n=7
Рак молочной железы	9 (16,4%)	5266dupC (5), 4153delA (2), c.783T>G (1) / BRCA 1, c.1813dupA/BRCA2 (1)	4 (5,9%)
КРР	-		2 (2,9%)
Рак эндометрия	-		1 (1,5%)
Рак желудка	1 (1,8%)	5266dupC/ BRCA 1	-

Возраст манифестации первого злокачественного новообразования у пациенток основной группы с полинеоплазиями в среднем составил $48,2 \pm 15,65$ года, а возраст установления диагноза рак яичников – $57,3 \pm 13,45$ года. Таким образом, развитие второго случая онкопатологии в данной группе пациенток НРЯ произошло через 9,1 года. У одной паци-

ентки развитие РЯ произошло через 6 месяцев после манифестации РМЖ (синхронный рак), а в другом случае рак яичников был установлен через 20 лет после комбинированного лечения рака молочной железы в стадии 2А.

Закключение

Наследственный рак яичников достоверно чаще ($p=0,028$) встречается у женщин

среднего возраста. Возраст манифестации опухолевого процесса составил $52,95 \pm 11,28$ года. НРЯ характеризуется отягощенностью семейного анамнеза, причем лиц, имеющих родственников 1-й степени родства с онкологическим анамнезом, достоверно больше в группе пациенток с идентифицированными герминальными нарушениями по сравнению с группой без таковых ($p=0,00033$). Злокачественные новообразования у кровных род-

ственников пациенток основной группы в среднем развивались на 9 лет раньше, чем в группе сравнения ($U=86,5$, $P=0,004$). Гистологическим подтипом, характерным для НРЯ, являются серозная низкодифференцированная, эндометриоидная и недифференцированная карциномы, но не муцинозная карцинома яичника, которая более характерна для рака яичников ненаследственной природы заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Фаисханова Рания Разяповна – врач-онколог гинекологического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ; аспирант кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rancho111@mail.ru.

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по онкологии Клинического госпиталя «Мать и дитя». Адрес: г. Уфа, ул. Лесной Проезд, 4. d_sakaeva@mail.ru.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, и.о. директора ИБГ УФИЦ РАН, заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: elzakh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика / Л.Н. Любченко//дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Любченко Людмила Николаевна. – М., 2009. – 282 с.
2. Наследственный рак яичников: вклад изменений генов-кандидатов в патогенез заболевания /Р.Р. Фаисханова, Д.С. Прокофьев, Э.К. Хуснутдинова, К [и др.]//Медицинская генетика. – 2019. – Т. 18, № 11. – С. 3-13.
3. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group/ K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum C. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 21. – P. 2654.
4. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers / T. Manchana, N. Phoolcharoen, P. Tantibirojn // Gynecol. Oncol. Rep. – 2019. – Vol. 29. – P. 102-105
5. The pattern of gene expression in various histotypes of epithelial ovarian cancer correlates with those in the normal fallopian tube, endometrium, and colon / R.T. Marquez, K.A. Baggerly, A.P. Patterson [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 17. – P. 6116-6126.
6. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas/ A. Niskakoski, S. Kau, Renkonen-Sinisalo L. [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, № 11. – P. 2596-2608.
7. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford, D.F. Easton, M. Stratton [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 676-689

REFERENCES

1. Hereditary breast and / or ovarian cancer: DNA diagnostics, individual prognosis, treatment and prevention: / LN.Lyubchenko // dis.... Dr. med.Sciences: 14.00.14 / Lyubchenko Lyudmila Nikolaevna.- M., 2009.-- 282 p.
2. Hereditary ovarian cancer: the contribution of changes in candidate genes to the pathogenesis of the disease / R.R.Faishanova, D.S.Prokofiev, E.K.Khusnutdinova E, Ki others // Medical genetics.- 2019. - T. 18, no.11. - S. 3-13.
3. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group/ K. Alsop, S. Fereday, C. Meldrum C. [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2012. – Vol. 30, № 21. – P. 2654.
4. BRCA mutation in high grade epithelial ovarian cancers / T. Manchana, N. Phoolcharoen, P. Tantibirojn // Gynecol. Oncol. Rep. – 2019. – Vol. 29. – P. 102-105
- a. The pattern of gene expression in various histotypes of epithelial ovarian cancer correlates with those in the normal fallopian tube, endometrium, and colon / R.T. Marquez, K.A. Baggerly, A.P. Patterson [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, № 17. – P. 6116-6126.
5. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas/ A. Niskakoski, S. Kau, Renkonen-Sinisalo L. [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, № 11. – P. 2596-2608.
6. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families / D. Ford, D.F. Easton, M. Stratton [et al.] // Am. J. Hum. Genet. – 1998. – Vol. 62. – P. 676-689.

Р.Р. Фаисханова^{1,2}, Д.Д. Сакаева^{2,3}, Э.К. Хуснутдинова^{2,4}**ЛЕЧЕНИЕ И ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ**¹ГАОУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, г. Уфа²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³Клинический госпиталь «Мать и дитя», г. Уфа⁴ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального
исследовательского центра Российской академии наук, г. Уфа

Частота рецидивирования рака яичников (РЯ) составляет до 90%, что связано с бессимптомным течением заболевания и запущенной стадией опухолевого процесса на момент постановки диагноза и начала специального лечения. Рак яичника в своем течении носит рецидивирующий характер. Наследственный рак яичников (НРЯ) характеризуется более благоприятным течением, что в основном связано с высокой частотой ответов на платиносодержащие препараты, используемые для лечения РЯ. Именно при НРЯ чаще встречается платиночувствительный рецидив. Для НРЯ характерно рецидивирование опухолевого процесса в сроки от 6 месяцев и более после адъювантного лечения.

Материал и методы. В течение 5 лет (с 2016 по 2021 гг.) проведено исследование 123 пациенток с клинической картиной НРЯ. Изучены особенности его клинической картины, показатели общей и безрецидивной выживаемости. Пациенты были распределены на две группы согласно выявленным герминальным нарушениям нуклеотидных последовательностей ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты). Для выявления герминальных нарушений были использованы стандартная диагностическая панель ДНК для выявления онкозаболеваний и секвенирование нового поколения (NGS).

Результаты. Количество пациенток, которым не была выполнена циторедуктивная операция в группе без герминальных нарушений, было выше, чем в основной группе ($p=0,044$). В группе сравнения достоверно чаще развивалась резистентность к препаратам платины ($p=0,007$).

При сравнении общей выживаемости женщин основной группы и группы сравнения статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,69$). Безрецидивная выживаемость пациенток с герминальными нарушениями была достоверно выше по сравнению с пациентками без герминальных нарушений ($p=0,004$). Наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости были у пациенток с герминальными нарушениями в гене *BRCA1*. Показатели безрецидивной выживаемости были ниже у пациенток с герминальными нарушениями в гене *BRCA2* и в генах *ATM* и *RAD50*.

Заключение. Отсутствие герминальных нарушений ДНК коррелирует с более неблагоприятным прогнозом течения заболевания.

Ключевые слова: наследственный рак яичников, гены *BRCA 1* и *2*, платиночувствительный рецидив, выживаемость.

R.R. Faiskhanova, D.D. Sakaeva, E.K. Khusnutdinova

**TREATMENT AND FEATURES
OF HEREDITARY OVARIAN CANCER**

The recurrence rate of ovarian cancer is up to 90%, which is associated with the asymptomatic course of the disease and the advanced stage of the tumor process at the time of diagnosis and the start of special treatment. Ovarian cancer (OC) in its course is recurrent. Hereditary ovarian cancer (HOC) is characterized by a more favorable course, which is mainly associated with a high response rate to platinum-containing drugs used to treat ovarian cancer (OC). It is with HOC that platinum-sensitive relapse is more common. For HOC, recurrence of the tumor process is characteristic in terms of 6 months or more after adjuvant treatment.

Material and methods. For 5 years (from 2016 to 2021), a study of 123 patients with a clinical picture of HOC was carried out. The features of the clinical picture of HOC, indicators of overall and relapse-free survival were studied. The patients were divided into two groups according to the identified germline abnormalities in DNA (deoxyribonucleic acid) nucleotide sequences. To identify germline disorders, a standard diagnostic panel of DNA diagnostics of oncological diseases and new generation sequencing (NGS) were used.

Results. The number of patients who did not undergo cytoreductive surgery in the group without germinal disorders was higher than in the main group ($p = 0.044$). In the comparison group, resistance to platinum drugs developed significantly more often ($p = 0.007$).

When comparing the overall survival rate of women in the main group and the comparison group, no statistically significant differences were found ($p = 0.69$). Disease-free survival in patients with germline disorders was significantly higher than in patients without germline disorders ($p = 0.004$). The highest rates of relapse-free survival were in patients with germline disorders in the *BRCA1* gene. Disease-free survival rates were lower in patients with germline disorders in the *BRCA2* gene and in the *ATM* and *RAD50* genes.

Conclusion. The absence of germline DNA abnormalities correlates with a more unfavorable prognosis of the course of the disease.

Key words: hereditary ovarian cancer, *BRCA 1* and *2*, platinum-sensitive relapse, survival.

На сегодняшний день для лечения РЯ у пациенток с впервые установленным диагнозом используют комбинированную терапию, включающую циторедуктивную операцию и 6-8 циклов химиотерапии на основе платины [1]. Объем первичной циторедуктивной операции, стадия опухолевого процесса, степень дифференцировки опухоли и платиночувствительность являются определяющими факторами

прогноза течения РЯ [2]. Примечательно, что, несмотря на частое выявление РЯ на запущенных стадиях согласно данным Hanks L.C. et al. [3], примерно 75% случаев эпителиального поражения яичников отвечают полностью или частично на терапию препаратами платины, а рецидивы выявляются по истечении 6 месяцев и более после последней химиотерапии и, по сути, являются платиночувствительными.

В связи с этим множество исследований свидетельствуют, что низкодифференцированная серозная аденокарцинома характеризуется частыми мутациями в генах репарации ДНК клетки с помощью гомологичной рекомбинации, особенно часто генетические изменения фиксируются в генах BRCA1/BRCA2 [4]. Для наследственного рака яичников (НРЯ) наиболее характерными являются нарушения именно в этих высокопенетрантных генах. Несмотря на высокую чувствительность к препаратам платины при НРЯ, которые используют в первой линии химиотерапии в качестве «золотого стандарта» лечения эпителиального рака яичников, данные по выживаемости носят весьма противоречивый характер. Некоторые авторы не отмечают увеличения общей выживаемости (OS – overall-survival), в отличие от большинства фундаментальных исследований. Так, например, Candido-dos-Reis F.J. с соавт. было обнаружено, что в то время как среди носителей мутаций в гене *BRCA2* наблюдается высокая общая выживаемость, у пациенток с изменениями в гене *BRCA1* она ограничивается 5 годами [5].

Материал и методы

Для изучения особенностей течения заболевания и анализа показателей выживаемости при НРЯ, проведено ретроспективное исследование в течение 5 лет (с 2016 по 2021 гг.) медицинской документации 123 пациенток с клинической картиной НРЯ, проходивших специальное лечение в условиях гинекологического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Для выявления лиц с подозрением на НРЯ проводился сбор семейного и личного анамнеза заболевания путем анкетирования пациенток.

Пациентки в зависимости от выявленных герминальных нарушений ДНК были распределены на следующие группы:

1-я группа (основная) – 55 пациенток с выявленными патогенными вариантами изученных генов – кандидатов РЯ, из них у 40 молекулярно-генетический вариант опухоли был подтвержден с использованием стандартной диагностической панели ПЦР. Это составило 32,5% от общего числа пациентов обеих групп.

2-я группа (сравнения) – пациентки без выявленных герминальных патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК (N=68).

Таргетное секвенирование было проведено 83 пациенткам, у которых не были идентифицированы мутации в генах BRCA 1 и 2 посредством ПЦР-анализа. Это позволило выявить герминальные патогенные варианты в генах у 15 пациентов. Из них у 5 из 123 (4,1%)

варианты были сосредоточены в гене BRCA 1, у 4 из 123 (3,3%) в гене BRCA 2, у 3 из 123 (2,5%) в системе HRD (кроме генов BRCA 1 и 2), у 3/123 (2,5%) патогенные варианты в генах неспаренных оснований, а именно в гене MSH6, обуславливающих развитие синдрома Линча, являющейся второй по частоте причиной НРЯ после BRCA1 и 2 [6].

Результаты и обсуждение

У 106 из 123 (86,2%) пациенток в качестве первой линии была использована схема TP (паклитаксел 175 мг/м²+препарат платины: карбоплатин AUC 5-6/цисплатин 75 мг/м²) с интервалом в 21 день, у 14 из 123 (11,4%) изученных пациенток ХТ проводилась по схеме CAP (комбинация циклофосфана по 400 мг внутримышечно в течение 3 дней+доксорубицина 30-60 мг/м²+платина: карбоплатин AUC 5-6/цисплатин 75 мг/м²) первой линии, у 3/123 (2,4%) – карбоплатин AUC 7 в монорежиме.

У 59 из 123 (48%) пациенток лечение было начато с первичной циторедуктивной операции.

Доказано, что определяющим прогностическим фактором при распространенном раке яичников является не столько объем операции, сколько объем циторедукции [7]. Так, в настоящем исследовании установлено, что полной и оптимальной циторедукции удалось добиться в основной группе в 38,18±6,55% и 34,55±6,41% соответственно, тогда как в группе сравнения – 35,29±5,8%, и 23,53±5,14% (табл. 1). Однако различия не достоверны (p>0,05). При этом 7,35±3,16% пациенток группы сравнения не дожили до циторедуктивной операции, либо она не была проведена по причине прогрессии заболевания на фоне проводимой первой линии химиотерапии, в основной группе таковых пациенток не было (p=0,044).

У 68 из 123 больных НРЯ лечение было начато с НАПХТ (неoadъювантная химиотерапия), из них – 30 пациенток из основной группы, 38 – из группы сравнения. Среднее количество циклов НАПХТ в основной группе составило 4,77±1,14, в группе сравнения – 5±1,16.

В среднем в основной группе проведено 1,55±0,86 линий ХТ, в группе сравнения – 1,6±0,89. Препарат бевацизумаб в качестве поддерживающей терапии был использован у 43,64±6,69% больных основной группы, 29,41±5,53 – группы сравнения.

Проведен подгрупповой анализ пациенток с рецидивом рака яичников. Когорта составила 75 пациенток. Анализ показал, что у больных основной группы платиночувстви-

тельные рецидивы встречались в 25 из 34 (73,5%) случаев, что на 10,1% выше, чем в группе без мутаций, но различия не достоверны ($p=0,457$). При этом платинорезистентный

рак (продолженный рост) встречался только в группе больных без герминальных мутаций на фоне проводимой терапии и составил 19,5% случаев, $p=0,007$ (табл. 2).

Таблица 1

Объемы первичных и интервальных циторедуктивных операций							
Циторедуктивная операция	Основная группа (n=55)		Группа сравнения (n=68)		P	Всего	
	n	$p \pm s_p$ 95% CI, %	n	$p \pm s_p$ 95% CI, %		n	$p \pm s_p$ 95% CI, %
Полная циторедуктивная операция	21	38,18 $\pm$ 6,55 25,41-52,27	24	35,29 $\pm$ 5,8 24,08-47,83	0,851	45	36,59 $\pm$ 4,34 28,09-45,75
Оптимальная циторедуктивная операция	19	34,55 $\pm$ 6,41 22,24-48,58	16	23,53 $\pm$ 5,14 14,09-35,38	0,228	35	28,46 $\pm$ 4,07 20,69-37,29
Неоптимальная циторедуктивная операция/пробная	15	27,27 $\pm$ 6,01 16,14-40,96	23	33,82 $\pm$ 5,74 22,79-46,32	0,556	38	30,89 $\pm$ 4,17 22,88-39,86
Циторедукция не проведена	0	-	5	7,35 $\pm$ 3,16 2,43-16,33	0,044	5	4,07 $\pm$ 1,78 1,33-9,23

Таблица 2

Пациентки с рецидивом рака яичников					
Рецидив	Основная группа n=34/55		Группа сравнения n=41/68		P
	n	$p \pm s_p$ 95% CI, %	n	$p \pm s_p$ 95% CI, %	
Платинорезистентный	0	-	8	19,51 $\pm$ 6,19 8,82-34,87	0,007
Платинорефрактерный (от 3 до 6 месяцев)	10	26,47 $\pm$ 7,57 12,88-44,36	6	17,07 $\pm$ 5,8 8,15-32,06	0,4
Платиночувствительный (более 6 месяцев)	24	73,53 $\pm$ 7,57 55,64-87,12	27	63,41 $\pm$ 7,52 46,94-77,88	0,457

Однако детальный анализ пациенток с платиночувствительными рецидивами рака яичников не выявил достоверных различий в безрецидивной выживаемости в исследуемых группах, что, скорее, связано с тем, что в группу сравнения вошли пациенты с сомати-

ческими клинически значимыми вариантами в генах гомологичной рекомбинации, течение заболевания которых отличалось высокими показателями общей и безрецидивной выживаемости (табл. 3).

Таблица 3

Распределение пациентов с платиночувствительным рецидивом					
Платиночувствительный рецидив, мес.	Основная группа (N=55)		Группа сравнения (N=68)		P
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Через 6-12	11	45,83 $\pm$ 10,17 (25,55-67,18)	13	48,15 $\pm$ 9,62 (28,67-68,05)	1
Через 13-24	7	29,17 $\pm$ 9,28 (12,62-51,09)	10	37,04 $\pm$ 9,29 (19,4-57,63)	0,767
Через 25-48	3	12,5 $\pm$ 6,75 (2,66-32,36)	2	7,41 $\pm$ 5,04 (0,91-24,29)	0,656
Через 49-96	2	8,33 $\pm$ 5,64 (1,03-27)	1	3,7 $\pm$ 3,63 (0,09-18,97)	0,595
>97	1	4,17 $\pm$ 4,08 (0,11-21,12)	1	3,7 $\pm$ 3,63 (0,09-18,97)	1

На момент анализа данных доля живых пациенток с выявленными герминальными патогенными и вероятно патогенными вариантами изученных генов была достоверно большей, чем больных НРЯ без герминальных нарушений (82,1% против 55,2%), OR = 3,73; 95% (CI: 1,616-8,608); $\chi^2=10,073$; $p=0,002$ (рис. 1).

Согласно полученным данным 19 пациенток группы сравнения дожили до второго рецидива заболевания. Медиана выживаемости в данной группе составила 12,42 $\pm$ 2,29 месяца. В исследовании 22 пациентки с патогенными и вероятно патогенными вариантами изученных генов на момент проспективного исследования пережили или переживают второй рецидив заболевания. Медиана выживаемости до второго прогрессирования составила

11,19 $\pm$ 1,66 месяца на момент изучения. На момент проспективного исследования 12 пациенток пережили или переживают третий рецидив заболевания, из них четыре пациентки из группы сравнения, медиана выживаемости которых до прогрессирования составила 18 $\pm$ 7,18 месяца, и 8 пациенток основной группы переживают третий рецидив. Показатель безрецидивной выживаемости составил 8,13 $\pm$ 3,44 месяца.

При сравнении общей выживаемости женщин с идентифицированными герминальными нарушениями (34,57 $\pm$ 3,98) и без них (32,58 $\pm$ 3,06) статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,69$, критерий Стьюдента), что согласуется с данными Candido-Reis F. et al. [5].

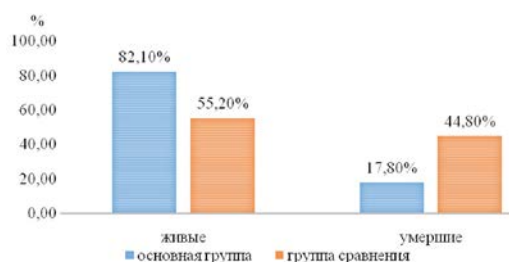


Рис. 1. Доля лиц живых и умерших на момент ретроспективного исследования (с 2016 по 2021 гг.)

При анализе безрецидивной выживаемости по методу Каплана–Мейера выявлено,

что у пациенток основной группы достоверно выше показатели безрецидивной выживаемости ($28,7 \pm 5,1$ месяцев) по сравнению с больными группы сравнения, у которых медиана выживаемости составила лишь $16,3 \pm 2,8$ месяца ($\chi^2=8,44$, $p=0,004$). Результаты представлены на рис. 2.

На момент ретроспективного исследования за период с 2016 по 2021 годы рецидив рака яичника был зафиксирован у 85 пациенток из 123.

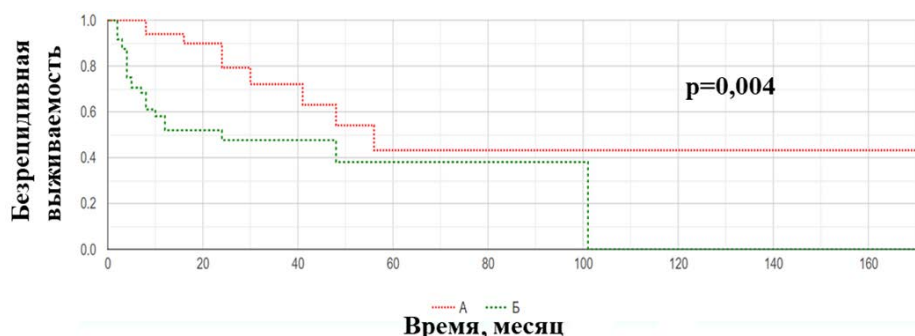


Рис. 2. Показатели безрецидивной выживаемости больных РЯ с герминальными нарушениями (А) и без них (Б)

Таблица 4

Общая и безрецидивная выживаемость исследованных пациенток (N=85)

Варианты мутаций	Безрецидивная выживаемость, мес.	Общая выживаемость, мес.
Патогенные и вероятно патогенные варианты в гене BRCA1	$33 \pm 6,5$	$42,1 \pm 6,2$
Патогенные и вероятно патогенные варианты в гене BRCA2	$12,25 \pm 4,01$	$43 \pm 20,1$
Патогенные и вероятно патогенные варианты в других генах гомологичной рекомбинации (кроме BRCA1 и BRCA2)	$11 \pm 7,1$	$24,5 \pm 16,3$
Патогенные и вероятно патогенные варианты в генах со средней пенетрантностью в генах системы гомологичной рекомбинации и неспаренных оснований	$16 \pm 11,3$	$50 \pm 36,8$
Без патогенных и вероятно патогенных вариантов в изученных генах	$15,4 \pm 3,2$	$31,6 \pm 4,06$

Как видно из таблицы, наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости наблюдались у пациенток с герминальными патогенными вариантами в гене BRCA1 ($33 \pm 6,5$). Менее продолжительный безрецидивный период отмечался у женщин без патогенных вариантов нуклеотидных последовательностей ДНК ($15,4 \pm 3,2$). Менее продолжительный безрецидивный период также отмечен у пациенток с герминальными нарушениями в гене BRCA2 ($12,25 \pm 4,01$) и в генах ATM и RAD50 ($11 \pm 7,1$), что, вероятно, связано с

небольшим размером выборок (4 и 2 носительницы герминальных нарушений соответственно).

Высокие показатели общей выживаемости среди пациенток с рецидивом заболевания наблюдались у пациенток с герминальными патогенными вариантами генов гомологичной рекомбинации (BRCA1/2, RAD50, ATM): $41,2 \pm 5,4$. Низкие показатели общей выживаемости были отмечены у пациенток без клинически значимых мутаций: $31,6 \pm 4,06$; $\chi^2=7,84$, $p=0,005$, метод Каплана–Мейера (рис. 3).

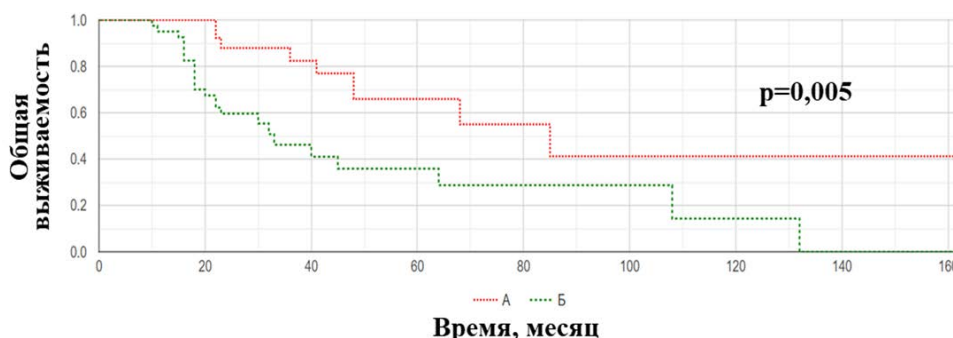


Рис. 3. Показатели общей выживаемости больных раком яичников с герминальными патогенными и вероятно патогенными вариантами в генах гомологичной рекомбинации (А) и без клинически значимых мутаций (Б)

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о более высокой безрецидивной выживаемости больных раком яичников с мутациями в гене BRCA1.

Заключение

Отсутствие герминальных нарушений ДНК коррелирует с более неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Количество пациенток, которым не была выполнена циторедуктивная операция в группе без герминальных нарушений была выше, чем в основной группе, несмотря на платиночувствительность ($p=0,044$). В группе сравнения достоверно чаще развивалась резистентность к препаратам платины ($p=0,007$).

При сравнении общей выживаемости женщин основной группы ($34,57\pm 3,98$) и группы сравнения ($32,58\pm 3,06$) статистически значимых различий выявлено не было ($p=0,69$). Безрецидивная выживаемость пациенток основной группы была достоверно выше по сравнению с женщинами группы сравнения ($28,7\pm 5,1$ против $16,3\pm 2,8$ месяцев ($\chi^2=8,44$, $p=0,004$). Наиболее высокие показатели безрецидивной выживаемости наблюдались у пациенток с герминальными нарушениями в гене BRCA1 ($33\pm 6,5$). Показатели безрецидивной выживаемости были ниже у пациенток с герминальными нарушениями в гене BRCA2 ($12,25\pm 4,01$) и в генах ATM и RAD50.

Сведения об авторах статьи:

Фаисханова Рания Разяповна – врач-онколог гинекологического отделения ГАУЗ РКОД МЗ РБ; аспирант кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rancho111@mail.ru.

Сакаева Дина Дамировна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; заместитель главного врача по онкологии Клинического госпиталя «Мать и дитя» Уфа. Адрес: г. Уфа, ул. Лесной Проезд, 4. E-mail: d_sakaeva@mail.ru.

Хуснутдинова Эльза Камилевна – д.б.н., профессор, академик АН РБ, и.о. директора ИБГ УФИЦ РАН, заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: elzakh@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes / A. Chandra, C. Pius, M. Nabeel [et al.] // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, № 16. – P. 7018-7031.
2. Clinical Utility of Preoperative Assessment in Ovarian Cancer Cytoreduction / P. Koirala, A.S. Moon, L. Chuang/P. Koirala // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 568.
3. The impact of second-sixth line therapy on the survival of recurrent ovarian cancer after primary taxane / platinum therapy / L.C. Hanker, S. Loibl, N. Burchardi [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. - Vol. 23. – P. 2605-2612
4. Most Commonly Mutated Genes in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Are Nonessential for Ovarian Surface Epithelial Stem Cell Transformation / R.J. Yamulla, S. Nalubola, A. Flesken-Nikitin [et al.] // Cell Rep. – 2020. – Vol. 32, № 9. – P. 108086.
5. Germ line mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer / F.J. Candido-dos-Reis, H. Song, E.L. Goode [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 652–6576.
6. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas / A. Niskakoski, S. Kaur, L. Renkonen-Sinisalo [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, № 11. – P. 2596–2608.
7. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment / A.H. Brand // Ann. Oncol. – 2017. - Vol. 28, № 8. - P. 825–829.

REFERENCES

1. Ovarian cancer: Current status and strategies for improving therapeutic outcomes / A. Chandra, C. Pius, M. Nabeel [et al.] // Cancer Med. – 2019. – Vol. 8, № 16. – P. 7018-7031.
2. Clinical Utility of Preoperative Assessment in Ovarian Cancer Cytoreduction / P. Koirala, A.S. Moon, L. Chuang/P. Koirala // Diagnostics. – 2020. – Vol. 10, № 8. – P. 568.
3. The impact of second-sixth line therapy on the survival of recurrent ovarian cancer after primary taxane / platinum therapy / L.C. Hanker, S. Loibl, N. Burchardi [et al.] // Ann. Oncol. – 2012. - Vol. 23. – P. 2605-2612
4. Most Commonly Mutated Genes in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma Are Nonessential for Ovarian Surface Epithelial Stem Cell Transformation / R.J. Yamulla, S. Nalubola, A. Flesken-Nikitin [et al.] // Cell Rep. – 2020. – Vol. 32, № 9. – P. 108086.
5. Germ line mutation in BRCA1 or BRCA2 and ten-year survival for women diagnosed with epithelial ovarian cancer / F.J. Candido-dos-Reis, H. Song, E.L. Goode [et al.] // Clin. Cancer Res. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 652–6576.
6. Distinct molecular profiles in Lynch syndrome-associated and sporadic ovarian carcinomas / A. Niskakoski, S. Kaur, L. Renkonen-Sinisalo [et al.] // Int. J. Cancer. – 2013. – Vol. 133, № 11. – P. 2596–2608.
7. Cytoreductive surgery for ovarian cancer: quality assessment / A.H. Brand // Ann. Oncol. – 2017. - Vol. 28, № 8. - P. 825–829.

М.В. Тимербулатов, Д.Р. Ибрагимов, Т.М. Мурасов
**РАЗВИТИЕ ХИРУРГИИ СОСУДИСТОГО ДОСТУПА
 ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
 НА БАЗЕ ГОРОДСКОГО МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

*Минздрава России, г. Уфа
 ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа*

Постоянный сосудистый доступ (ПСД) является своеобразным ключом к проведению гемодиализа. Не теряет актуальности вопрос о его длительном функционировании. На базе отделения сосудистой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы накоплен опыт по формированию нативных артериовенозных фистул и способов коррекции возникающих осложнений.

Материал и методы. Проведено поперечное исследование (cross-sectional studies) пациентов с сосудистым доступом для программного гемодиализа, госпитализированных в сосудистое отделение ГБУЗ ГКБ №21 г. Уфы в 2016-2020 гг.

Результаты. Основными причинами развития терминальной почечной недостаточности у большинства госпитализированных пациентов были сахарный диабет (22,3%) и хронический гломерулонефрит (19,3%). Для превентивного формирования сосудистого доступа до начала заместительной почечной терапии были госпитализированы 17% пациентов. Наиболее частым осложнением в хирургии сосудистого доступа был тромбоз фистулы (87,4%). Выживаемость сосудистого доступа к началу его использования при гемодиализе составила 75%.

Выводы. Для улучшения качества жизни пациентов, находящихся на программном гемодиализе, необходим функционирующий сосудистый доступ. В ведении пациента с терминальной почечной недостаточностью необходим мультидисциплинарный подход, который включает в себя раннее выявление заболевания, превентивное формирование артериовенозной фистулы, обучение пациента и профилактику развития осложнений.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, артериовенозная фистула, сосудистый доступ.

M.V. Timerbulatov, D.R. Ibragimov, T.M. Murasov
**DEVELOPMENT OF VASCULAR ACCESS SURGERY
 FOR PATIENTS WITH TERMINAL RENAL FAILURE ON THE BASIS
 OF A CITY MULTI-SPECIALITY HOSPITAL**

Permanent vascular access is the key to hemodialysis. Therefore, its adequate and long-term functioning remains important. On the basis of the Department of Vascular Surgery of the State Budgetary Healthcare Institution of Bashkortostan Republic State Clinical Hospital No. 21 of Ufa, experience in the formation of native arteriovenous fistulas and methods of correcting complications arising has been accumulated.

Material and methods. A cross-sectional study of patients with vascular access for programmed hemodialysis hospitalized in the vascular department of the State Clinical Hospital No. 21 of Ufa in 2016-2020 was carried out.

Results. The main causes of terminal kidney failure are diabetes mellitus 22.3% and chronic glomerulonephritis 19.3%. For preventive formation of vascular access, 17% of patients were hospitalized before the start of renal replacement therapy. Only 17% of patients were admitted for preventive vascular access preparation prior to hemodialysis. The most common complication in vascular access surgery was fistula thrombosis (87.4%). The survival rate of vascular access at the beginning of its use in hemodialysis was 75%.

Conclusions. To improve the quality of life of patients undergoing programmed hemodialysis, a functioning vascular access is necessary. In the management of a patient with terminal renal failure, a multidisciplinary approach is required, which includes early detection of the disease, preventive formation of an arteriovenous fistula, patient education and prevention of complications.

Key words: chronic kidney disease, hemodialysis, arteriovenous fistula, vascular access.

В мире насчитывается более 2 млн. пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) терминальной стадии, которым требуется проведение заместительной почечной терапии программным гемодиализом (ГД) [6]. У большей части пациентов ГД начинается в тяжелом состоянии и требует предварительной установки диализного катетера в центральные вены. Формирование артериовенозной фистулы (АВФ) является важным начальным этапом у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [1,2,5,7].

В 2021г. в Республике Башкортостан (РБ) функционирует 33 центра амбулаторного гемодиализа, в которых получают лечение около 1000 пациентов. Обеспеченность заместительной почечной терапией (ЗПТ) в РБ составляет 315 пациентов на 1 млн. населения (население в РБ 4 051 000). В России в 2018 г.

34716 пациентов находились в листе ожидания трансплантации почки, из них 94,8% получали заместительную почечную терапию методом программного гемодиализа. На данный момент необходимость в проведении ГД в развитых странах составляет в среднем 70-120 на 100 000 человек в год. В Российской Федерации в 2018 г. получали ГД 32 915 пациентов, что составляло 26 пациентов на 100 000 человек. У 84,3% больных в РФ сосудистый доступ осуществлялся через артериовенозную фистулу.

У пациентов, находящихся на программном ГД, снижается качество жизни, так как оно зависит от адекватно функционирующего постоянного сосудистого доступа (ПСД) [9]. На сегодняшний день нет определенного варианта сосудистого доступа для гемодиализа, который функционировал бы длительное время без развития осложнений.

В данной работе приведен анализ результатов оперативного лечения пациентов с терминальной почечной недостаточностью при формировании и реконструкции сосудистого доступа за последние пять лет.

Материал и методы

Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) исследование (cross-sectional studies) наблюдационного типа.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты в возрасте старше 18 лет с терминальной почечной недостаточностью, поступившие на оперативное лечение в отделение сосудистой хирургии в период 2016-2020 гг. для формирования или коррекции осложнений сосудистого доступа при заместительной почечной терапии программным гемодиализом.

Критерии не включения: пациенты, нуждающиеся во временном гемодиализе, у которых процедура проводится через туннельный перманентный катетер или нетуннелированный центральный венозный катетер, в возрасте моложе 18 лет.

Условия проведения

Исследование проводилось на базах отделения сосудистой хирургии ГБУЗ ГKB №21 г. Уфы и амбулаторного центра гемодиализа ООО «Агидель» г. Уфы. Систематизированная информация об оперативных вмешательствах у госпитализированных пациентов получена из региональной информационно-аналитической медицинской системы (РИАМС) «ПроМед».

Методы регистрации исходов

При комплексном обследовании пациентов осуществлялись: расспрос и объективный осмотр пациента по органам и системам, оценка состояния артериовенозной фистулы, определение длительности ее функционирования (до первой повторной госпитализации),

фиксирование причины развития терминальной почечной недостаточности и наличие осложнений сосудистого доступа при повторной госпитализации.

Статистический анализ

В исследование вошли пациенты при повторной госпитализации в отделение сосудистой хирургии ГKB №21 г. Уфы за 2016-2020 гг.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализов. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик – IBM Corporation) с оценкой коэффициентов корреляции и регрессионного анализа.

Результаты

Выборка для исследования составила 476 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет, средний возраст – $55,02 \pm 13,85$ года. Гендерное распределение пациентов: 236 (49,6%) мужчин и 240 (50,4%) женщин. Этиология почечной недостаточности пациентов представлена на рис. 1.

В структуре основного заболевания, ставшего причиной хронической болезни почек (ХБП) терминальной стадии, отмечены сахарный диабет (СД) (22,3%), хронический гломерулонефрит (ХГН) (19,3%), пиелонефрит (16,0%). В меньшем % случаев показаны поликистоз почек (ПП) (12,4%), артериальная гипертензия (АГ) (8,6%), интерстициальный нефрит (ТИН) (8,6%), геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) (6,3%) и другие заболевания (острая почечная недостаточность, болезнь Вегенера, септические заболевания) (6,5%).

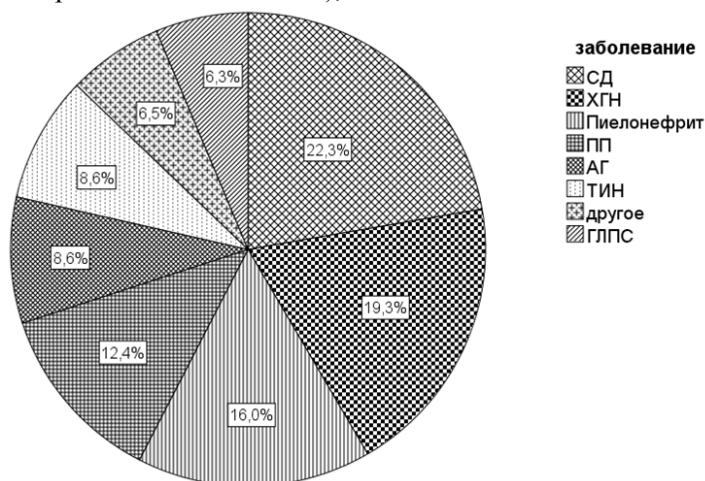


Рис. 1. Этиология почечной недостаточности, которая привела к хронической болезни почек терминальной стадии

У 395 (83%) пациентов была начата заместительная почечная терапия посредством установки центрального венозного катетера (ЦВК) в подключичной области. Превентивно подготовить сосудистый доступ до начала гемодиализа удалось 86 (17%) пациентам. У всех 476 (100%) пациентов первично сформирована нативная артериовенозная фистула на предплечье [6].

Все пациенты на этапе госпитализации получали с профилактической целью гепарин 5000 ЕД п/к (3 раза в сутки). После выписки, на амбулаторном этапе был рекомендован прием пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в профилактической дозировке (апиксабан – 2,5 мг 2 раза в сутки, ривароксбан – 10 мг

1 раз в сутки) с целью предупреждения раннего тромбоза АВФ в течение месяца или до начала использования доступа для гемодиализа. В случае невозможности приема ПОАК рекомендован прием антиагрегантов в дозировке 75 мг в сутки однократно.

За исследуемый период выполнены 259 операций по формированию первичной АВФ на предплечье и 217 повторных хирургических пособий в случае развития осложнений.

Основные причины осложнений, явившихся основанием для повторной госпитализации, и их клинические проявления представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота выявления осложнений ПСД и их клинические проявления			
Осложнение	Клинические проявления	Частота выявления	
		абс.	%
Тромбоз (включая стеноз)	Болезненное уплотнение в области тромбоза, отсутствие «сосудистой трели» доступа	188	87,4
Дисфункция ПСД	Определения слабой «сосудистой трели», низкая скорость кровотока по ПСД	8	3,7
Аневризма ПСД	Диффузное увеличение ПСД в местах постоянных пункций, возможны признаки кровотечения, изъязвления, инфекции	6	2,8
Синдром обкрадывания	Бледная/синяя кисть, боли при проведении гемодиализа, изъязвления, некроз.	2	0,9
Инфекция	Местные признаки инфекции	1	0,5

Основной причиной повторной госпитализации пациентов (n=188) явилось развитие тромбоза – 87,4% (95% CI: 82,3-91,2%).

Всем пациентам проведена операция по восстановлению постоянного сосудистого доступа (ПСД). Структура оперативных вмешательств представлена в табл. 2.

Таблица 2

Структура оперативных вмешательств при осложнении ПСД

Операция	Частота проведения	
	абс.	%
Формирование ПСД в нижней трети предплечья	76	35,4
-«- в средней трети предплечья	43	20,0
-«- в верхней трети предплечья	14	6,5
Реконструкция ПСД	34	15,8
Тромбэктомия ПСД	33	15,3
Закрытие АВФ	8	3,7
Другое оперативное вмешательство	7	3,3

В результате проведенного сравнительного анализа выявлено, что в случае развития осложнений со стороны постоянного сосудистого доступа, отмечается постепенная проксимализация уровня формирования АВФ с нижней трети (35,4%) к верхней трети (6,5%) [4]. Основными оперативными вмешательствами при осложнениях ПСД являются тромбэктомия (15,3%) и реконструкции ПСД (15,8%).

Согласно полученным данным в течение первых двух месяцев (срок «созревания» первичной АВФ) выживаемость составила 75,0%, в течение года – 10,0%.

Выживаемость первично сформированной АВФ показана в виде кривой Каплана-Мейера (рис. 2).

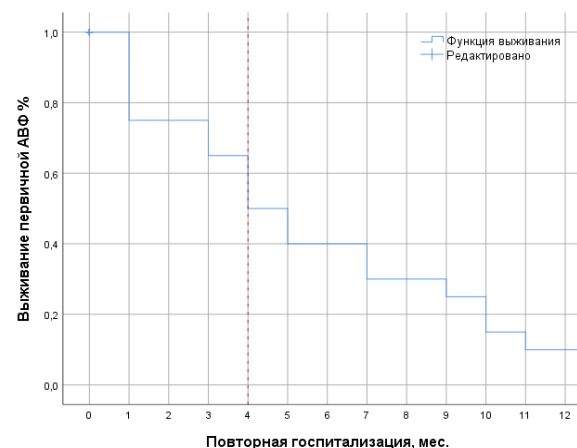


Рис. 2. Кривая Каплана-Мейера, характеризующая выживаемость первично сформированной артерио-венозной фистулы за год

В соответствии с проведенным анализом выживаемости медиана срока дожития, соответствующая предполагаемому сроку наступления повторной госпитализации у 50% пациентов, составила 4,0±0,89 мес. (95% ДИ: 2,25-5,75 мес.). Средний срок наступления рецидива составил 6,05±1,15 мес. (95% ДИ: 3,8-8,3 мес.).

Обсуждение

Ежегодный рост реконструктивно-пластических операций ПСД закономерен и ожидаем [10]. Это связано с увеличением длительности нахождения пациента на заместительной почечной терапии (ЗПТ). Развитие осложнений сосудистого доступа неизбежно. Риск развития осложнения возможен в течение всего времени использования сосудистого доступа при про-

граммном гемодиализе. Проблема будет нарастать с увеличением количества центров гемодиализа. Поэтому в ближайшие годы можно прогнозировать увеличение роли реконструктивных сосудистых операций у больных с терминальной почечной недостаточностью в России.

Ведущим осложнением ПСД остается тромбоз доступа. Для снижения риска тромбообразования требуется соблюдение ряда условий. При формировании артериовенозной фистулы необходимо учитывать достаточную длину пунктируемого сегмента поверхностной вены сосудистого доступа (не менее 30-35 см), следует обеспечивать визуальный контроль за сосудистым доступом, использовать инструментальные методы контроля – ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов доступа [1]. Важным остается обучение среднего медицинского персонала раннему выявлению изменений сосудистого доступа [8].

Среди имеющихся проблем по формированию сосудистого доступа можно выделить:

срок выживаемости сосудистого доступа при его первичном формировании, способы профилактики осложнений сосудистого доступа, выбор его первичного варианта формирования, хирургической тактики при возникновении осложнений и способов их коррекции, возможности реконструкции сосудистого доступа, мониторинга артериовенозного доступа.

Выводы

Каждому пациенту с сосудистым доступом для гемодиализа необходим индивидуальный подход. Следует обращать внимание и выявлять возможные факторы риска, которые предотвратят потерю доступа и исключат повторные хирургические вмешательства. Остается нерешенной проблема развития осложнений со стороны сосудистого доступа и возможности их профилактики. Необходима слаженная работа комплексной мультидисциплинарной команды с момента установления у пациента терминальной хронической болезни почек до проведения каждого цикла гемодиализа.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, член-корр. АН РБ, завкафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-6664-1308.
Ибрагимов Денис Радикович – ассистент кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ezikk@icloud.com. ORCID: 0000-0003-4487-8061.
Мурасов Тимур Мансафович – врач отделения кардиохирургии ГБУЗ РБ ГКБ №21. Адрес 450083, г. Уфа, ул. Р. Зорге 37. E-mail: timur.murasov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1919-0997.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akoh J. A. Vascular access infections: epidemiology, diagnosis, and management // Curr.Infect.Dis.Rep. – 2015. – Т. 13, №4. – Р. 324-332.
2. An Overview of the Cologne Symposium on Issue of Vascular Access in Patients on Programmic Hemodialysis / E.L. Kalmykov // Novosti Khirurgii. 2017 Mar-Apr; Vol 25 (2): 211-214.
3. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. Am J Kidney Dis. 2020;75(4) (suppl 2): S1-S164.
4. Thermann F., Wollert U. Proximalization of the arterial inflow: new treatment of choice in patients with advanced dialysis shunt-associated steal syndrome? // Ann.Vase. Surg. – 2017. – Т. 23, №4. – Р. 485-490.
5. Thomson P. C., Stirling C. M., Geddes C. C., Morris S. T., Mactier R. A. Vascular access in haemodialysis patients: a modifiable risk factor for bacteraemia and death // QJM. – 2017. – Т. 100, №7. – Р. 415-422.
6. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018гг. [Электронный ресурс] / А.М. Андрусов [и др.] // Отчет по данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества - 2018. URL: <http://nephro.ru/index.php?r=site/pageView&id=298%20,%20journal.nephro.ru/index.php?r=journal/pageView&id=298> (дата обращения: 01.02.2021).
7. Клинические рекомендации «Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации» / А.Г. Строков [и др.]. – Ассоциация нефрологов, 2016. – 31 с.
8. Пятилетняя перспектива развития сосудистого доступа для гемодиализа / Д.Р. Ибрагимов [и др.] // Сборник тезисов «Внедрение высоких технологий в сосудистую хирургию и флебологию» – СПб., 2019. – С. 35.
9. Тенденции развития хирургии сосудистого доступа у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / А.В. Максимов [и др.] // Практическая медицина. – 2014. – Т. 2. – С. 8.

REFERENCES

1. Akoh J. A. Vascular access infections: epidemiology, diagnosis, and management // Curr.Infect.Dis.Rep. 2015; 13 (№4):324-332.
2. An Overview of the Cologne Symposium on Issue of Vascular Access in Patients on Programmic Hemodialysis / E.L. Kalmykov // Novosti Khirurgii. 2017 Mar-Apr; Vol 25 (2): 211-214.
3. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update. Am J Kidney Dis. 2020; 75(4)(suppl 2): S1-S164.
4. Thermann F., Wollert U. Proximalization of the arterial inflow: new treatment of choice in patients with advanced dialysis shunt-associated steal syndrome? // Ann.Vase. Surg. 2017; 23 (4): 485-490.
5. Thomson P. C., Stirling C. M., Geddes C. C., Morris S. T., Mactier R. A. Vascular access in haemodialysis patients: a modifiable risk factor for bacteraemia and death // QJM. 2017; 100 (7): 415-422.
6. Strokov A.G. Klinicheskie rekomendacii «Lechenie pacientov s hronicheskoy bolezn'ju pochek 5 stadii (HBP 5) metodami gemodializa i gemodiafiltracii».Associacija Nefrologov, 2016. – 31 s. (In Russ).
7. Rukovodstvo po dializu /pod red. Dzh.T. Daugirdas, P. Dzh. Blejk, T.S. Ing./ per. s angl. pod red. A.Ju. Denisova., V.Ju. Shilo. – M.: Centr dializa. – Tver': Triada, 2013. – S.744. (In Russ).
8. Pjatiletnaja perspektiva razvitiya sosudistogo dostupa dlja gemodializa / D.R. Ibragimov [i dr.] // Sbornik tezisov «Vnedrenie vysokih tehnologij v sosudistuju hirurgiju i flebologiju» - Sankt-Peterburg 2019. – S. 35. (In Russ)
9. Tendencii razvitiya hirurgii sosudistogo dostupa u pacientov, nahodjashihhsja na programmnom gemodialize / A.V. Maksimov [i dr.]// Prakticheskaja medicina. – 2014 t. 2 S-8. (In Russ).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.411-018:612.112.9

© С.О. Фетисов, Г.Г. Вердиян, А.А. Бахмет, Д.А. Соколов, 2021

С.О. Фетисов¹, Г.Г. Вердиян², А.А. Бахмет², Д.А. Соколов¹ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕЛЕЗЁНКИ КРЫС В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

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, г. Москва

Целью исследования явилось изучение структурных изменений в красной и белой пульпе селезенки крыс при иммобилизационном стрессе на фоне введения липополисахарида бактериальной природы.

Материал и методы. Эксперимент выполнен на 60 белых крысах линии Wistar. Первая контрольная группа получала физраствор, вторая – липополисахарид. У крыс экспериментальной группы формировали иммобилизационный стресс длительностью 24 часа. Первой экспериментальной группе вводили физраствор, второй – липополисахарид Пирогенал («Медгамал», Россия) в дозе 100 мкг/кг. Забор материала производили через 3 часа на 3-и и 8-е сутки эксперимента. Из фиксированных в 10% растворе нейтрального формалина фрагментов селезенки изготавливали парафиновые срезы толщиной 4–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Измеряли площади продольного среза органа, белой и красной пульпы; ширину реактивного центра лимфатических узелков белой пульпы, ширину мантийной и маргинальной зон узелков, а также ширину периартериальной лимфоидной муфты (по 40–50 измерений для каждого животного).

Результаты. Установлено, что на 3-и сутки после стресса выявлялись морфологические признаки снижения активности белой пульпы в виде уменьшения площади белой пульпы (на 39,7%), а также общего уменьшения площади среза селезенки на 4,3%. На 8-е сутки отмечались восстановительные процессы в селезенке, однако полного восстановления структуры селезенки не происходило – площадь белой пульпы была на 11,55%, а красной – на 6,7% меньше показателей контрольной группы. При введении липополисахарида на фоне стресса в селезенке не обнаруживалось признаков угнетения активности белой и красной пульпы; морфологические параметры селезенки не отличались от контрольных значений.

Ключевые слова: селезенка, белая и красная пульпа, периартериальная лимфоидная муфта, иммобилизация, липополисахарид.

S.O. Fetisov, G.G. Verdiyan, A.A. Bakhmet, D.A. Sokolov MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE SPLEEN OF RAT UNDER IMMOBILIZATION STRESS

The aim of the study was to investigate structural changes in the red and the white pulp of the rat spleen under immobilization stress when introducing bacterial lipopolysaccharide.

Material and methods. The experiment was performed on 60 white rats of the Wistar line. The first control group received physiological saline, the second one received lipopolysaccharide. In the experimental group of rats, the immobilization stress was 24 hours duration. The first experimental group was administered physiological saline solution, the second experimental group was administered 100 µg/kg dose of lipopolysaccharide Pyrogenal («Medgamal», Russia). The material sampling was performed after 3 hours, on the 3rd day and the 8th day of the experiment. Paraffin sections of 4–5 microns thickness were made from the spleen fragments fixed in 10% solution of neutral formalin, then they were stained with hematoxylin and eosin. The areas of the organ's longitudinal section, the white and the red pulp, the width of the lymph nodes reactive center of the white pulp, the width of the nodules, mantle and marginal zones as well as the width of the periarterial lymphoid muff were measured (40–50 measurements for each animal).

Results. It was found that on the 3rd day after the stress, morphological signs of the white pulp activity reduction were detected via the decrease in the white pulp area (by 39.7%), as well as a general decrease of the spleen section area by 4.3%. On the 8th day, there were recovery processes in the spleen, but there was no complete restoration of the spleen structure – the white pulp area was 11.55% less than the control group values, and the red pulp area was 6.7% less than the control group values. When lipopolysaccharide was administered under stress, there were no signs of the white and the red spleen pulp activity inhibition; the morphological parameters of the spleen did not differ from the control values.

Key words: spleen, white and red pulp, periarterial lymphoid sheaths, immobilization, lipopolysaccharide.

Стресс – это привычный аспект жизни, являющийся стимулятором для одних, но бременем для многих других. Долгое время считалось, что стресс играет определенную роль в этиологии многих заболеваний, и многочисленные исследования показали, что стресс влияет на секрецию нейроэндокринных гормонов, особенно глюкокортикоидов, подавляет иммунную систему и вызывает острую дисфункцию органов [2–4]. Снижение числа лимфоцитов селезенки является важным следствием индуцированного стрессом

иммунокомпрометирования [11]. Это может вызвать нарушение гомеостаза иммунной функции, что приведет к раку и нейродегенеративным или аутоиммунным заболеваниям [10,11]. Иммобилизация – одна из самых мощных моделей стресса у грызунов: она сильно активизирует оба компонента симпатoadреналовой системы и влияет на метаболизм, инициируя альтеративные процессы в органах, включая органы иммунной системы [6,7,9,10]. В настоящее время усилия многих исследователей направлены на разработку и

применение эффективных способов коррекции иммунодефицитных состояний, которые могут развиваться в результате хронического стресса [6,7,9]. Отдельный интерес ученых вызывает использование в качестве иммуномодуляторов липополисахаридов для стимуляции иммунных процессов в организме. «Пирогенал» – один из иммуномодуляторов широкого спектра действия на основе липополисахарида, выделенного из *Salmonella typhi*. Существуют данные о положительном влиянии пирогенала на активацию системы тканевых макрофагов, формирование ответных реакций со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, усиление синтеза интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2) и стимуляцию фагоцитоза [1,5,8].

Целью исследования явилось изучение структурных изменений в белой и красной пульпе селезенки крыс при иммобилизационном стрессе и на фоне введения липополисахарида (ЛПС) бактериальной природы.

Материал и методы

Эксперимент в части содержания и забора биоматериала проводился в полном соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и в других научных целях (Страсбург, 1986), в соответствии с «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Россия, 2011), правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г.). Получено разрешение локального этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (протокол №2 от 16.03.2018 г.).

Эксперимент поставлен на 60 белых крыс-самцах линии Wistar массой 180-200 г, распределенных на 4 группы: 2 контрольные и 2 экспериментальные. Животным контрольных групп внутрибрюшинно вводили: 1-й – физиологический раствор в объеме, эквивалентном введению ЛПС особям других групп; 2-й – препарат «Пирогенал» (Медгамал, Россия), липополисахарид, выделенный из *Salmonella typhi*, в дозе 100 мкг/кг массы тела животного. Для формирования иммобилизационного стресса крыс помещали в пластиковые боксы размерами 16.5×7.0×5.5 см на 24 часа. В дальнейшей части животных (1-я экспериментальная группа) внутрибрюшинно вводили физраствор, а другой части (2-я основная экспериментальная группа) вводили липополисахарид в вышеуказанной дозе. На протяжении всего эксперимента животные имели свободный доступ к пище и воде. Забор материала проводили через 3 часа на 3-и и 8-е

сутки от начала эксперимента. Биопрепараты селезенки фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обезживали в спиртах возрастающей крепости и заливали в парафин. Тонкие парафиновые срезы толщиной 4-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином.

При использовании классической планиметрии определяли площадь продольных срезов органа и площадь белой и красной пульпы вместе с соединительнотканной стромой органа. С помощью оптического микрометра измеряли ширину реактивного центра лимфатических узелков белой пульпы, ширину мантийной и маргинальной (краевой) зон лимфатических узелков, а также ширину периаартериальной лимфоидной муфты (ПАЛМ). Для каждого животного проводили не менее 50-и измерений.

Статистический анализ результатов в сравниваемых группах проводили при помощи параметрического t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и одинаковых дисперсиях. Нормальность распределения выборок определяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,001$. В случае ненормального распределения (для показателей площадей белой и красной пульпы) применяли непараметрический T-критерий Уайта. Статистически значимыми различия в группах считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гистологическая картина селезенки в контрольных группах характеризовалась классической с хорошо выраженными центральными артериями, вокруг которых были видны скопления Т-лимфоцитов, формирующих периаартериальную муфту, располагающуюся на периферии узелка. Толщина периаартериальной муфты достигала значительной величины. Выявлялся также высокий уровень плотности клеток в этой зоне. Реактивный центр чаще располагался ниже периаартериальной муфты. В нём выявлялась высокая плотность клеток и поэтому лимфатические узелки селезенки крыс отличались от аналогичных структур селезенки других млекопитающих. Вокруг лимфатического узелка различалась расширенная маргинальная зона с низким уровнем плотности клеток (рис. 1).

Структура селезенки после введения липополисахаридов контрольным животным не демонстрировала значительных особенностей: центральные артерии хорошо выражены, вокруг артерий видны скопления Т-лимфоцитов, формирующих периаартериаль-

ную муфту. Реактивные центры лимфатических узелков отчетливо определялись начиная с 3-их суток после начала эксперимента. Вокруг реактивных центров располагалась мантийная зона, отличающаяся наиболее высокой плотностью клеток.

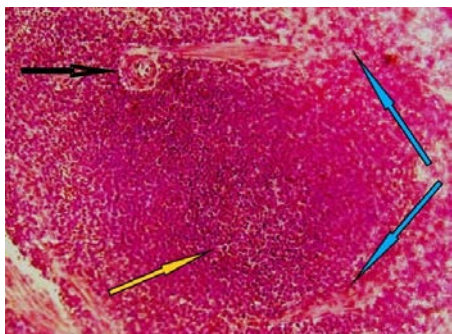


Рис. 1. Лимфатический узелок селезенки животного контрольной группы на 3-и сутки после введения физраствора. Хорошо выражена периартериальная муфта (черная стрелка) и центральная артерия, вокруг которой видны скопления Т-лимфоцитов. Реактивный центр (желтая стрелка) слабо выражен. Вокруг лимфатического узелка видна расширенная маргинальная зона (голубые стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок.15.

Имобилизационный стресс у крыс провоцировал значительные изменения в гистологической картине селезенки. Качественные изменения характеризовались следующими свойствами: уже через 3 часа нами было выявлено резкое уменьшение диаметра лимфатических узелков, диаметра центральной артерии и ширины периартериальной муфты, реактивный центр и мантийная зона белой пульпы стали слабо выраженными, отмечалось расширение маргинальной зоны. При этом в центре лимфатических узелков выявлялась высокая плотность клеток. Наблюдалось уменьшение диаметра центральной артерии, которая на препаратах слабо дифференцировалась. На 3-и сутки после начала эксперимента морфофункциональные показатели лимфатических узелков селезенки оставались без изменений по сравнению с предыдущим сроком. Восьмые сутки после начала эксперимента характеризовались увеличением диаметра лимфатических узелков, а также ширины периартериальной муфты. Реактивные центры оставались слабо выраженными. Маргинальная зона достигала значительной ширины (рис. 2).

Результаты морфометрических исследований: площадь среза селезенки, относительная доля белой и красной пульпы контрольных крыс (1- и 2-я группы) через 3 часа, на 3-и и 8-е сутки после начала эксперимента (рис. 3,4) статистически значимых различий не отмечено.

Имобилизационный стресс длительно — 24 часа приводил к уменьшению доли

площади белой пульпы в 1,21 раза уже через 3 часа после начала эксперимента. Дальнейшее уменьшение площади белой пульпы по сравнению с контролем обнаруживалось и на 3-и сутки — белая пульпа составляла 18,2% от площади среза. На 8-е сутки отмечалось увеличение доли белой пульпы до 26,8% по сравнению с предыдущим сроком исследования (рис. 4). Эти изменения, по всей видимости, являются следствием восстановительных процессов в белой пульпе селезенки к 8-м суткам после стрессового воздействия, однако полного восстановления структуры селезенки отмечено не было. Площадь, занимаемая белой пульпой, была меньше на 11,5% ($p < 0,05$). Отмечалось также уменьшение на 4,3% общей площади среза селезенки ($p < 0,05$).

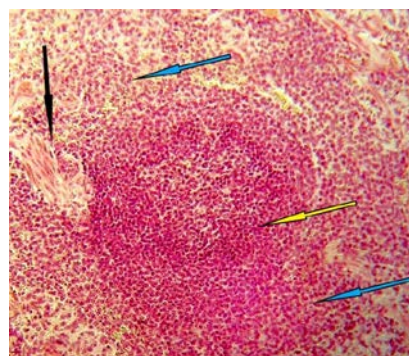


Рис. 2. Белая пульпа селезенки крыс после стресса и введения физраствора: 3-и сутки после начала эксперимента. Выявлено резкое уменьшение диаметра лимфатических узелков, диаметра центральной артерии и ширины периартериальной муфты (черная стрелка). Слабо выражены реактивный центр и мантийная зона белой пульпы. В мантийной зоне лимфатического узелка выявлена высокая плотность клеток (желтая стрелка). Реактивный центр лимфатического узелка слабо выражен. Отмечается расширение маргинальной зоны (голубые стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок.15.

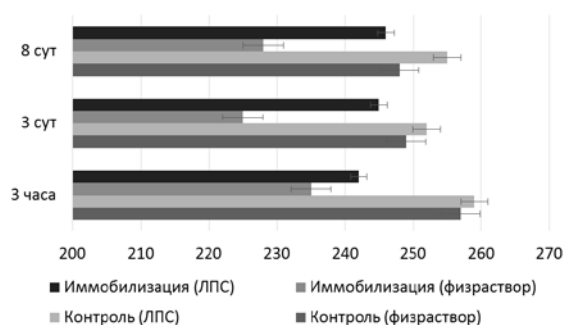


Рис. 3. Площадь продольного среза селезенки крысы, мм². Ось ординат — сроки забора материала, ось абсцисс — среднее значение ($n=5$) площади продольного среза, мм². ЛПС — внутрибрюшинное введение липополисахарида

Размеры реактивных центров, маргинальной зоны, периартериальной муфты и мантийной зоны у крыс после иммобилизации и введения физраствора (рис. 6,7) через 3 часа демонстрировали тенденцию к уменьшению в сравнении с контрольными показателями. На 3-и сутки после начала эксперимента отмечалось увеличение размеров реактивных цен-

тров и мантийной зоны на 22,3% и 13,8% соответственно. При этом показатели периартериальных лимфоидных муфт и маргинальной зоны продолжали уменьшаться на 9,4% и 14,7% соответственно. На 8-е сутки эксперимента на фоне стресса все морфометрические показатели лимфатических узелков демонстрировали тенденцию к восстановлению, однако не достигали аналогичных показателей контрольной группы животных (рис. 6,7).

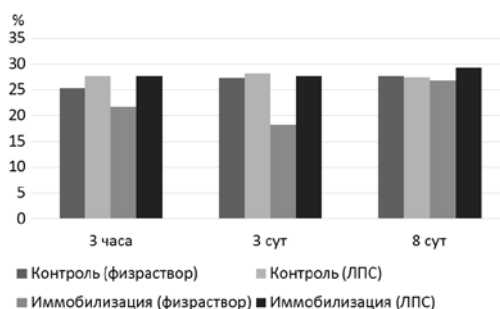


Рис. 4. Относительная доля площади среза селезенки со структурами белой пульпы, %. Ось ординат – доля белой пульпы, %, ось абсцисс – экспериментальные группы и сроки забора материала. ЛПС – внутрибрюшинное введение липополисахарида

Введение липополисахарида при иммобилизационном стрессе отчетливо изменяло как гистологическую картину, так и динамику изменения морфометрических показателей. Гистологические исследования показали, что у крыс после стресса и введения липополисахарида через 3 часа после начала эксперимента в селезенке отчетливо дифференцировались периартериальная муфта и центральная артерия. Реактивный центр лимфатического узелка белой пульпы был выражен слабо. В центре узелка обнаруживалась высокая плотность клеток. На 3-и сутки после стресса и введения липополисахарида в селезенке определялись все компоненты лимфатического узелка: реактивный центр, мантийная и маргинальная зоны, а также периартериальная муфта. Расширенная периартериальная муфта располагалась на периферии лимфатического узелка и характеризовалась высокой плотностью клеток. На периферии лимфатического узелка отмечалась узкая маргинальная зона. При этом 8-е сутки после начала эксперимента характеризовались хорошо выраженными реактивными центрами лимфатических узелков, мантийной зоной и периартериальными муфтами. Причем отмечалась высокая плотность клеток как в мантийной зоне, так и в периартериальной муфте белой пульпы (рис. 5).

У данной экспериментальной группы через 3 часа на 3-и и 8-е сутки соотношение белой пульпы и соединительнотканного компонента селезенки статистически значимо не

отличалось от аналогичных показателей контрольной группы животных (рис. 4).

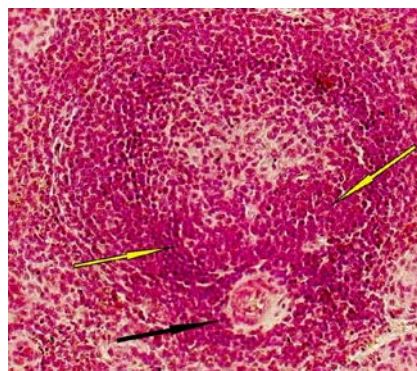


Рис. 5. Структура селезенки после стресса и введения липополисахаридов. 3-и сутки после начала эксперимента. Хорошо выраженные периартериальная муфта и центральная артерия (черная стрелка). Отмечается высокая плотность клеток в мантийной зоне и в периартериальной муфте белой пульпы (желтые стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20, ок.15

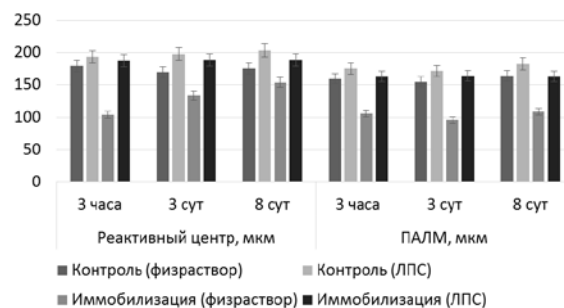


Рис. 6. Морфометрические показатели белой пульпы селезенки: средняя ширина реактивного центра и периартериальной лимфоидной муфты, мкм. Ось ординат – ширина, мкм, ось абсцисс – сроки забора материала. ЛПС – внутрибрюшинное введение липополисахарида, ПАЛМ – периартериальная лимфоидная муфта

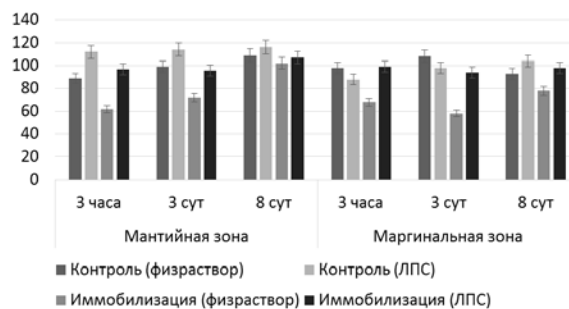


Рис. 7. Морфометрические показатели белой пульпы селезенки: размер мантийной и маргинальной (краевой) зон, мкм. Ось ординат – ширина, мкм, ось абсцисс – сроки забора материала. ЛПС – внутрибрюшинное введение липополисахарида, ПАЛМ – периартериальная лимфоидная муфта

Схожий характер имели и изменения размеров реактивных центров, мантийной и маргинальной зон, периартериальной муфты: через 3 часа после начала эксперимента статистически значимых изменений выявлено не было. На 3-и сутки отмечалось незначительное снижение (на 4,5% и 4,6% соответственно) размеров реактивных центров и мантийной зоны. На 8-е сутки у крыс после иммобилизационного стресса и введения липополисахарида морфометрические показатели лим-

фатических узелков не имели статистически значимых различий в сравнении с контрольной группой животных (рис. 6, 7).

Заключение

Иммобилизационный стресс вызывает значительные морфологические изменения во внутренней структуре селезенки крысы, выражающиеся в снижении доли белой пульпы, что подтверждается проведенными нами качественными и количественными исследованиями органа. Нарастание этих процессов к 3-им суткам свидетельствует о подавлении функциональной активности органа в динамике. При этом необходимо отметить, что на

8-е сутки после стресса структура селезенки в значительной мере восстанавливалась. На 8-е сутки эксперимента основные морфофункциональные показатели селезенки приближались к таковым у контрольных животных. Применение липополисахарида «Пирогенал» после иммобилизационного стресса способствует активизации восстановительных процессов в селезенке и может служить обоснованием к включению данного препарата в протокол лечения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Фетисов Сергей Олегович – к.б.н., ассистент кафедры нормальной анатомии человека ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10. E-mail: fetisovbiol@yandex.ru.

Вердиян Генрик Георгиевич – ассистент кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр.10.

Бахмет Анастасия Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр.10. Email: bakhmet_a_a@staff.sechenov.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. Email: anat-vm@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгушин, И.И. Влияние пирогенала на способность моноцитов к образованию внеклеточных ловушек / И.И. Долгушин [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2012. – Т. 41, №4. – С. 31-32.
2. Евлахова, Л.А. Структурные особенности белой пульпы селезенки у мышей после радиационного воздействия низкой интенсивности / Л.А. Евлахова, С.В. Чава, Н.К. Акыева // Морфологические ведомости. – 2013. – № 2. – С. 98-100.
3. Кварацхелия, А.Г. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения / А.Г. Кварацхелия [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5, № 3. – С. 77-83.
4. Сапин М.Р. Лимфатическая система и её роль в иммунных процессах / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк. – М.: Медицинская книга, 2014. – 40 с.
5. Шишкова, Ю.С. Влияние препарата "Пирогенал" на образование нейтрофильных внеклеточных ловушек / Ю.С. Шишкова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – Т.10, №3. – С. 23-24.
6. Rokytová I, Mravec B, Lauková M, Vargovič P Effect of rapamycin on repeated immobilization stress-induced immune alterations in the rat spleen. J Neuroimmunol. 2020 Jun 25;346:577309. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577309.
7. Repeated Stress Exaggerates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in the Rat Spleen / M. Laukova [et al] // Cell Mol Neurobiol. 2018 Jan;38(1):195-208. doi: 10.1007/s10571-017-0546-5.
8. Sepsis-like syndrome caused by the Russian medication pyrogenal (Salmonella typhi endotoxin). / Zucker T [et al] // Isr Med Assoc J. 2003 Oct;5(10):750-1.
9. Xiaoyaosan improves depressive-like behavior in rats with chronic immobilization stress through modulation of the gut microbiota / Hui-Zheng Zhu [et al] // Biomed Pharmacother. 2019 Apr;112:108621. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108621.
10. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health. International Immunopharmacology. 2002;2:315–324. doi: 10.1016/s1567-5769(01)00182-5
11. Yi-Fang Li, Rong-Rong He, Bun Tsoi [et al] Anti-stress effects of carnosine on restraint-evoked immunocompromise in mice through spleen lymphocyte number maintenance. PLoS One. 2012;7(4):e33190. doi: 10.1371/journal.pone.0033190.

REFERENCES

1. Dolgushin II, Smirnova TG, Shishkova YuS, Prokop'eva OB Effect of pyrogenal on ability monocytes to production of extracellular traps. Journal of Ural Medical Academic Science. 2012;4(41):31–32. (in Russian)
2. Evlakhova L., Chava SV, Akyeva NK Structural peculiarities of white pulp of the spleen in mice after radiation exposure of low intensity Morfologicheskie vedomosti. 2013;(2):98-100. (in Russian)
3. Kvaratskheliya AG, Klochkova SV, Nikityuk D., Alekseeva NT Morfologicheskaya kharakteristika timusa i selezenki pri vozdeistvii faktorov razlichnogo proiskhozhdeniya./A.G. Kvaratskheliya [et al] // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2016;3(5):77-83. (in Russian)
4. Sapin MR Limfaticeskaya sistema i ee rol' v immunnykh protsessakh / MR Sapin, DB Nikityuk. M.:Meditsinskaya kniga, 2014. 40. (in Russian)
5. Shishkova YuS, Savochkina AY, Ryzhkova AI, Mezentsева EA. Pyrogenalum on formation a neutrophils extracellular traps. Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala. 2009; 10(3): 23–24.] (in Russian).
6. Rokytová I, Mravec B, Lauková M, Vargovič P Effect of rapamycin on repeated immobilization stress-induced immune alterations in the rat spleen. J Neuroimmunol. 2020 Jun 25;346:577309. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577309. (in English)
7. Repeated Stress Exaggerates Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in the Rat Spleen / M. Laukova [et al] // Cell Mol Neurobiol. 2018 Jan;38(1):195-208. doi: 10.1007/s10571-017-0546-5. (in English)
8. Sepsis-like syndrome caused by the Russian medication pyrogenal (Salmonella typhi endotoxin). / Zucker T [et al] // Isr Med Assoc J. 2003 Oct;5(10):750-1. (in English)
9. Xiaoyaosan improves depressive-like behavior in rats with chronic immobilization stress through modulation of the gut microbiota / Hui-Zheng Zhu [et al] // Biomed Pharmacother. 2019 Apr;112:108621. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108621. (in English)
10. Yang EV, Glaser R. Stress-induced immunomodulation and the implications for health. International Immunopharmacology. 2002;2:315–324. doi: 10.1016/s1567-5769(01)00182-5 (in English)
11. Yi-Fang Li, Rong-Rong He, Bun Tsoi [et al] Anti-stress effects of carnosine on restraint-evoked immunocompromise in mice through spleen lymphocyte number maintenance. PLoS One. 2012;7(4):e33190. doi: 10.1371/journal.pone.0033190.. (in English)

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.433:57.044

© Л.В. Савченкова, М.Н. Саидова, 2021

Л.В. Савченкова¹, М.Н. Саидова²

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ САМОЛЕЧЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ В РЕСПУБЛИКЕ ТАДЖИКИСТАН

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

Минздрава Украины, г. Киев

²Таджикский национальный университет

Минздрава Республики Таджикистан, г. Душанбе

Цель. Провести фармакоэпидемиологический мониторинг самолечения антимикробными препаратами и оценить представления населения Республики Таджикистан о препаратах данной группы.

Материал и методы. Проведены исследование содержимого аптек и анкетирование населения Республики Таджикистан по вопросам осведомленности об использовании антимикробных препаратов.

Результаты. Показано, что в Республике Таджикистан каждый второй антибиотик применяется пациентами самостоятельно, без назначения врача преимущественно по поводу лихорадки и простудных заболеваний. Отмечается весьма низкий уровень знаний населения об антимикробных препаратах, нежелательных эффектах и правилах применения препаратов данной группы. Большинство пациентов считает возможным прекращение приема препарата после улучшения самочувствия. При этом более половины населения осознают опасность развития резистентности к антимикробным препаратам и возможность развития побочных реакций на лекарственные средства данной группы.

Выводы. Основными путями по снижению нерационального и бесконтрольного применения антибиотиков населением должны быть информационная и образовательная работа среди населения, распространение знаний о рациональном применении данной группы лекарственных средств, а также усиление контроля за соблюдением правил отпуска препаратов в аптечных учреждениях Республики Таджикистан.

Ключевые слова: Всемирная организация здравоохранения, фармакоэпидемиология, мониторинг, антибактериальные препараты, антибиотикорезистентность, самолечение, провизор, безрецептурный отпуск, Республика Таджикистан.

L.V. Savchenkova, M.N. Saidova

PHARMACOEPIDEMOLOGICAL MONITORING OF SELF-TREATMENT BY ANTI-MICROBIAL PREPARATIONS IN THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

Objective: to conduct pharmacoepidemiological monitoring of self-treatment using antimicrobial drugs and to assess the perceptions of the population of the Republic of Tajikistan about drugs of this group.

Material and methods. The study of the content of first-aid kits and a survey of the population of the Republic of Tajikistan about awareness of the use of antimicrobial drugs were carried out.

Results. It has been shown that in the Republic of Tajikistan every second antibiotic is used by patients independently, without a doctor's prescription, mainly for fever and cold. There is a very low level of knowledge of the population about antimicrobial drugs, their undesirable effects and rules for the use of drugs of this group. Most of the patients consider it possible to stop taking the drug after they start feeling better. Moreover, more than half of the population is aware of the danger of developing resistance to antimicrobial drugs and the possibility of developing adverse reactions to drugs of this group.

Conclusions. The main ways to reduce the irrational and uncontrolled use of antibiotics by the population should be the following: informational and educational work among the population, dissemination of knowledge about the rational use of this group of drugs, as well as strengthening control over compliance with the rules for dispensing drugs in pharmacies of the Republic of Tajikistan.

Key words: World Health Organization, pharmacoepidemiology, monitoring, antibacterial drugs, antibiotic resistance, self-treatment, pharmacist, over-the-counter, the Republic of Tajikistan.

Более четверти века Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит политику «осознанного контролируемого самолечения» или «ответственного самолечения», направленную на снижение суммарной стоимости лечения, повышение эффективности системы здравоохранения. Концепция ВОЗ утверждает право каждого человека на получение исчерпывающей информации относительно рекомендуемого порядка действий по самолечению при небольших и несистематических нарушениях здоровья и самочувствия. При этом важно понимать, что термин «самолечение» может использоваться в отношении лекарственных средств (ЛС), предназначенных лишь для устранения

симптомов заболеваний. Антимикробные препараты (АМП) относятся к одной из наиболее динамичных групп ЛС на фармацевтическом рынке, что обусловлено в первую очередь последствиями их нерационального применения, а самолечение в виде развития антибиотикорезистентности микрофлоры и отсутствием эффективности от проводимого лечения. Это вызывает необходимость поиска и разработки новых препаратов с выраженной антибактериальной активностью, являющихся весьма затратными для фармацевтических компаний. Подтверждением этого является тот факт, что за последние 25 лет не было открыто ни одного нового класса антибиотиков [3].

Сегодня одной из основных причин развития антибиотикорезистентности является нерациональное назначение АМП при отсутствии должных показаний для назначения или неправильный выбор лекарственного средства зачастую без учета чувствительности микрофлоры, а также его дозы или продолжительности лечения. Вместе с тем значительная доля ответственности лежит и на самом пациенте. Самостоятельное применение препаратов без консультации врача, применение антибиотиков, оставшихся от предыдущих курсов лечения без учета показаний к применению, сроков годности создает серьезную угрозу для здоровья и способствует развитию антибиотикорезистентности.

Осведомленность о последствиях чрезмерного бесконтрольного использования и злоупотребления антибиотиками в мире в целом высока. Однако она гораздо ниже в тех странах, где меньше регулируются продажи антибиотиков и они продаются в аптеках без рецепта. Глобальное исследование ВОЗ показало, что более половины всех ЛС, включая АМП, поступают потребителю ненадлежащим образом. Кроме того, половина всех пациентов принимают ЛС с нарушением аннотации препарата, что приводит к повышению устойчивости бактерий к антибиотикам, снижая тем самым количество эффективных препаратов.

Данная проблема не только несет серьезную угрозу для здоровья людей, но и имеет значительные экономические последствия, так как стоимость лечения устойчивых к АМП инфекций в 100 раз превышает стоимость лечения чувствительной микрофлоры. В Европейском регионе уже присутствуют неизлечимые или трудно поддающиеся лечению инфекции. Каждый год более 80 тыс. человек заболевают туберкулезом, который устойчив к антибиотикам. Некоторые развитые европейские страны в последнее время сообщают о случаях цефалоспоринорезистентной микрофлоры. Кроме того, одной из главных проблем в данной области в Европе является распространение бактерий, резистентных к карбапенемам, АМП применяемым для борьбы с инфекциями с множественной лекарственной устойчивостью [4-6].

Проблема самолечения антибиотиками и, как следствие развития и распространения антибиотикорезистентности, особенно остро стоит и в Республике Таджикистан. Антимикробные препараты относятся к группе препаратов рецептурного отпуска, но их можно свободно купить в аптеках без рецепта врача, полагаясь на мнение самого паци-

ента при отсутствии для четких показаний к применению.

По данным проведенного в 2016 г. исследования «Антимикробная резистентность и причины нерационального использования антибиотиков» (Antimicrobial Resistance and causes of Non-prudent use of Antibiotics – ARNA)) 7% антибиотиков, которые применялись в Европе, были приобретены без рецепта, а в 2013 г. этот показатель составлял 5% [12]. Для Республики Таджикистан информация такого рода малосистематизирована и носит разрозненный характер.

Цель работы – провести фармакоэпидемиологический мониторинг самолечения АМП и оценить информированность населения Республики Таджикистан о препаратах данной группы.

Материал и методы

Проведен анализ содержимого домашних аптек у 552 жителей г. Душанбе и г. Курган-Тюбе Республики Таджикистан. Данное исследование проводилось в течение 4 месяцев в два этапа: опрос респондентов и изучение анализ содержимого аптечки. Случайным образом были выбраны семьи для посещения и оценка содержимого домашней аптечки, в первую очередь антибиотиков. Анкетирование проводили по специально разработанной анкете, включающей 22 вопроса, касающиеся возраста, социального статуса владельца аптечки; причин наличия и хранения АМП в домашних условиях. При анализе содержимого домашней аптечки учитывались названия препаратов, их количество, источник получения, наличие в упаковке инструкции, место хранения и соблюдение рекомендаций по хранению, а также причины хранения данного ЛС дома.

Следующий этап работы был посвящен изучению знаний населения об АМП. Он проводился в форме анкетирования жителей г. Душанбе и г. Курган-Тюбе Республики Таджикистан. Было проведено анкетирование 256 жителей указанных городов. Для объективизации информации, полученной при опросе, заполнялась индивидуальная регистрационная карта (ИРК), в которой указывались демографические данные респондента. Особое внимание уделялось образованию (наличие медицинского образования) и месту работы. Уровень знаний об антибиотиках рассчитывался по количеству правильных ответов на вопросы, касающиеся знаний о действии и применении АМП. Обработку и анализ полученной информации проводили с помощью программы STATA 12.0 с использованием 95% уровня значимости.

Результаты и обсуждение

В результате проведения данного исследования было опрошено 552 жителя г. Душанбе и г. Курган-Тюбе Республики Таджикистан, средний возраст которых составлял 47 лет. Среди опрошенных 58% мужчин и 42% женщин, 50% опрошенных составили лица с высшим образованием, 31% – имели среднее образование, 3% – начальное и 16% – без образования.

По результатам проведенных опросов 68% респондентов ошибочно считают, что вирусные заболевания можно лечить антибиотиками. При непосредственном анализе содержимого домашних аптек было выявлено, что 515 (93%) опрошенных жителей имели запас АМП дома. В половине случаев (45,8%) АМП, имевшиеся на момент осмотра в аптечках, использовались респондентами для лечения заболеваний по предписанию врача (рис. 1).

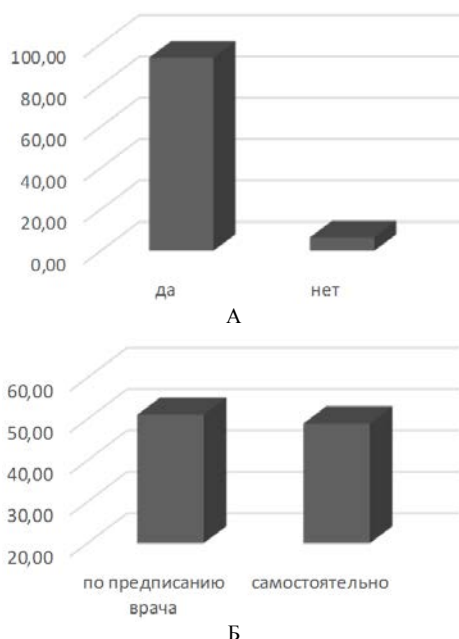


Рис. 1. Наличие АМП в домашних аптечках жителей Республики Таджикистан (А) и по чьей рекомендации жители используют АМП (Б)

Однако в 21,4% случаев АМП хранятся дома от предыдущих назначений врача, а треть препаратов (32,8%) респонденты покупают и хранят для возможного применения в будущем – на всякий случай (рис. 2).



Рис. 2. Причины хранения АМП в домашних аптечках жителей Республики Таджикистан

При анализе структуры АМП, которые хранились в аптечках жителей Республики Таджикистан, было установлено, что на момент осмотра 515 опрошенных хранили препараты из группы пенициллинов и цефалоспоринов: ампициллин (48%), амоксициллин (33,4%), цефтриаксон (33,4%), ципрофлоксацин (25,4%), цефазолин (6,4%). Следует отметить, что это преимущественно препараты в инъекционной лекарственной форме. Весьма существенным является тот факт, что ряд семей хранят в аптечках АМП, которые утратили свое клиническое значение и достаточно длительный период времени не используются в мировой клинической практике в связи с наличием более эффективных и безопасных ЛС (рис. 3). Так, в домашних аптечках 25,5% семей присутствуют: тетрациклин (12,4%), эритромицин (8,4%), левомицетин (4,7%). Отмечено хранение (редко) таких препаратов, как оксациллин, офлоксацин, азитромицин, кларитромицин, стрептомицин, гентамицин и амикацин, т.е. АМП, которые способны вызывать серьезные побочные эффекты. В аптечках некоторых семей (7,5%) одновременно присутствует АМП 3-х наименований.

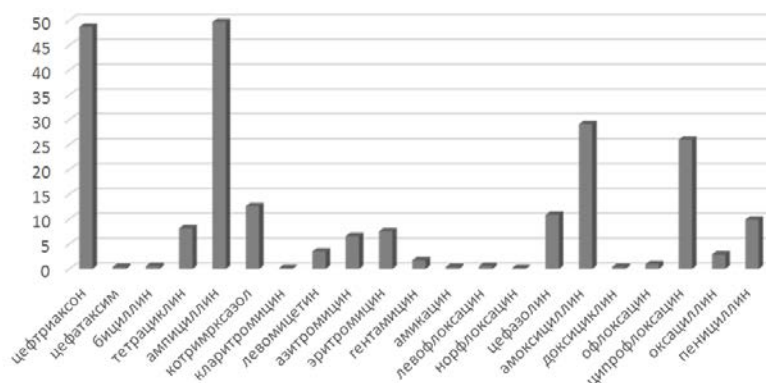


Рис. 3. АМП, хранящиеся в домашних аптечках жителей Республики Таджикистан

Доля препаратов с истекшим сроком годности в домашних аптечках жителей Республики Таджикистан составила 10,8%.

В целом в Республике следует отметить высокую частоту самолечения АМП. На вопрос «Для лечения каких заболеваний приобретались

антибиотики самостоятельно» – 34% респондентов ответили, что приобретали данную группу препаратов для лечения гипертермии, 47% – для лечения кашля, 64% – для лечения простуды, 29% – при боли в горле, 21% – при насморке, 8,5% – при боли в ухе, 14% – при диарее (рис. 4).

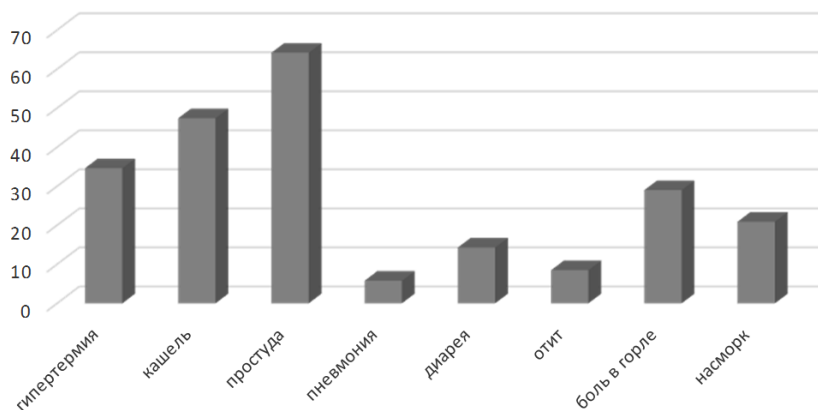


Рис. 4. Симптомы и синдромы, для лечения которых приобретались антибиотики самостоятельно

Важный вывод, который был сделан при анализе ИРК заключается в том, что 32% опрошенных респондентов не считают нужным пройти полный курс антибактериальной терапии и прекращают прием антибиотиков в том случае, когда исчезают симптомы заболевания и состояние улучшается.

Именно высокий удельный вес респондентов, приобретавших АМП самостоятельно, без рецепта или консультации с врачом, явился основанием для следующего этапа исследований по изучению представлений населения об АМП, который проводился в виде анкетирования. Среди опрошенных жителей г. Душанбе и г. Курган-Тюбе 44% мужчины и 56% женщины. Средний возраст респондентов составил 35 лет (распределение опрошенных по возрасту представлено на рис. 5). Среди респондентов число лиц с высшим образованием составило 42,5%, со средним специальным образованием – 51%, с начальным образованием – 6,5%.

Интерес при анкетировании населения вызвал вопрос об уровне знаний респондентов

о группе АМП. Было установлено, что в подавляющем большинстве население не имеет четкого представления об антибиотиках, их знания ограничиваются тем, что данная группа ЛС предназначена для лечения простудных заболеваний и пневмонии.

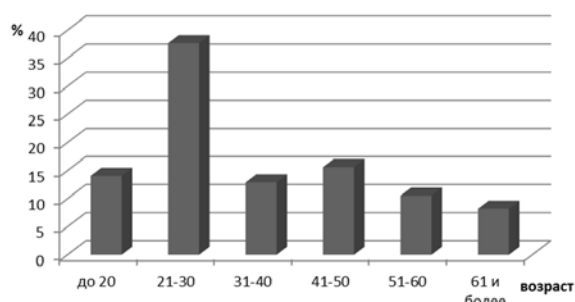


Рис. 5. Распределение респондентов по возрасту

Знания населения об основных фармакологических эффектах АМП, показаниях к их применению о возможных побочных эффектах их применения в большинстве случаев ошибочны или противоречивы (рис. 6).

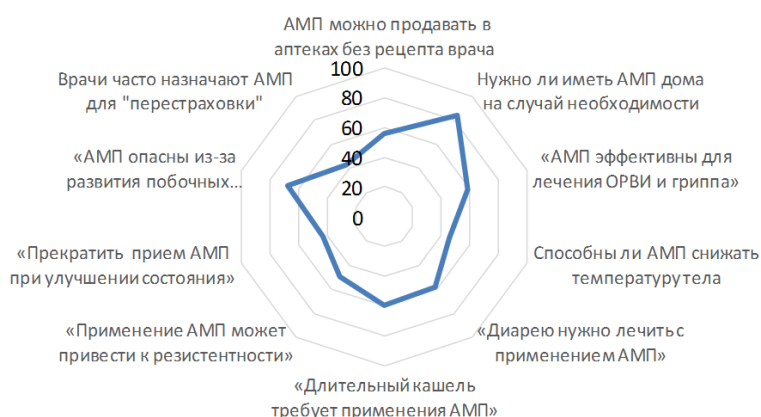


Рис. 6. Представления жителей Республики Таджикистан об основных фармакологических эффектах АМП, %

На один из главных вопросов при анкетировании жителей Республики Таджикистан: «Способны ли антибиотики снижать температуру тела и нужно ли их применять при лихорадке» – 46% респондентов ответили утвердительно. По их мнению повышение температуры тела выше 37,5 °С является одним из показаний к приему антибиотиков. При этом 49% лиц, принявших участие в опросе, считают нерациональным и недопустимым применение АМП при лихорадке и 5% – не смогли ответить на данный вопрос.

Результаты опроса населения относительно тактики лечения ОРВИ, гриппа и простуды показали, что 51,5% опрошенных считают, что указанные патологические состояния можно лечить не включая в схему терапии антибиотиков. Однако 35,5% респондентов уверены в том, что АМП являются обязательными препаратами для лечения данной патологии. Более половины респондентов (59%) высказали мнение, что при кашле, продолжающемся в течение 6-7 дней и более и особенно сопровождающемся выделением мокроты, необходимо использовать АМП. При этом 37% опрошенных убеждены, что для лечения кашля необходимо применять ЛС других фармакологических групп. Также большинство респондентов уверены, что расстройство кишечника можно вылечить без применения антибиотика (58,2%). В то же время 33,5% опрошенных жителей Республики Таджикистан считают необходимым применение АМП при диарее.

Как известно, одними из главных причин развития антибиотикорезистентности являются несоблюдение режима дозирования АМП и длительность курса проводимой фармакотерапии. Почти половина респондентов (46%) считает необходимым прекращение приема АМП сразу после улучшения с целью уменьшить возможность развития побочных реакций. При этом 51% опрошенных, осознают необходимость продолжения приема антибиотиков до окончания курса лечения, рекомендованного врачом.

Одним из основных вопросов при анкетировании жителей Республики Таджикистан был вопрос как представляют они понятия антибиотикорезистентность и устойчивость к антибиотикам. Около 50% опрошенных имеют правильное представление о данном явлении и согласны с утверждением, что частое применение антибиотиков может привести к развитию резистентности. Другая половина опрошенных разделилась на две группы: 22% респондентов знают о данном явлении, но не

считают опасным частое и необоснованное применение АМП и 27% опрошенных затруднились ответить на поставленный вопрос, не имея четкого представления о том, что такое резистентность к АМП, и причины ее развития. При этом 67,5% опрошенных четко понимают опасность развития побочных реакций при приеме препаратов данной группы, как и любой другой группы ЛС, 10,5% респондентов не осознают такую опасность и 22% опрошенных затруднились ответить на данный вопрос, мотивируя это отсутствием знаний об АМП.

Важно отметить, что 43% опрошенных считают, что врачи достаточно часто назначают АМП без крайней необходимости, для перестраховки, особенно в педиатрической практике при проведении фармакотерапии пациентам, живущим в сельской местности, на большом расстоянии от центров оказания медицинской помощи. С этим утверждением не согласны 22% опрошенных и 1/3 респондентов затруднились ответить на данный вопрос.

Неожиданным оказалось мнение участников опроса о том, что дома необходимо иметь антибиотики на всякий случай. Такого мнения придерживаются 83,5% респондентов. При этом более половины респондентов (56%) считают, что АМП могут и должны продаваться в аптеках без рецепта врача. В то же время 41% опрошенных высказали мнение, что АМП должны продаваться исключительно по рецептам, 3% затруднились с ответом.

Среди опрошенных 19,5% принимали решение о приеме АМП самостоятельно, 43,2% – принимали ЛС данной группы по рекомендации врача, 27% – по рекомендации работника аптеки и 10,3 % – не принимали АМП вообще (рис. 7).

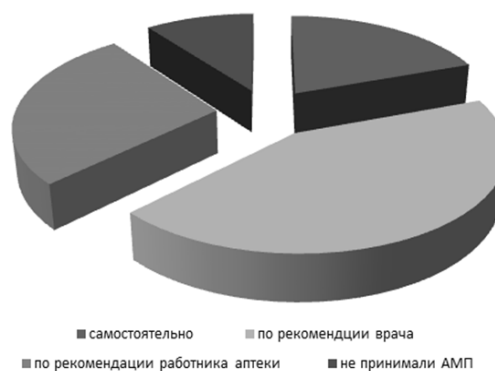


Рис. 7. Источники получения информации об АМП среди опрошенных жителей Республики Таджикистан

Обобщая полученные данные по результатам добровольного анкетирования жителей Республики Таджикистан, можно сделать вы-

вод, что в целом население имеет низкий уровень знаний об АМП (63,7%), около 30% опрошенных имели общие знания об антибиотиках и лишь 6,25% респондентов продемонстрировали высокий уровень информированности о данной группе лекарственных средств (рис. 8).

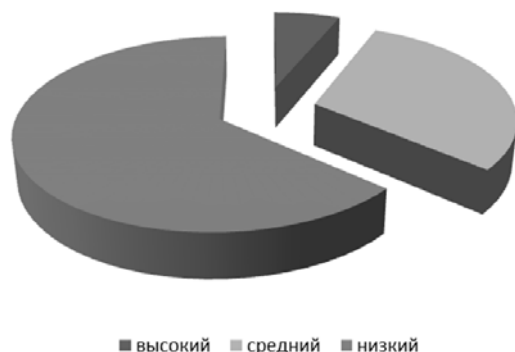


Рис. 8. Уровень знаний респондентов об антимикробных препаратах

Заключение

Данное исследование показало, что проблема самолечения антибактериальными препаратами широко распространена в Рес-

публике Таджикистан, где каждый второй антибиотик применяется пациентами самостоятельно без назначения врача преимущественно по поводу лихорадки и простудных заболеваний. Большинство пациентов считает возможным прекращение приема препарата после улучшения самочувствия. При этом более половины населения осознают опасность резистентности к антимикробным препаратам и возможность развития побочных реакций на лекарственные средства данной группы.

Основные пути в снижении нерационального и бесконтрольного применения антибиотиков населением – это информационная и образовательная работа среди населения, распространение знаний о рациональном применении данной группы лекарственных средств. Одним из эффективных шагов по сдерживанию неконтролируемого применения АМП и распространения антибиотикорезистентности является усиление контроля за соблюдением правил отпуска этих ЛС в аптечных учреждениях Республики Таджикистан.

Сведения об авторах статьи:

Савченкова Лариса Васильевна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца. Адрес: Украина, г. Киев, ул. Бульвар Тараса Шевченко, 13.

Саидова Мухаббат Нарзуллоевна – к.м.н., доцент, завкафедрой фармации Таджикского национального университета. Адрес: 734025, Республика Таджикистан, г. Душанбе. E-mail: Said_Mouhabbat@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // Pharmacy and therapeutics. - 2015. - 40(4). - P.277-283.
2. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences URL: https://www.who.int/medicines/publications/responsible_use (дата обращения 05.05.2015 г.)
3. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance / Bell B.G. [et al.] // BMC Infect. Dis. - 2014. - P.1413.
4. Европейский стратегический план действий по проблеме устойчивости к антибиотикам: Европейский региональный комитет, Баку, 2011 // URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/147737/wd14R_AntibioticResistance_111383_lko.pdf?ua=1 (дата обращения 05.05.2015 г.)
5. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный день здоровья 2011 года. Борьба с лекарственной устойчивостью // ВОЗ, Женева, 2011; URL: <http://www.who.int/mediacentre> (дата обращения 05.05.2015 г.)
6. Global Action Plan On Antimicrobial Resistance // <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/> (дата обращения 20.05.2015)
7. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. // URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en> (дата обращения 17.11.2014).
8. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: a longitudinal observational study / A. Blommaert [et al.] // J Antimicrob. Chemother. - 2014. - V.69. - P. 535-547.
9. Современные подходы к контролю и сдерживанию антибиотикорезистентности в мире / И.Р. Кулмагамбетов [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2015. - №9-1. - С. 54-59.
10. Роль провизора в реализации политики рационального применения антибиотиков и предотвращения развития устойчивости к противомикробным препаратам: обзор // URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/268809
11. Antibiotic use and resistance in emerging economies: a situation analysis for Vietnam / Kinh Van Nguyen [et al.] // BMC Public Health. - 2013;1158 URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/1158>
12. Antimicrobial Resistance and causes of Non-prudent use of Antibiotics - ARNA URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_arna_report_20170717

REFERENCES

1. Ventola C.L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats // Pharmacy and therapeutics. - 2015. - 40(4). - P.277-283.
2. The Pursuit of Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences URL: https://www.who.int/medicines/publications/responsible_use (дата обращения 05.05.2015 г.)
3. A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance / Bell B.G. [et al.] // BMC Infect. Dis. - 2014. - P.1413.
4. European strategic action plan on antibiotic resistance: Regional Committee for Europe, Baku, 2011 // URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/147737/wd14R_AntibioticResistance_111383_lko.pdf?ua=1 (дата обращения 05.05.2015 г.) (In Russ).
5. World Health Organization. World Health Day 2011. Combating drug resistance // WHO, Geneva, 2011; URL: <http://www.who.int/mediacentre> (дата обращения 05.05.2015 г.) (In Russ).

6. Global Action Plan On Antimicrobial Resistance // <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/> (дата обращения 20.05.2015)
7. WHO's first global report on antibiotic resistance reveals serious, worldwide threat to public health. // URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/en> (дата обращения 17.11.2014).
8. Determinants of between-country differences in ambulatory antibiotic use and antibiotic resistance in Europe: a longitudinal observational study / A. Blommaert [et al.] // J Antimicrob. Chemother. – 2014.-V.69.-P. 535–547.
9. Sovremennyye podhody k kontrolju i sderzhivaniyu antibiotikorezistentnosti v mire (Modern approaches to control and containment of antibiotic resistance in the world) I.R.Kulmagambetov [i dr.] // Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij. 2015; 9-1: 54-59. (In Russ).
10. The role of the pharmacist in implementing policies for the rational use of antibiotics and preventing the development of antimicrobial resistance: an overview // URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/268809/The-role-of-pharmacist-in-encouraging-prudent-use-of-antibiotics-and-averting-antimicrobial-resistance-a-review-of-policy-and-experience-Rus.pdf
11. Antibiotic use and resistance in emerging economies: a situation analysis for Vietnam / Kinh Van Nguyen [et al.] // BMC Public Health. - 2013;1158 URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/1158>
12. Antimicrobial Resistance and causes of Non-prudent use of Antibiotics - ARNA) URL: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/amr_arna_report_20170717

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-007-055.9
© Коллектив авторов, 2021

В.Н. Павлов, А.О. Папоян, М.Г. Давыдович, Г.Х. Ласынова, С.Ю. Максимова
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОГО ВАРИАНТА
ПОЛНОЙ ФОРМЫ ЛОЖНОГО МУЖСКОГО ГЕРМАФРОДИТИЗМА
(СИНДРОМ ТЕСТИКУЛЯРНОЙ ФЕМИНИЗАЦИИ),
ВЫЯВЛЕННОГО В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлен клинический случай диагностики и лечения полной формы ложного мужского гермафродитизма. Диагноз был впервые установлен в пожилом возрасте. Подробно представлена этапность в обследовании при верификации диагноза. В статье обсуждаются возможные причины задержки в установлении правильного диагноза и начала адекватной терапии. Именно поэтому хирургическое лечение по удалению тестикул было проведено пациентке в возрасте 65 лет.

Ключевые слова: гермафродитизм, тестикулярная феминизация, тестостерон, дегидротестостерон.

V.N. Pavlov, A.O. Papoyan, M.G. Davydovich, G.H. Lasynova, S.Yu. Maksimova
**A CLINICAL CASE OF THE FAMILY VARIANT OF THE FULL FORM OF FALSE
MALE HERMAPHRODITISM (TESTICULAR FEMINIZATION SYNDROME)
REVEALED IN OLD AGE**

The article presents a clinical case of diagnosis and treatment of a full form of false male hermaphroditism. The diagnosis was first established in elderly age. The stages of the examination during diagnosis verification are presented in detail. The article discusses the possible reasons for the delay in establishing the correct diagnosis and the start of adequate therapy. That is why surgical treatment to remove the testicles was performed on a patient aged 65 years.

Key words: hermaphroditism, testicular feminization, testosterone, dihydrotestosterone.

Синдром тестикулярной феминизации (синонимы: СТФ, синдром резистентности к андрогенам, синдром Морриса, синдром феминизации яичек, ложный мужской гермафродитизм) – это заболевание, вызванное полным или частичным отсутствием чувствительности тканей к андрогенам, в связи с нарушением аффинности рецепторов или пострецепторными дефектами [1,11]. Данное заболевание наследуется по X-сцепленному рецессивному типу [1-3,7] и часто имеет семейный анамнез [2,3,7].

Врожденные эндокринные нарушения полового развития, вызванные мутацией гена, обуславливают резистентность периферических рецепторов к андрогенам (AR) тестостерону и дегидротестостерону [3]. При СТФ в процессе эмбриогенеза гонады дифференцируются как полноценные функционирующие яички с сохранением чувствительности к эстрогенам. Это приводит к формированию женского фенотипа без производных мюллеровых протоков (маточных труб, матки и верхней трети влагалища), так как продукция MIS-субстанции клетками Сертоли не нарушена (феномен автономной феминизации) [1,4,7,8,11].

Синдром тестикулярной феминизации впервые описал американский гинеколог Джон Моррис в 1953 году [5]. Встречаемость

данного синдрома составляет примерно 1 случай на 20-60 тысяч новорожденных мужского пола и 1 случай на 50 000-70 000 всех новорожденных [1,2,6].

В зависимости от степени нечувствительности периферических рецепторов к андрогенам различают полную и неполную формы (когда чувствительность изначально частично сохранена или отчасти восстанавливается в пубертатном периоде, что ведет развитию андрогенизации разной степени выраженности) [7].

Приводим клинический случай.

В стационар Клиники БГМУ поступила пациентка 65 лет для оперативного лечения образования в левой подвздошной области, выявленного на МРТ по месту жительства, и возможного протезирования левого коленного сустава по поводу артроза, развившегося на фоне остеопороза.

Жалобы пациентки при поступлении: на боли в пояснице, нижних конечностях при ходьбе, невозможность передвигаться пешком на расстояние более 100 метров без остановки, повышение АД до 190/130 мм рт. ст. на фоне постоянного приема гипотензивных препаратов. Ухудшение состояния наступило около 1 года назад в виде болей в подвздошных областях, больше слева, продолжительностью 1-1,5 часа, купируемых обезболиваю-

щими препаратами. В течение года было 4 приступа.

При дополнительном сборе анамнеза выяснилось, что пациентка страдает семейным генетическим заболеванием, для которого характерно отсутствие менструаций, оволосения в надлобковой и подмышечных областях. Патология установлена в связи с аменореей в молодом возрасте. Специфической терапии не получала.

Со слов пациентки, в семье еще 2 сестры, у которых тоже аменорея и у всех 3-х одинаковое генетическое заболевание (назвать не смогла). У средней сестры 15 лет назад удалены яички, а младшая сестра не оперирована ввиду миеломной болезни. Сестра матери несколько лет назад прооперирована по поводу семеномы.

Половая жизнь пациентки, поступившей на обследование, с 26 лет. Замужем повторно. Беременностей не было. Есть один приемный ребенок.

Значительный интерес представляют данные обследований (МРТ органов малого таза и УЗИ малого таза), проведенных амбулаторно по месту жительства (в московской области) около 1 года назад.

МРТ органов малого таза. Матка отсутствует. Яичники: правый четко не визуализируется (инволюционно не изменен), левый расположен у левых подвздошных сосудов, яичник однородной структуры, эллиптической формы размером 11×8×7 см. Из него исходит кистовидное двухкамерное образование с однородным жидкостным содержимым и тонкой стенкой без утолщения. Диаметр камер кисты 25 и 55 мм. По переднему краю кисты отмечается солидный тяж однородной структуры – широкая связка матки. Заключение: инволютивные изменения яичников, двухкамерная простая киста левого яичника.

При УЗИ малого таза выявлено: матка не определяется. В малом тазу слева в области проекции левых подвздошных сосудов определяется объемное анэхогенное многокамерное образование размерами 56-36 мм с дистальным усилением без четких контуров (см. рисунок). При проведении цветового доплеровского картирования кровотока в образовании не определяется.

Для уточнения диагноза была направлена в Клинику БГМУ. В общеклинических анализах крови, мочи, общетерапевтическом биохимическом анализе крови патологии не выявлено. При консультации эндокринолога выставлен диагноз: гермафродитизм (истинный, ложный?).

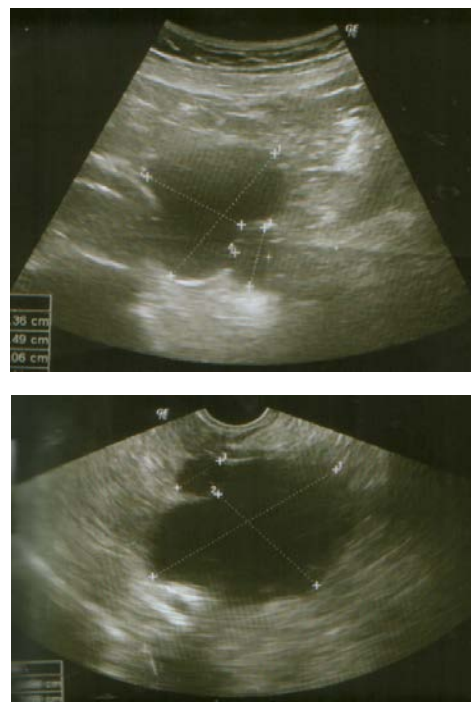


Рис. Многокамерное анэхогенное образование малого таза

Для уточнения диагноза было проведено дополнительное ультразвуковое исследование органов малого таза, чтобы исключить одновременное наличие мужских и женских гонад, и консультация гинеколога для подробного описания строения наружных половых органов. Проведено исследование полового гормонального профиля с консультацией генетика.

Для уточнения степени тяжести остеопороза проведено исследование фосфорно-кальциевого обмена с рентгеноденситометрией нижних конечностей и позвоночника.

Повторное УЗИ органов малого таза: аплазия тела матки. Гипоплазия шейки матки. Одновременное наличие мужских и женских гонад исключено.

Дополнительный осмотр гинеколога: наружные половые органы развиты правильно. Клитор не гипертрофирован. Половые губы атрофичны. Влагалище свободное, глубиной 7 см, заканчивается слепом.

Половой гормональный профиль: ФСГ-78,58 мЕд/мл (норма у мужчин – 2,4±1,9; у женщин в менопаузе – 54,9±29,6), ЛГ-13,77 мЕд/мл (норма у мужчин – 4,0±2,12; у женщин в менопаузе – 43,9±29,7), прогестерон крови 0,80 нмоль/л (норма для менопаузы – 0,64-0,87), эстрадиол – меньше 10,0 пг/мл (норма 10-28).

Ионизированный кальций составляет 1,26 ммоль/л (норма 1,0-1,15). Общий кальций – 2,26 (норма 2,15-2,57), щелочная фосфатаза 233 Ед/л (норма 5-258), неорганический фосфор-1,33 (норма 0,87-1,33) ммоль/л. Получен-

ные данные свидетельствуют об активной мобилизации кальция и фосфора из костной ткани, что характерно для постменопаузального остеопороза.

Заключение генетика: кариотип ХУ. Диагноз: синдром тестикулярной феминизации. Х-сцепленный рецессивный тип наследования.

Рентгеноденситометрия нижних конечностей и позвоночника: остеопороз костной структуры левого тазобедренного сустава и поясничного отдела позвоночника средней тяжести.

Клиническая картина данного случая СТФ соответствовала полной форме, подробно описанной в литературе [1,2,3,10,11]:

женский психоэмоциональный статус и социализация;

типичное женское пропорциональное телосложение, рост – 156 см, масса тела-68 кг;

типичное женское строение наружных половых органов;

глубокое, узкое, слепо заканчивающееся влагалище;

хорошо развитые (до 3-4-й степени по Таннеру) грудные железы (двухсторонняя истинная гинекомастия), верифицированные при первичном осмотре как молочные;

бледно окрашенные ареолы сосков молочных желёз;

отсутствие матки, маточных труб и проstates;

отсутствие соматических аномалий развития;

отсутствие лобкового и подмышечного оволосения;

остеопороз;

наличие тестикул в брюшной полости.

Дифференциальная диагностика данного случая СТФ проводилась с истинным гермафродитизмом, врождённой аплазией матки и влагалища (синдромом Рокитанского–Кюстера), чистой формы 46 ХУ- дисгенезии гонад (синдром Свайера), а также с синдромом незавершённой маскулинизации (дефект гена тестостерон 5 α -редуктазы), которые удалось исключить за счет: 1) отсутствия гонадных и соматических симптомов обоих полов одновременно и клинически выраженного полового инфантилизма; 2) наличия типичного женского телосложения,

Поскольку пациентка перед оперативным вмешательством предъявляла жалобы и демонстрировала симптоматику патологии сердечно-сосудистой и желудочно-кишечной систем, проведены дополнительное обследование (эхокардиографическое исследование

сердца (ЭхоКГ), холтеровский мониторинг ЭКГ и фиброгастроудоденоскопия).

ЭхоКГ: уплотнение аорты. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Недостаточность митрального клапана 3 ст. Фиброз и кальциноз 2 ст. створок митрального клапана. Левое предсердие расширено и незначительно расширен правый желудочек. РДПЖ-30 мм рт. ст., ФВ-64%.

Суточное мониторирование ЭКГ: синусовый ритм с частотой 71 в мин., минимальная -50, максимальная 93 удара в мин. Желудочковой эктопии выявлено 10, суправентрикулярных эктопических сокращений 458 за сутки.

Фиброгастроудоденоскопия: катаральный эзофагит. Эрозивный антрум-гастрит.

Поскольку возникла ясность с диагнозом (СТФ), после соответствующей подготовки больной под общим обезболиванием проведено лапароскопическое удаление яичек, расположенных в малом тазу. Длительность операции составила 30 минут.

Протокол прижизненного патолого-анатомического исследования операционного материала: Яички имеют строение, не соответствующее возрасту пациентки. Зрелые клетки Лейдига – в большом количестве. Картина, характерная для крипторхизма: извитые узкие каналы без просвета, выстланные зародышевыми клетками. Встречаются зрелые клетки Сертолли без признаков сперматогенеза в семенных канальцах. Тонкостенная киста левого яичка выстлана призматическим эпителием.

Таким образом, патолого-анатомическое исследование операционного материала подтвердило предоперационный диагноз.

Заключительный диагноз: синдром тестикулярной феминизации (ложный мужской гермафродитизм), полная форма (тяжелое течение феномена автономной феминизации), семейный вариант. Истинная выраженная (3-4-я степени по Таннеру) двухсторонняя гинекомастия, двухсторонний крипторхизм, брюшная ретенция. Х-сцепленный рецессивный тип наследования.

Сопутствующие заболевания: состояние после оперативного удаления кистозно измененных яичек. Остеопороз средней степени тяжести; артроз коленных суставов 3-й стадии. НФС 3-й степени; ИБС с нарушением ритма, наджелудочковая экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий, осл. ХСН 2 А, ФК 3; гипертоническая болезнь 3-й ст. ст.1, риск IV. Склеротический порок митрального клапана с преобладанием митральной недостаточности.

Обсуждение

На поликлиническом уровне не учитывались данные семейного анамнеза, которые, безусловно, насторожили бы врачей в плане наличия семейного генетического заболевания. Поздняя диагностика данного случая связана с полной социально-психологической ориентацией данной пациентки к женскому полу, а поэтому и ее нежеланием реального уточнения диагноза, который мог бы привести к целесообразности изменения пола, тем более, что в семье такие варианты уже были.

Необходимо критично относиться к интерпретации данных лучевой диагностики, проводимой в амбулаторно-поликлинических условиях. Так, на МРТ органов малого таза выявленная патология первично верифицирована как «инволютивные изменения яичников и двухкамерная простая киста левого яичника», а на УЗИ органов малого таза – как «кистозное объемное образование левой подвздошной области», с которой пациентка и поступила в Клинику БГМУ. В связи с этим следует не только дополнительно анализировать представленные материалы лучевой диагностики, и в некоторых случаях, когда нет электронного варианта, проводить дополнительные исследования. Это поможет сократить вероятность возможных диагностических ошибок.

В данном случае следует обратить внимание на отсутствие адекватной реакции гинекологов по месту жительства на возможность развития генетической патологии у пациентки, несмотря на аплазию тела матки, гипоплазию шейки матки, а также узкое атрезированное влагалище и кистозное объемное образование в левой подвздошной области, не характерное для расположения яичника, не говоря уже о его структуре.

Также необходимо отметить особенности гормонального профиля. У пациентки с мужским кариотипом и доказанным наличием яичек показатель ФСГ превышал максимальную норму для мужчин почти в 20 раз и в 1,5 раза – у женщин в менопаузе, при этом показатель ЛГ был в 3 раза ниже нормы у мужчин и

женщин в менопаузе, а прогестерон и эстрадиол в крови были практически в пределах физиологической нормы как для мужчин, так и для женщин этого возраста. Полученные данные свидетельствуют о состоянии репродуктивной системы, характерной для активного угасания именно в условиях отсутствия чувствительности тканей именно к андрогенам.

Данные лабораторных анализов и инструментальных исследований свидетельствуют об остеопорозе, характерном именно для женщин в постменопаузном периоде, на фоне которого развился артроз коленных суставов. Таким образом, при отсутствии рецепторов к андрогенам изменение костной массы, сформировавшейся и существовавшей исключительно в присутствии эстрогенов, несмотря на мужской кариотип, происходит по женскому типу. Поэтому терапию дефицита костной массы и ее плотности в данном случае, как это ни парадоксально, выглядит, целесообразно проводить по варианту именно постменопаузного остеопороза.

Показания к операции расценены как абсолютные, поскольку наличие яичек в брюшной полости (брюшная ретенция крипторхизма) согласно данным литературы [8-11] является высоким риском их малигнизации, тем более что уже развился приступообразный болевой синдром и в семье имеется отягощенный онкологический анамнез (сестра матери прооперирована по поводу семеномы).

Приведенный случай полной формы семейного варианта синдрома тестикулярной феминизации свидетельствует о том, что девушек в позднем пубертате и особенно в постпубертатном периоде с отсутствием менструаций в обязательном порядке необходимо обследовать у гинекологов, гинекологов-эндокринологов и генетиков для своевременного установления диагноза, выбора тактики и стратегии их дальнейшего медицинского сопровождения. Это поможет избежать или смягчить развитие у них в дальнейшем больших психоэмоциональных, медицинских и социальных проблем.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом ИДПО, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Папоян Анушаван Оганесович – заведующий отделением урологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anaga_74@mail.ru.

Давыдович Михаил Григорьевич – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: davydovich-ufa@mail.ru.

Ласынова Гульназ Хайбулловна – заведующий отделением медицинской реабилитации Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Lasynova 1987@mail.ru.

Максимова Серафима Юрьевна – клинический ординатор отделения урологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: serafima@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуковский М.А., Лебедев Н.Б., Семичева Т.В., Чхеидзе Л.В., Хайсман А.Е. Тестикулярная феминизация / Под ред. М.А. Жуковского // Нарушения полового развития. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
2. Литвинов, В.В. 18-летний катамнез пациентки с синдромом тестикулярной феминизации (описание случая) / В.В. Литвинов, А.Н. Сулима // Проблемы репродукции. – 2015. – №4. – С.43-47.
3. Bisceglia M, Magro G, Ben Dor D. Familial complete androgen insensitivity syndrome (Morris syndrome or testicular feminization syndrome) in 2 sisters Adv Anat Pathol. 2008;15:2:113-117.
4. Gingu C, Dick A, Pătrășcoiu S, Domnișor L, Mihai M, Hârza M, Sinescu I. Testicular feminization: complete androgen insensitivity syndrome. Discussions based on a case report. Rom J Morphol Embryol. 2014;55:1:177-181.
5. Morris J.M. The syndrome of testicular feminisation in male pseudohermaphrodites. American Journal of Obstetrics and Gynecology, St. Louis. 1953;65.-1192-1211.
6. Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. – Киев: Наукова Думка, 1993. – С. 151-152.
7. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология: пер. с англ. – М.: Медицина, 1998; 1: – С. 402-404.
8. Пищулин, А.А. К вопросу о хирургической тактике при синдроме тестикулярной феминизации / А.А. Пищулин, И.С. Яровая, А.Н. Тюльпаков, О.В. Манченко // Проблемы репродукции. – 1999. – № 5. – С. 43-46.
9. Muller J., Skakkebaek N. Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminisation) syndrome. Br Med J 1984; 288: 1419-1420.
10. Cassio A., Cacciari E., D'Errico A., Balsamo A., Grigioni F.W., Pascucci M.G., Bacci F., Tacconi M., Mancini A.M. Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. Acta Endocrinol (Copenh) 1990; 123: 416-422.
11. Тишковский С.В., Никонова Л.В., Лазаревич С.Н., Третьякова Н.Г., Кунцевич Г.И. Случай синдрома тестикулярной феминизации в эндокринологической практике. Журнал ГрГМУ. – 2006, № 3. – С. 120-121.

REFERENCES

1. Zhukovskij M.A., Lebedev N.B., Semicheva T.V., Chkheidze L.V., Hajsman A.E. Testikulyarnaya feminizaciya. Narusheniya polovogo razvitiya. – M.: Medicina, 1989. – 272 s. (In Russ.).
2. Litvinov, V.V. Sulima A.N. 18-letnij katamnez pacientki s sindromom testikulyarnoj feminizacii (opisanie sluchaya). Problemy reprodukcii. 2015; (4):43-47. (In Russ.).
3. Bisceglia M, Magro G, Ben Dor D. Familial complete androgen insensitivity syndrome (Morris syndrome or testicular feminization syndrome) in 2 sisters Adv Anat Pathol. 2008;15:2:113-117.
4. Gingu C, Dick A, Pătrășcoiu S, Domnișor L, Mihai M, Hârza M, Sinescu I. Testicular feminization: complete androgen insensitivity syndrome. Discussions based on a case report. Rom J Morphol Embryol. 2014;55:1:177-181.
5. Morris J.M. The syndrome of testicular feminisation in male pseudohermaphrodites. American Journal of Obstetrics and Gynecology, St. Louis. 1953;65.-1192-1211.
6. Benikova E.A., Buzhievskaya T.I., Sil'vanskaya E.M. Genetika endokrinnyh zabojevanij. – Kiev: Naukova Dumka, 1993. – S. 151-152. (In Russ.).
7. Jen S.S.K., Dzhafe R.B. Reprodukivnaya endokrinologiya: per. s angl. – M.: Medicina, 1998; 1: – S. 402-404. (In Russ.).
8. Pishchulin, A.A., Yarovaia I.S., Tyul'pakov A.N., Manchenko O.V. K voprosu o hirurgicheskoj taktike pri sindrome testikulyarnoj feminizacii. Problemy reprodukcii. 1999; (5): 43-46. (In Russ.).
9. Muller J., Skakkebaek N. Testicular carcinoma in situ in children with the androgen insensitivity (testicular feminisation) syndrome. Br Med J 1984; 288: 1419-1420.
10. Cassio A., Cacciari E., D'Errico A., Balsamo A., Grigioni F.W., Pascucci M.G., Bacci F., Tacconi M., Mancini A.M. Incidence of intratubular germ cell neoplasia in androgen insensitivity syndrome. Acta Endocrinol (Copenh) 1990; 123: 416-422.
11. Tishkovskij S.V., Nikonova L.V., Lazarevich S.N., Tretyakova N.G., Kuncovich G.I. Sluchaj sindroma testikulyarnoj feminizacii v endokrinologicheskoj praktike. ZHurnal GrGMU. 2006; (3):120-121. (In Russ.).

УДК 616.344-007.64

© Коллектив авторов, 2021

Н.В. Раянов, Р.Н. Раянов, Р.М. Хамидуллин, И.Х. Хатилов, Р.Н. Раянова КРОВОТЕЧЕНИЕ ИЗ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВЫ ДИВЕРТИКУЛА МЕККЕЛЯ У РЕБЕНКА ГРУДНОГО ВОЗРАСТА

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

ГБУЗ РБ «Нефтекамская городская больница», г. Нефтекамск

В статье представлено описание клинического случая – кровотечения из дивертикула Меккеля. Дивертикул Меккеля – врожденная аномалия подвздошной кишки в результате нарушения облитерации проксимальной части желточного протока. В составе стенки дивертикула Меккеля часто обнаруживается эктопированная слизистая желудка, способная вырабатывать соляную кислоту, или ткань поджелудочной железы. Наличие эктопического эпителия желудка в дивертикуле Меккеля у детей является причиной изъязвления его стенки и желудочно-кишечного кровотечения.

Обнаружить бессимптомное течение дивертикула удастся лишь при обследовании пациента по поводу другого заболевания, чаще всего при лапаротомии по поводу острого аппендицита.

Ключевые слова: дивертикул Меккеля, кровотечение, лапаротомия, клиновидная резекция дивертикула, острая постгеморрагическая анемия.

N.V. Rayanov, R.N. Rayanov, R.M. Khamidullin, I.Kh. Khatipov, R.N. Rayanova BLEEDING FROM PEPTIC ULCER OF MECKEL'S DIVERTICULA IN AN INFANT

The article describes a clinical case - bleeding from Meckel's diverticulum. Meckel's diverticulum is a congenital malformation of the ileum as a result of a violation of obliteration of the proximal part of the vitelline duct. Ectopic gastric mucosa, capable of

producing hydrochloric acid, or pancreatic tissue is often found in the wall of Meckel's diverticulum. The presence of ectopic epithelium of the stomach in Meckel's diverticulum in children is the cause of ulceration of its wall and gastrointestinal bleeding.

It is possible to detect an asymptomatic course of a diverticulum only when examining a patient for another disease, most often with laparotomy for acute appendicitis.

Key words: Meckel diverticulum, bleeding, laparotomy, wedge-shaped resection of the diverticulum, acute posthemorrhagic anemia.

В большинстве случаев (95-98%) дивертикул Меккеля ничем себе не проявляет, т.е. неосложненный дивертикул у детей протекает бессимптомно и может являться случайной находкой при проведении лапаротомии по поводу другого заболевания (чаще всего во время аппендэктомии). В 6,4% случаев дивертикул провоцирует различные осложнения, опасные для жизни ребенка [1,3]. Эти осложнения чаще всего связаны с анатомическими особенностями строения стенки дивертикула. Клинические признаки дивертикула Меккеля у детей обычно связаны с развитием осложнений. По различным литературным данным осложнением дивертикула являются: дивертикулит – 22%, кишечная непроходимость – 15% (инвагинация, странгуляция, заворот петли кишечника вокруг дивертикула), перфорация – 3% [4,5,7].

Одним из наиболее трудных в диагностике грозного осложнения дивертикула Меккеля является кровотечение из дивертикула (встречается в 9% случаев). Кровотечение в большинстве случаев начинается внезапно, среди полного здоровья. Родители отмечают, что у ребенка был стул «чистой» кровью или с небольшими примесями кала. Температура тела при этом нормальная. Иногда кровотечения могут быть скрытыми, хроническими. Чаще всего встречается внезапное массивное кровотечение, которое приводит к шоковому состоянию ребенка. Чаще кровотечение встречается у детей от года до 2-3-х лет [1,2,4,5].

Острое кровотечение сопровождается прогрессирующим ухудшением общего состояния ребенка. Он бледнеет, нередко возникает коллапс, пульс становится частым, слабого наполнения, АД резко снижается. Анализы крови показывают резкое снижение гемоглобина, эритроцитов, цветового показателя и гематокрита характерные для постгеморрагической анемии [1,3,9].

Существующие методы диагностики дивертикула Меккеля являются либо сложными (сцинтиграфия с использованием изотопов технеция пертехнетат, так как данный препарат накапливается в дивертикуле Меккеля, когда он в своем составе содержит эктопированную слизистую оболочку желудка), либо малоинформативными (УЗИ, КТ и МРТ брюшной полости), либо удлиняют процесс диагностики. Диагноз кишечного кровотечения и его интенсивность устанавливается на основании жалоб

(чаще родителей), клинических проявлений анемии, лабораторных данных (анализ крови: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, гематокрит), анализа кала на скрытую кровь [7,8]

Данные литературы свидетельствуют о высокой диагностической ценности лапароскопии при патологии органов брюшной полости, в том числе при патологии дивертикула Меккеля [6,10,11].

Хирургическое лечение (дивертикулэктомия) является основным методом при осложненном дивертикуле Меккеля. Применяются следующие варианты: как при аппендэктомии при узком основании, при широком основании – клиновидная резекция дивертикула или же резекция части подвздошной кишки вместе с дивертикулом с последующим энтероанастомозом.

В своей практической деятельности мы наблюдали клинический случай кровотечения из дивертикула Меккеля у ребенка 5 месяцев.

Клинический случай

Ребенок поступил в хирургическое отделение Нефтекамской городской больницы 01 июля 2020 года в 02:00 часа ночи с жалобами со слов матери на слабость и двухкратный стул с кровью через 10 часов с момента заболевания. Ухудшение состояния у ребенка с 16 часов дня 30 июня 2020 года.

Обратились по месту жительства в Калтасинскую ЦРБ. Ребенок был осмотрен врачом-педиатром и направлен в Нефтекамскую городскую больницу с подозрением на инвагинацию кишечника. Ребенок от третьей беременности, роды третьи. Беременность у матери протекала нормально. Масса при рождении у ребенка 3930 г, рост 54 см. До 4-х месяцев находился на грудном вскармливании. В течение последних двух недель мать стала давать коровье молоко. Состояние ребенка при поступлении крайне тяжелое, выраженная слабость обусловлена кровотечением. Кожные покровы бледной окраски. Температура тела 36,5 °C. Со стороны костно-мышечной системы видимой патологии нет.

Периферические лимфатические узлы не увеличены. Над легкими везикулярное дыхание ЧД 34 в минуту. Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС до 136 в минуту АД 60/40 мм рт. ст. При осмотре живот не вздут, при пальпации мягкий, безболезненный, патологических образований не пальпируется, симптомов раздражения брюшины нет.

Со слов матери моча светлая. В момент осмотра ребенка был скудный стул с темной кровью. При осмотре область ануса без особенностей.

В анализах крови: HGB гемоглобин 70 г/л, RBC эритроциты $2,36 \times 10^{12}$ кл/л, HCT гематокрит 19,2%, цветовой показатель 0,89, WBC лейкоциты $22,4 \times 10^9$ кл/л.

Анализ мочи: удельный вес 1010, белок отрицательный.

В условиях детского реанимационного отделения начато лечение: катетеризация внутренней яремной вены под УЗИ-контролем, инфузионно-трансфузионная и гемостатическая терапия – переливание эритроцитарной взвеси лейкоцедуцированной O(1) Rh(-отр) и свежезамороженно карантинизированной плазмы AB(IV) Rh+.

Несмотря на интенсивную терапию, общее состояние ребенка прогрессивно ухудшалось, в клиническом анализе крови падение гемоглобина до 50 г/л, эритроцитов до 2×10^{12} /л. Ребенок взят на операцию. Под общим обезболиванием произведена диагностическая лапароскопия.

При ревизии брюшной полости на расстоянии 15 см от илеоцекального угла на подвздошной кишке – противобрыжечном крае – обнаружен дивертикул Меккеля на широком основании без признаков воспаления. В просвете дивертикула и нижележащем отделе кишечника содержится кровь. Произведена клиновидная резекция дивертикула (см. рисунок).



Рис. Удаленный дивертикул Меккеля (макропрепарат)

Удаленный дивертикул направлен на гистологическое исследование: стенка слизистой дивертикула с воспалительной инфильтрацией, эрозией и язвой. При дальнейшей ревизии брюшной полости другой патологии не обнаружено. Швы на рану. Асептическая повязка.

Послеоперационный диагноз: кровотечение из пептической язвы дивертикула Меккеля. Острая постгеморрагическая анемия. В послеоперационном периоде ребенок находился в реанимационном отделении и получал инфузионную терапию, включающую одногруппную кровь, нативную плазму и обезболивающие средства. Постепенно состояние ребенка стабилизировалось.

На 10-е сутки после снятия швов ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии. Мать жалоб не предъявляет. Живот ребенка при пальпации мягкий, безболезненный, патологических образований не определяется, стул самостоятельный, крови нет.

При контрольном анализе крови: Hb 115 г/л, эритроциты $3,6 \times 10^{12}$ кл/л, цветовой показатель 0,86, гематокритная величина 32,2%.

Выводы

1. Кровотечение из пептической язвы дивертикула Меккеля у детей является опасным жизнеугрожающим состоянием, поэтому оперативное лечение в экстренном порядке является оправданным. Своевременная диагностика опасного осложнения дивертикула Меккеля (внезапное массивное кровотечение) и экстренное оперативное лечение спасло жизнь данного ребенка.

2. Операцией выбора на современном этапе при кровотечении из пептической язвы дивертикула Меккеля является лапароскопическая дивертикулэктомия.

3. Данный клинический случай из практики представляет большой клинический интерес как для детских хирургов, так и для хирургов общего профиля, а также для педиатров.

Сведения об авторах статьи:

Раянов Наил Вакилович – к.м.н., детский хирург ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: 452699, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: rayanov56@mail.ru.

Раянов Руслан Наильевич – детский хирург ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: 452699, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: ruslanraianov@mail.ru.

Хамидуллин Разиф Муллагулович – хирург ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: 452699, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: Khamidullin-Razif@mail.ru.

Хатилов Ильгиз Халимьянович – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: 452699, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: Ilgiz_chatipov@mail.ru.

Раянова Регина Наильевна – врач-педиатр ГБУЗ РБ «Городская больница». Адрес: 452699, г. Нефтекамск, ул. Парковая, 31. E-mail: rayanova_regina85@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грона, В.Н. Острые кровотечения в просвете пищеварительного канала у детей / В.Н. Грона, В.К. Литовка, И.П. Журило, Г.А. Сопов [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. – №4(28). – С. 30-32.
2. Джаналаев, Б.К. Патология дивертикула Меккеля у детей и вопросы хирургического лечения / Б.К. Джаналаев, С.П. Досмагамбетов, В.И. Котлобовский, Р.А. Кенжалина, А.С. Самигалла // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2017. – №15. – С. 50-52.

3. Иванова Е.В., Дивертикул Меккеля как причина тонкокишечного кровотечения: долг ли путь к правильному диагнозу? [Электронный ресурс] / Е.В. Иванова, О.И. Юдин, И.В. Осипова, Е.Д. Фёдоров // Актуальные вопросы эндоскопии. – 2015. URL: <https://rusendo.ru/ru/archive/theses-ru/68-2015-god/> (дата обращения 12.12.2020).
4. Исаков Ю.Ф., Дронов А.Ф. Детская хирургия: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР медицина, 2009. – 116 с.
5. Папалуца, И.Д. Трудности диагностики острой кишечной непроходимости –инвагинации тонкого кишечника, обусловленной / И.Д. Папалуца, А.А. Шевцов, Н.В. Раянов, В.А. Семенюк // Вестник Челябинской клинической больницы. – 2019. – №1. – С.31-35.
6. Подкаменев, В.В. Патология дивертикула Меккеля у детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – Т.2. – №4. – С. 28-33.
7. Поддубный, И.В. Лапароскопические операции при патологии дивертикула Меккеля/ И.В. Поддубный [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – №5. – С.4-6.
8. Пименов, И.А. Дивертикул Меккеля: анатомические особенности и варианты локализации [Электронный ресурс]/ И.А. Пименов, М.В. Оганесян, И.В. Меренкова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – №8. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=17335> (дата обращения 02.12.2020).
9. Раянов, Н.В. Острая кишечная непроходимость, обусловленная дивертикулумом Меккеля /Н.В. Раянов, Р.Н. Раянов, В.В. Егоров, В.В. Гареев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – №6(66). – С. 70-71.
10. Череватенко, А.А. Редкий случай инвагинации дивертикула Меккеля у ребенка/ А.А. Череватенко, А.А. Шапкина, И.С. Седых, А.С. Шевчук // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С.95-96
11. Ярустовский П.М. Лапароскопия в диагностике и лечении дивертикула Меккеля у детей: автореф. дис... канд. мед. наук. – М., 2007. – 49 с.
12. Bani-Hani Kamal E.M.D. Shatnawi Nawaf J. Meckel's Diverticulum: Comparison of Incidental and Symptomatic Cases // World Journal of Surgery. - 2004. - № 9(28). - 917-920p.
13. Sharma R.K., Jain V.K. Emergency surgery for Meckel's Diverticulum // World J Emerg Surg. - 2008. - №3 (27). – 18p.
14. Snyder Ch. L. Current management of umbilical abnormalities and related anomalies // Seminars in Pediatric Surgery. - 2007. - №1 (16). - 41-49p.

REFERENCES

1. Grona V.N. Litovka V.K. Zhurilo I.P. Sopov G.A. Vesely S.V. K.V. Latyshov Poshekhonov A.S. Acute bleeding into the lumen of the alimentary canal in children // Child Health. - 2010. - No. 4 (28). - S. 30-32. (In Russ.).
2. Dzhenaaliev B.K., Dosmagambetov S.P., Kotlobovsky V.I., Kenzhalina R.A., Samigolla A.S. Pathology of Meckel's diverticulum in children and issues of surgical treatment // Medical Journal of Western Kazakhstan. - 2017. - No. 15. - S. 50-52. (In Russ.).
3. E.V. Ivanova, O.I. Yudin, I.V. Osipova, E.D. Fedorov Meckel's diverticulum as a cause of small bowel bleeding: is the path to the correct diagnosis long? // Russian National Research Medical University named after NI Pirogov: Department of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy. - 2015. (In Russ.).
4. Isakov Yu.F., Dronov A.F. Pediatric surgery: national guidelines // Moscow GEOTAR medicine. - 2009. -- P. 116. (In Russ.).
5. Papalutsa I.D., Shevtsov A.A., Ryanov N.V., Semenyuk V.A., Difficulties in diagnosing acute intestinal obstruction-intussusception of the small intestine, caused by the Bulletin of the Chelyabinsk Clinical Hospital-2019.- №1 .- p. 31-35. (In Russ.).
6. Podkamenev V.V. Pathology of Meckel's diverticulum in children // Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology. - 2012. T-2 №4. - S. 28-33. (In Russ.).
7. Poddubny I. V. Dyakonova Elena Yurievna Ismailov M.U. Trunov V.O. Mahadu A.R. Yarustovsky P.M. Bekin A.S. Tolstov K.N. Laparoscopic operations in pathology of Meckel's diverticulum // Pediatric surgery. - 2015.-№5.c-4-6. (In Russ.).
8. Pimenov I.A., Oganesyanyan M.V., Merenkova I.V. Meckel's diverticulum: anatomical features and localization variants [Electronic resource]. International Student Scientific Bulletin 2017. No. 8(In Russ.).
9. Ryanov N.V. Ryanov R.N. Egorov V.V. V.V. Gareev Acute intestinal obstruction caused by Meckel's diverticulum // Medical Bulletin of Bashkortostan. - 2016. - No. 6 (66). - S. 70-71. (In Russ.).
10. Cherevatenko A.A., Shapkina A.A., Sedykh I.S., Shevchuk A.S., A rare case of Meckel diverticulum invagination in a child Pacific Medical Journal 2018; (1): 95-96
11. Yarustovsky P.M. Laparoscopy in the diagnosis and treatment of Meckel diverticulum in children. Author's abstract. Dissertation for Candidate of Medical Sciences. M. 2007. (In Russ.).
12. Bani-Hani Kamal E.M.D. Shatnawi Nawaf J. Meckel's Diverticulum: Comparison of Incidental and Symptomatic Cases // World Journal of Surgery. - 2004. - No. 9 (28). - 917-920p.
13. Sharma R.K., Jain V.K. Emergency surgery for Meckel's Diverticulum // World J Emerg Surg. - 2008. - No. 3 (27). - 18p.
14. Snyder Ch. L. Current management of umbilical abnormalities and related anomalies // Seminars in Pediatric Surgery. - 2007. - No. 1 (16). - 41-49p.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК616.127.-001-06:578.834.1:612.172

© Коллектив авторов, 2021

Д.А. Килин, М.В. Дударев, О.В. Малинин, Д.С. Сарксян, В.П. Аникаев
**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
 ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ ПОРАЖЕНИИ
 НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**
*ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
 Минздрава России, г. Ижевск*

Цель. Проанализировать особенности влияния новой коронавирусной инфекции на миокард по материалам отечественной и зарубежной литературы.

Материал и методы. Проведено изучение данных доступной литературы и определены патогенетические особенности поражения миокарда у пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, методы диагностики и возможные направления терапевтической коррекции сердечно-сосудистой патологии при коронавирусной болезни 2019 (COVID-19).

Заключение. Клиническое течение COVID-19 характеризуется поражением не только респираторного тракта, но и сердца и сосудов, которое может быть представлено миокардитом, перикардитом, эндокардитом, коронариитом и тромб-эндокардитом. Ведущую роль в патогенезе повреждения сердечно-сосудистой системы играют ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндогенный катехоламинный адренергический стресс и повреждение эндотелия. Поражение миокарда подтверждается высокими уровнями сывороточного креатинина, N-концевого натрийуретического пептида, высокочувствительного тропонина Т и прогрессированием диастолической дисфункции. Данные литературы указывают на необходимость дальнейшего изучения методов диагностики и лечения пациентов с COVID-19 на стационарном и амбулаторном этапах ведения.

Ключевые слова: COVID-19, NT-proBNP, эндокардит, миокардит, коронариит, эндотелиальная дисфункция, тропонины, ангиотензинпревращающий фермент.

D.A. Kilin, M.V. Dudarev, O.V. Malinin, D.C. Sarksyian, V.P. Anikaev
**STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF ACUTE MYOCARDIAL INJURY
 IN NEW CORONAVIRUS INFECTION**

Objective. To analyze the features of the influence of the new coronavirus infection COVID-19 on the myocardium based on materials of domestic and foreign literature.

Material and methods. A study of the available literature data was carried out and the pathogenetic features of myocardial damage in patients with coronavirus infection caused by SARS-CoV-2, diagnostic methods and possible directions of therapeutic correction of cardiovascular pathology were determined.

Conclusion. The clinical course of COVID-19 is characterized not only by the respiratory tract damage, but also by heart and vascular damage, which can be represented by myocarditis, pericarditis, endocarditis, coronariitis and thromboendocarditis. The leading role in the pathogenesis of damage to the cardiovascular system is played by the renin-angiotensin-aldosterone system, endogenous catecholamine adrenergic stress and endothelial damage. Myocardial damage is confirmed by high levels of serum creatinine, N-terminal natriuretic peptide, highly sensitive troponin T, and the progression of diastolic dysfunction. The literature data obtained indicate the need to further study of diagnostic methods and treatment of patients with COVID-19 at the inpatient and outpatient stages of management.

Key words: COVID-19, NT-proBNP, endocarditis, myocarditis, coronariitis, endothelial dysfunction, troponins, angiotensin converting enzyme.

В декабре 2019 года мир столкнулся с пандемической ситуацией – с новой коронавирусной инфекцией (КВИ), получившей название COVID-19. Сообщалось, что причиной кластера случаев острой атипичной респираторной пневмонии в Ухане, провинция Хубэй, Китай, стал коронавирус – SARS-CoV-2. Также стало известно, что этот вирус передается от человека к человеку. Учитывая неконтролируемый рост заболеваемости COVID-19, 11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о развитии пандемии. На начало второго квартала 2021 года в мире зарегистрировано более 128 млн верифицированных случаев новой КВИ COVID-19 и свыше 2814 тыс. летальных исходов. Текущая летальность в общей популяции (CFR – crude fatality ratio) составляет

приблизительно 3,8% [1]. Уже сейчас очевидно, что COVID-19 является одним из самых серьезных вызовов мировому медицинскому сообществу XXI века. Сложность эффективного лечения и контроля COVID-19 определяется высокой контагиозностью вируса SARS-CoV-2, отсутствием этиотропной терапии, непредсказуемостью клинического течения в диапазоне от бессимптомных форм до развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности [1;2]. Поражение респираторного тракта является основной причиной смертности пациентов с COVID-19 [3]. Наряду с этим встречаются отдельные сообщения о развитии у больных с новой КВИ поражения сердечно-сосудистой системы, что указывает на необходимость изучения возможности по-

вреждения сердца при COVID-19, оценки влияния сердечно-сосудистых осложнений на тяжесть течения и прогноз заболевания [4].

В начальном периоде заболевания COVID-19 в основном регистрировались респираторные клинические симптомы. В то же время проспективный анализ показал наличие внелегочных поражений, в том числе сердца и сосудов. При этом госпитализированные пациенты с COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют весьма сложный прогноз с более высокой удельной частотой смертности, в том числе от тромбоэмболических событий.

Этиология повреждения миокарда включает в себя такие факторы, как прямое вирусное поражение кардиомиоцитов, гипоксия, гипотензия, системное воспаление, подавление рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), развитие интерстициального фиброза миокарда, обусловленного усиленной продукцией медиаторов воспаления Th1- и Th2-лимфоцитами в ходе развития иммунного ответа, дестабилизация коронарных бляшек, лекарственная токсичность и эндогенный катехоламиновый адренергический стресс [3;5].

Анализ данных литературы показал, что на текущий момент механизмы повреждающего воздействия SARS-CoV-2 на структуры миокарда остаются малоизученными [6-8].

Важную роль в формировании патологического каскада играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Рецепторы АПФ2 играют ключевую роль в патогенезе повреждения сердца [3]. Патологические сдвиги в РААС приводят к развитию кардиомиопатии и, как следствие, к прогрессированию сердечной дисфункции и сердечной недостаточности.

Патогенный агент новой КВИ – SARS-CoV-2 – инфицирует клетки организма человека, связываясь с АПФ2, который отвечает за расщепление ангиотензина II на ангиотензин1-7. В свою очередь последний оказывает сосудорасширяющее и противовоспалительное действие. Опосредованное вирусами подавление АПФ2 может усилить стимуляцию ангиотензина II и способствовать пагубной гипервоспалительной реакции при COVID-19. С другой стороны, уровень АПФ2 может повышаться у пациентов с сердечными заболеваниями на фоне терапии ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина. Высокий уровень АПФ2 может как увеличивать восприимчивость к COVID-19, так и одновременно оказывать протективное воздей-

ствие за счет сужения сосудов и развития воспалительной реакции. Данные пилотных исследований показывают отсутствие нежелательных эффектов ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина у пациентов с COVID-19 в ходе терапии, что указывает на необходимость оценки возможных протективных свойств этой группы препаратов у больных с новой КВИ, вызванной SARS-CoV-2 [5].

Состояние функции эндотелия и развивающаяся эндотелиальная дисфункция у пациентов с COVID-19 – это еще один ключ к пониманию механизмов повреждения сердца. SARS-CoV-2 действует опосредованно с помощью рецептора АПФ2, который экспрессируется в легких, сердце, почках и кишечнике. Рецепторы АПФ2 также экспрессируются эндотелиальными клетками.

Коган Е.А. и соавт. провели ретроспективный иммуногистохимический анализ тканей и органов у пациентов с COVID-19, при этом были обнаружены скопления воспалительных клеток, связанных с эндотелием, а также апоптотических телец в сердце, тонкой кишке и легких, указывающие на доминирующие инфильтраты из мононуклеарных клеток в интима вдоль просвета многих сосудов [9]. В исследованных препаратах срезов органов и тканей наблюдалась картина апоптоза эндотелиальных и мононуклеарных клеток. Посмертное гистологическое исследование тканей у пациентов с COVID-19 выявило лимфоцитарный эндотелиит легких, сердца, почек и печени, а также некроз клеток печени. Были обнаружены гистологические доказательства инфаркта миокарда без признаков лимфоцитарного миокардита [9].

В работе Ferrario С.М. и соавт. публикуются доказательства прямой вирусной инвазии эндотелиальной клетки и диффузного эндотелиального воспаления [10,11]. SARS-CoV-2 опосредованно воздействует на рецепторы АПФ2, которые экспрессируются на эндотелиальных клетках в различных органах и тканях пациента. Прямая вирусная инвазия эндотелия в сочетании с иммуно-опосредованным механизмом повреждения способствует развитию тотальной эндотелиальной дисфункции, связанной с апоптозом [10,11].

Сосудистый эндотелий является активным паракринным, эндокринным и аутокринным органом, который необходим для регуляции сосудистого тонуса и поддержания сосудистого гомеостаза [10]. Эндотелиальная дисфункция смещает сосудистое равновесие в сторону большей вазоконстрикции с после-

дующим нарушением функции органов вследствие ишемии, развитием воспалительного отека тканей и коагулопатии. Эти данные свидетельствуют о том, что новая КВИ способствует развитию эндотелиита, который является результатом вирусного поражения. Кроме того, индукция апоптоза и пироптоза играет важную роль в повреждении эндотелиальных клеток у пациентов с COVID-19. Развитие COVID-19-эндотелиита объясняет системное нарушение микроциркуляторной функции в органах и тканях. Полученные данные позволяют обосновать применение противовоспалительных антицитокиновых препаратов, ингибиторов АПФ и статинов с целью восстановления функции эндотелия при одновременном сдерживании репликации вируса [12,13]. Такая лечебная тактика особенно актуальна для пациентов группы высокого риска с уже существующей эндотелиальной дисфункцией, связанной с мужским полом, курением, гипертонией, диабетом, ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями, определяющими неблагоприятные исходы при COVID-19 [6].

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, инфицированных SARS-CoV-2, высока вероятность более тяжелого течения болезни [14]. Артериальная гипертензия, аритмический синдром, кардиомиопатия и ишемическая болезнь сердца входят в число основных сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемых при тяжелых формах новой КВИ [15]. В доступной литературе появляется всё больше данных о различных заболеваниях миокарда при COVID-19 [16].

Поражение сердца – один из важных клинических признаков COVID-19, проявляющихся либо напрямую в виде миокардита, либо опосредованно в рамках системной воспалительной реакции [6]. На стационарном этапе развитие патологии сердечно-сосудистой системы подтверждается данными лабораторных исследований, визуализирующих методик, в том числе ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и аутопсии. Вместе с тем прогностические аспекты поражения сердечно-сосудистой системы у реконвалесцентов COVID-19 на амбулаторном этапе изучены недостаточно [6].

Миокардит является важной нозологической единицей поражения сердца новой КВИ, вызванной SARS-CoV-2. В работе D Balata и коллектива авторов описаны случаи диагностики COVID-19 на основании типичной клинической картины и положительного результата тестирования мазков из носо- и

ротоглотки в полимеразной цепной реакции (ПЦР). При поступлении в перепрофилированные стационары у пациентов с COVID-19 был диагностирован острый инфаркт миокарда. Ни в одном случае миокардит у инфицированных SARS-CoV-2 не был заподозрен клинически и не был указан как возможная причина смерти. Однако гистологическое исследование определило признаки лимфоцитарного миокардита, соответствующие критериям Далласа [16,17].

На гистологических препаратах было сочетанное воспалительное поражение эндокарда и перикарда. Иммуногистохимическое исследование с типированием клеточного инфильтрата подтвердило наличие CD3-положительных Т-лимфоцитов с повышенной экспрессией TLR-4. Картина коронарита, в том числе с микроваскулярным тромбозом, была выявлена во всех случаях. Возможность развития лимфоцитарного вирусного миокардита при новой КВИ, вызванной SARS-CoV-2, была подтверждена морфологически и иммуногистохимически. Особенности повреждения миокарда при COVID-19 являются наличие коронаритов в сочетании с миокардитом и лимфоцитарным эндо- и перикардитом [3].

Особое внимание следует уделить проблеме инфекционного эндокардита (ИЭ). У больных с новой КВИ, вызванной SARS-CoV-2, он ассоциируется с уровнем смертности в 20,0% случаев, при этом у пациентов с показаниями к хирургическому лечению этот показатель возрастает до 50,0% [15,16]. В ряде европейских стран во время пандемии COVID-19 число диагностированного ИЭ снизилось на 33,0%. Наряду с этим у пациентов при сочетании ИЭ и новой КВИ, обусловленной SARS-CoV-2, наблюдалось ухудшение прогноза болезни. Так, частота церебральной эмболии составляла 18,5% в 2019 году, а в 2020-м отмечался прирост данного показателя до 56,0%. Внутрибольничная летальность от ИЭ достигла 61,0% во время пандемии против 31,0% в 2019 году, что подтверждалось данными реестра EURO-ENDO (Европейский регистр инфекционных эндокардитов) [17,18].

Встречаются единичные данные о развитии у пациентов с COVID-19 небактериального тромботического эндокардита с непрерывной периферической эмболизацией, требующего совершенствования протоколов антикоагулянтной терапии не только на стационарном, но и на амбулаторном этапах в периоды ранней и поздней реконвалесценции [17]. Коагулопатия – это часто встречающееся осложнение у пациентов с новой КВИ, вызванной

SARS-CoV-2, которое возникает вследствие системного воспаления, гипоксии, иммобилизации, повреждения эндотелия и диффузного внутрисосудистого поражения. Несмотря на приобретенный мировой опыт, данная тема изучена недостаточно и требует проведения дальнейших исследований по изучению тромбозомболических осложнений [18,19].

В опубликованных исследованиях показано, что у больных COVID-19 с маркерами сердечного повреждения достоверно ухудшается клинический прогноз, а также возрастает риск развития жизнеугрожающих аритмий [20]. Кроме того, известно, что лекарства, которые в настоящее время используются для лечения COVID-19, удлиняют интервал QT, формируя таким образом проаритмическую предрасположенность. При этом риск удлинения интервала QT выше у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), ФП и сердечной недостаточностью, что подтверждается данными суточного мониторинга ЭКГ [21]. Высокая распространенность новой КВИ, вызванной SARS-CoV-2, а также наличие тяжелых осложнений со стороны миокарда и сосудов подчеркивают необходимость скрининга сердечно-сосудистых осложнений, в том числе с использованием визуализирующих методов исследования [7]. Так, в пилотном исследовании определялась диагностическая эффективность ЯМР с контрастированием гадолинием при оценке функции левого желудочка (ЛЖ). У каждого третьего обследованного пациента с COVID-19 регистрировалось повреждение миокарда. Через 3 месяца от начала заболевания наблюдались снижение глобальной продольной сократимости ЛЖ и уменьшение максимальной окружной деформации миокарда, свидетельствующие о прогрессировании диастолической дисфункции ЛЖ [7]. Использование ЯМР способствует контролю за прогрессированием вызванного COVID-19 поражения сердца, являясь чувствительным инструментом для оценки восстановления функции поврежденного миокарда [3;7]. Единичные данные эхокардиографических исследований свидетельствуют о значительном нарушении функции правого и левого желудочков у госпитализированных пациентов с новой КВИ, вызванной SARS-CoV-2. Повышенный риск смерти больных COVID-19 связан со значительным нарушением глобальной продольной сократимости ЛЖ [22]. Вместе с тем отсутствуют данные о динамике эхокардиографических показателей у больных новой КВИ, вызванной SARS-CoV-2, на амбулаторном этапе реконвалесценции.

В диагностической картине острого повреждения миокарда у больных SARS-CoV-2 регистрировались высокие уровни сывороточного креатинина и высокочувствительного тропонина Т. Повышенный уровень тропонина в плазме является предиктором прогрессирования сердечной недостаточности и повреждения миокарда у 10,0% пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Более того, у пациентов при критическом состоянии и с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы повышение показателя регистрируется в 35,0% случаев [5]. Наряду с этим у больных с кардиологической патологией регистрировались более высокие уровни N-концевого натрийуретического пептида. Повышение уровня NT-proBNP может быть независимым фактором риска госпитальной смерти пациентов с тяжелой формой новой КВИ, вызванной SARS-CoV-2 [23].

Таким образом, прогностические аспекты острого повреждения миокарда, особенно на амбулаторном этапе восстановительного периода, изучены недостаточно. В связи с этим целесообразно использование высокочувствительного тропонина Т и NT-proBNP для оценки динамики реконвалесценции у переболевших COVID-19 [6].

Заключение

Течение COVID-19 характеризуется поражением респираторного тракта, сердца и сосудов. Многообразие клинической картины сердечно-сосудистой патологии представлено миокардитом, перикардитом, эндокардитом, коронариитом и тромбэндокардитом. Ведущую роль в патогенезе повреждения сердечно-сосудистой системы играют ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эндогенный катехоламиновый адренергический стресс и повреждение эндотелия, которые приводят к диффузной ишемии миокарда с одновременным запуском каскада ДВС-синдрома и развитием тромбозов. Тяжесть поражения миокарда подтверждалась более высокими уровнями сывороточного креатинина, N-концевого натрийуретического пептида, высокочувствительного тропонина Т, снижением глобальной продольной сократимости левого желудочка и уменьшением максимальной окружной деформации миокарда, свидетельствующими о прогрессировании диастолической дисфункции. Выявленные механизмы формирования патологических каскадов повреждения миокарда диктуют необходимость дальнейшего изучения возможностей диагностики и лечения пациентов с COVID-19 на стационарном и амбулаторном этапах ведения.

Сведения об авторах статьи:

Килин Денис Аркадьевич – ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК И ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: dl4546231@gmail.com.

Дударев Михаил Валерьевич – заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК И ПП ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. Тел.: 8(341)266-22-60. E-mail: fpk@igma.udm.ru.

Малинин Олег Витальевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. Тел.: 8(341)264-64-39. E-mail: oleg.malinin@yahoo.com.

Сарксян Денис Сосович – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. Тел.: 8(341)264-64-39. E-mail: 1973@gmail.com.

Аникаев Вячеслав Петрович – заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии БУЗ УР «РКИБ МЗ УР». Адрес: 426068, г. Ижевск, ул. Труда, 17, корпус 2. Тел.: 8(341)264-64-39. E-mail: pm@rkib18.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- COVID-19 Map [Электронный ресурс]. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения: 21.04.2021).
- World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) / C. Sohrabi [et al.] // International Journal of Surgery (London, England). – 2020. – Т. 76. – World Health Organization declares global emergency. – P. 71-76. doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034
- Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms / S. Babapoor-Farrokhran [et al.] // Life sciences. – 2020. – Т. 253. – P. 117723-117723. doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723
- A Plea Not to Forget Infective Endocarditis in COVID-19 Era / B. Cosyns [et al.] // JACC. Cardiovascular imaging. – 2020. – Т. 13. – № 11. – P. 2470-2471. doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723
- COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease / D. Tomasoni [et al.] // European journal of heart failure. – 2020. – Т. 22. – № 6. – P. 957-966. doi.org/10.1002/ehf.1871
- Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Zsuzsanna Varga [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – Т. 395. – № 10234. – P. 1417-1418. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance / H. Wang [et al.] // Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. – 2021. – Т. 23. – Cardiac involvement in COVID-19 patients. doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x
- Horton R. Offline: COVID-19-bewilderment and candour / R. Horton // Lancet (London, England). – 2020. – Т. 395. – Offline. – № 10231. – P. 1178. 10.18087 doi.org/ 10.1016/S0140-6736(20)30850-3
- Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования / Е.А. Коган [и др.] // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 7. – С. 4-10. doi.org/cardio.2020.7.n1209
- The assessment of endothelial function: from research into clinical practice / A.J. Flammer [et al.] // Circulation. – 2012. – Т. 126. – The assessment of endothelial function. – № 6. – P. 753-767. doi.org/ 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245
- Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 / C.M. Ferrario [et al.] // Circulation. – 2005. – Т. 111. – № 20. – P. 2605-2610. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
- Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed / M. Feldmann [et al.] // Lancet (London, England). – 2020. – Т. 395. – № 10234. – P. 1407-1409. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8
- Ренин-ангиотензиновая система при новой коронавирусной инфекции COVID-2019 / Н.Ш. Загидуллин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26. – № 3. – С. 240-247. doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247
- COVID-19 and the cardiovascular system / Y.-Y. Zheng [et al.] // Nature reviews. Cardiology. – 2020. – Т. 17. – № 5. – P. 259-260. doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5
- Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study / G. Habib [et al.] // European Heart Journal. – 2019. – Т. 40. – Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry. – № 39. – P. 3222-3232. doi.org/ 10.1093/eurheartj/ehz620
- The Science Underlying COVID-19 / Liu Peter P. [et al.] // Circulation. – 2020. – Т. 142. – № 1. – P. 68-78. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
- Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: A Presentation of COVID-19 / D. Balata [et al.] // European journal of case reports in internal medicine. – 2020. – Т. 7. – № 8. – P. 001811-001811. doi.org/10.12890/2020_001811
- Infective endocarditis complicating COVID-19 pneumonia: a case report / E.G. Spinoni [et al.] // European Heart Journal: Case Reports. – 2020. – Infective endocarditis complicating COVID-19 pneumonia. doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa366
- Tamburello A. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Not a Coincidence / A. Tamburello, G. Bruno, M. Marando // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. – 2020. – Т. 7. – COVID-19 and Pulmonary Embolism. – № 6. – P. 001692. doi.org/10.12890/2020_001692
- Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 / A.N. Kochi [et al.] // Journal of cardiovascular electrophysiology. – 2020. – Т. 31. – № 5. – P. 1003-1008. doi.org/10.1111/jce.14479
- Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin / A. Cipriani [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2020. – Т. 316. – P. 280-284. doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.036
- Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study / M.C.H. Lassen [et al.] // ESC heart failure. – 2020. – Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients. doi.org/10.1002/ehf2.13044
- Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19 / L. Gao [et al.] // Respiratory Research. – 2020. – Т. 21. doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w

REFERENCES

- COVID-19 Map [Электронный ресурс]. – URL: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (дата обращения: 21.04.2021). (in Eng.).
- Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Mehdi K, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha R. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). International Journal of Surgery (London, England).2020; 76 (5):71-76(in Eng.). doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034
- Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Rasekhi, R. T., Bozorgnia, B., Amanullah, A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. Life sciences.2020; 253 (1):117723-117723.(in Eng.). doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723
- Cosyns, B., Motoc, A., Arregle, F., Habib, G. A Plea Not to Forget Infective Endocarditis in COVID-19 Era JACC. Cardiovascular imaging.2020;(13) 11 (1):2470-2471.(in Eng.). doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723
- Tomasoni, D., Italia, L., Adamo, M., Inciardi, R. M., Lombardi, C. M., Solomon, S. D., Metra, M. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. European journal of heart failure.2020; 6 (9):957-966.(in Eng.). doi.org/10.1002/ehf.1871

6. Zsuzsanna Varga, Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Moch, H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* (London, England).2020; 395 (1):1417-1418.(in Eng.) doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5
7. Wang, H., Li, R., Zhou, Z., Jiang, H., Yan, Z., Tao, X., Xu, L. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*.2021; 23 14(14):1-14.(in Eng.) doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x
8. Horton, R. Offline: COVID-19-bewilderment and candour. *Lancet* (London, England).2020;395 (1):1178.(in Eng.) doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30850-3
9. Kogan, E. A., Berezovskiy, Y. S., Blagova, O. V., Kukleva, A. D., Bogacheva, G. A., Kurilina, E. V., Fomin, V. V. Myocarditis in Patients with COVID-19 Confirmed by Immunohistochemical. *Kardiologiya*.2020; 60 (6):4-10 (in Russ.) doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209.
10. Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., Lerman, A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012; 126. (14):753-767.(in Eng.) doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.093245
11. Ferrario, C. M., Jessup, J., Chappell, M. C., Averill, D. B., Brosnihan, K. B., Tallant, E. A., Gallagher, P. E. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*.2005; 111 (6):2605-2610.(in Eng.) doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
12. Feldmann, M., Maini, R. N., Woody, J. N., Holgate, S. T., Winter, G., Rowland, M., Hussell, T. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* (London, England).2020; 395.(3):1407-1409.(in Eng.) doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30858-8
13. Zagidullin N.Sh., Gareeva D.F., Ishmetov V.Sh., Pavlov A.V., Plotnikova M.R., Pushkareva A.E., Pavlov V.N. Renin-angiotenzinovaya sistema pri novoi koronavirusnoi infektsii COVID-2019. *Arterial'naya gipertenziya*.2020; 26(8):240-247.(in Russ.) doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-3-240-247
14. Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., Zhang, J.-Y., Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews. Cardiology*.2020; 17 (2):259-260.(in Eng.) doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5
15. Habib, G., Erba, P. A., Jung, B., Donal, E., Cosyns, B., Laroche, C. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *European Heart Journal*.2019;40 (11):3222-3232.(in Eng.) doi.org/10.1093/eurheartj/ehz62
16. Liu Peter P., Blet Alice, Smyth David, & Li Hongliang. The Science Underlying COVID-19. *Circulation*.2020; 142 (1):68-78.(in Eng.) doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
17. Balata, D., Møllergård, J., Ekvist, D., Baranowski, J., Garcia, I. A., Volosyraki, M., Broqvist, M. Non-Bacterial Thrombotic Endocarditis: A Presentation of COVID-19. *European journal of case reports in internal medicine*.2020; 7 (1):001811-001811.(in Eng.) doi.org/10.12890/2020_001811
18. Spinoni, E. G., Degiovanni, A., Della Corte, F., Patti, G. Infective endocarditis complicating COVID-19 pneumonia: a case report. *European Heart Journal: Case Reports*.2020; 4 (6):1-5.(in Eng.) doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa366
19. Tamburello, A. Bruno, G. Marando, M. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Not a Coincidence. *European Journal of Case Reports in Internal Medicine*.2020; 7 (1):001692.(in Eng.) doi.org/10.12890/2020_001692
20. Kochi, A. N., Tagliari, A. P., Forleo, G. B., Fassini, G. M., Tondo, C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of cardiovascular electrophysiology*.2020; 31 (6):1003-1008.(in Eng.) doi.org/10.1111/jce.14479
21. Cipriani, A., Zorzi, A., Ceccato, D., Capone, F., Parolin, M., Donato, F., Vettor, R. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *International Journal of Cardiology*.2020; 316 (5):280-284.(in Eng.) doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.05.036
22. Lassen, M. C. H., Skaarup, K. G., Lind, J. N., Alhakak, A. S., Sengeløv, M., Nielsen, A. B., Biering-Sørensen, T. Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study. *ESC heart failure*.2020; 7 (13):4189-4197.(in Eng.) doi.org/10.1002/ehf2.13044
23. Gao, L., Jiang, D., Wen, X., Cheng, X., Sun, M., He, B., Zhang, D. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respiratory Research*.2020; 21 (1):83.(in Eng.) doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w

УДК 618.141

© Коллектив авторов, 2021

Е.А. Слабожанкина¹, Е.Ф. Кира^{1,2}, А.К. Политова^{1,2},
В.М. Китаев², Ю.Л. Амелина², А.А. Политова³
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ
И ПАТОГЕНЕЗЕ МИОМЫ МАТКИ**

¹ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, г. Москва

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

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Несмотря на научный прогресс, причины возникновения миомы матки в настоящее время все еще представляют предмет дискуссии. Основными причинами возникновения миомы матки по мнению современных ученых являются: возраст, воспалительные заболевания половой сферы, гинекологические заболевания, дисбаланс половых гормонов, эндокринные нарушения, соматические заболевания, стресс. Важна роль наследственности в возникновении миомы матки, выявляемая в группах риска с помощью современных высокотехнологических средств [3,17]. Миома матки развивается в результате соматических мутаций в клетках миометрия. Цитогенетический анализ тканей продемонстрировал в 40-50% случаев наличие хромосомных аномалий [2] и дисрегуляций генов HMGIC и HMGIIY, расположенных в хромосомах 12 и 6 соответственно, где наиболее распространены хромосомные aberrации. Согласно результатам исследований В.Е. Радзинского [24] носительство аллеля PL-AP гена GP IIIa исключает развитие миомы матки. По современным представлениям миома матки представляет собой доброкачественную гиперплазию клеток мышечной и адвентициальной оболочек сосудов и прилегающего эндометрия [25].

Среди теорий патогенеза наиболее распространены: теория Г.А. Савицкого (2003), инфекционная, мезенхимальная, влияния прогестерона, влияния пролактина и гормона роста, влияния факторов роста [21,22,25].

Патогенез миомы матки можно рассматривать с позиции мультифакторной природы, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов. Следовательно, миома матки представляет собой доброкачественную диффузную или очаговую гиперплазию миометрия и характеризуется многообразием факторов патогенеза и системных нарушений.

Ключевые слова: миома матки, этиология, цитогенетический анализ, патогенез, гинекология.

E.A. Slabozhankina, E.F. Kira, A.K. Politova,
V.M. Kitaev, U.L. Amelina, A.A. Politova
**MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY
AND PATHOGENESIS OF UTERINE FIBROID**

Despite the scientific progress, the causes of uterine fibroids are currently still a matter of debate. According to modern scientists, the main causes of uterine fibroid are age, inflammatory diseases of the genital area, gynecological diseases, imbalance of sex hormones, endocrine disorders, somatic diseases, stress. The role of heredity in the incidence of uterine fibroid is important, which is detected in risk groups using modern high-tech facilities [3,17]. Uterine myoma develops as a result of somatic mutations in the myometrium cells. Cytogenetic analysis of tissues showed in 40-50% of cases the presence of chromosomal abnormalities [2] and dysregulation of the HMGIC and HMGIY genes located in chromosomes 12 and 6, respectively, where chromosomal aberrations are most common. According to the research results of V.E. Radzinsky [24] carriage of the PL-AII allele of the GP IIIa gene excludes the development of uterine fibroid. According to modern concepts, uterine myoma is a benign cell hyperplasia of the muscular and adventitious membranes of the vessels and the adjacent endometrium [25].

The most common theories of pathogenesis are G.A. Savitsky's theory (2003), infectious theory, mesenchymal theory, the theory of progesterone effects, the theory of prolactin and growth hormone effects, the theory of growth factors effect [21,22, 25].

The uterine fibroid pathogenesis may be considered from the standpoint of a multifactorial nature which is based on the total effect of genetic and environmental factors. Thus, uterine fibroid is a benign diffuse or focal hyperplasia of the myometrium and is characterized by a variety of factors of pathogenesis and systemic disorders.

Key words: Uterine fibroid, etiology, cytogenetic analysis, pathogenesis, gynecology.

Миомой матки считают доброкачественную опухоль моноклонального происхождения, развивающуюся из гладкомышечных клеток и содержащую различное количество соединительной ткани. По мнению большинства ученых, лейомиомы возникают в результате соматических мутаций в клетках миометрия, что ведет к постоянному снижению регуляции его роста [14,42].

Генетические причины развития миомы

По данным современных исследований основными причинами развития миоматозных узлов являются генетические причины, которые можно условно разделить на две основных группы – причины, вызывающие пролиферацию мышечной клетки, и факторы, возможно, потенцирующие (влияющие) пролиферацию клетки [23].

К первой группе можно отнести хромосомные aberrации, которые приводят к возникновению миом в 80-85% случаев, среди них:

1. Транслокации $t(12;14)(q14-q15;q23-q24)$ – наиболее часто встречаемая мутация, приводящая в 20-25% случаев к формированию миоматозных узлов. Транслокация $t(12)(q14-q15)$ наблюдается также при опухолях мезенхимального происхождения (ангиомиксомы, гемангиоперицитомы, липомы, хрящеподобные гамартомы легких, фиброаденомы молочных желез, полипы эндометрия, аденомы люнных желез) и приводит к увеличению экспрессии гена HMGA2, кодирующего белки высокой мобильности (HMG), которые контролируют конформационную структуру ДНК, транскрипцию генов и влияют на пролиферацию клеток мезенхимного про-

исхождения, активная экспрессия гена HMGA2 отмечена в клетках миоматозных узлов и отсутствует в клетках неизмененного миометрия.

Транслокация $t(14)(q23-q24)$ приводит к нарушению экспрессии гена RAD51L1, который при взаимодействии с геном HMGA2 изменяет характер роста клеток миомы.

2. Делеция в хромосоме 7, $del(7)(q22-q32)$ приводит к формированию миомы в 17% случаев, а делеция в области $q22-q32$ встречается в 34% миоматозных узлов. Делеция и транслокация в длинном плече хромосомы 7 (7q) наблюдаются при опухолях мезенхимального происхождения (липомы и полипы эндометрия), наиболее часто в клетках миомы. Роль делеции в области $q22-q32$ хромосомы 7 в возникновении миомы не доказана.

3. Трисомия 12 приводит к формированию миом в 12% случаев, наличие трех копий гена HMGIC сопровождается увеличением экспрессии в 1,5 раза.

4. Мутация гена $6p21$ включает делеции, инверсии, транслокации и инсерции дистальной части короткого плеча хромосомы 6 и наблюдается в менее 5% случаев миомы матки. В этом локусе картирован ген HMGIY (HMGA1), относящийся к тому же классу, что и HMGA2, влияющий на пролиферацию клеток мезенхимального происхождения.

Ко второй группе относятся мутации генов ответственных за пролиферацию и дифференцировку гладкомышечных клеток. При исследовании экспрессии генов в клетках нормального миометрия в сравнении с клетками миоматозных узлов выявлены гены,

функция которых стабильно отклонялась от нормы [41], среди них:

- с высоким уровнем экспрессии факторов роста (MEST, NEGF2 и ангиогенеза (TMSNB, SFRP1), а также гены метаболизма и дифференцировки клеток, в том числе ген мембранных рецепторов CD24), ген экстрацеллюлярного формирования матрикса (ЭЦМ) (MMP11, CSPG2). Экстрацеллюлярное формирование матрикса при миоме матки является аномальным по структуре и физическим свойствам [39] по сравнению с нормальным ЭЦМ миометрия. Экспериментально подтверждено, что у животных избытка ЭЦМ при миоме матки не выявлено [40];

- с низким уровнем экспрессии – гены метаболизма ретиноевой кислоты (ADH1), инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF-2), трансформирующего фактора роста β (TGF- β), гены тучных клеток (TPSB2, CPA3) и цитоскелета.

- ген MED12 – локализован на длинном плече хромосомы X (Xq13), его мутация встречается у 70% пациенток с миомой матки, наиболее часто она располагается в экзоне 2 и представляет из себя делецию одного нуклеотида в 44 кодоне (в 40% случаев). Белок, кодируемый MED12, входит в состав крупного белкового комплекса (250 кДа), выполняющего роль посредника между РНК-полимеразой 2 и фактором транскрипции – специфическими индукторами генной активности, 60% лейомиом человека с реаранжировкой 6p21 несут мутации 2-го экзона MED12. Вариант мутации MED12 сам по себе управляет образованием опухоли посредством механизма усиления функции и именно в гладкомышечных клетках. Отмечено, что появление мутации в гене MED12 являются предшественниками геномных перестроек, вызывающих геномную нестабильность, они предшествуют возникновению хромосомных aberrаций, то есть являются первичным нарушением в патогенезе миомы матки [23,32,35,37]. Таким образом, клетки миометрия, несущие мутацию MED12, проявляют характеристики стволовых клеток миометрия [35,36]. В клетках с мутацией MED12 отмечена высокая способность к экспрессии гена WNT4, который контролирует развитие женского репродуктивного тракта, экспрессируется в мезенхимных клетках Мюллеровых каналов. При наличии в клетках мутации в гене MED12 отсутствует мутация с транслокацией t(12;14)(q14-q15;q23-q24) [23,37].

Установлено, что в миоматозных узлах размерами более 6,5 см частота патологиче-

ского кариотипа выше. В крупных узлах чаще встречаются транслокации t12;14, а в меньших по размеру узлах чаще встречаются делеции в хромосоме 7. Отмечено, что мутации 2 экзона гена MED12 чаще встречаются в узлах небольшого размера (менее 6 мм), а мутации в кодонах 130,131 (экзон3), особенно в сочетании с хромосомными перестройками, характерны для крупных миоматозных узлов. Кроме того, установлено, что мутации во 2-м экзоне гена MED12 встречаются чаще у пациенток с множественной миомой матки.

Кроме вышеперечисленных мутаций существует категория генов, полиморфизм которых также связан с миомой матки, но не является предопределяющим в ее возникновении, к ним относятся:

- ген метаболизма стероидных гормонов (COMT) – установлена высокая частота полиморфизма Val/Val гена COMT у пациенток с миомой матки;

- ген фумаразы (FH) – мутация данного гена приводит к появлению миомы матки в сочетании с почечно-клеточным раком.

Роль иммунной системы в формировании миомы

Формирование миоматозного узла сопровождается значительными изменениями в иммунной системе. Отсутствие адекватного ответа иммунной системы на антигенное воздействие быстрорастущей опухоли на фоне уже имеющейся иммунологической недостаточности способствует поддержанию роста миомы, создает и замыкает порочный круг.

При формировании миоматозного узла иммунный ответ носит системный и локальный характер, при этом локальный рассматривается в пределах матки и в пределах миоматозного узла

На системном уровне для пациенток с миомой матки характерно повышение уровня естественных киллеров (ЕК – CD16+), снижение уровня Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+ в периферической крови. Определяется повышенный уровень периферических Т-хелперов 1 (CD4+IFN γ +) и Т-хелперов 2 (CD4+IL4+). Отмечено изменение популяции регуляторных Т-клеток с высоким содержанием в крови Tr1-клеток с фенотипом CD4+IL10+. В периферической крови увеличивается содержание Т-лимфоцитов с экспрессией маркера ранней активации CD25 и поздней активации HLA-DR. В крови возрастает количество моноцитов и нейтрофилов, экспрессирующих сигнальные рецепторы – TLR-4 (изменения врожденного иммунитета) и снижается уровень моноцитов экспресси-

рующих CD16, CD11-b, HLA-DR-молекулы. При этом отмечены усиление адгезии фагоцитов и повышение показателей стимулированного НСТ-теста. Изменения цитокинового фона при миоме носит следующий характер: в сыворотке снижается концентрация IL2, повышаются уровни TGF- β 2 и внутриклеточной продукции IL10, увеличивается количество моноцитов и нейтрофилов. В первые 5 лет развития миомы отмечено повышение уровня естественных киллеров (ЕК) в периферической крови и уровня лимфоцитов HLA-DR+ в перитонеальной жидкости. При множественной миоме матки отмечено повышение CD4+CD8 – клеток, снижение уровня CD3+CD16+CD56 лимфоцитов и снижением уровня В-лимфоцитов в периферической крови, что проявляется угнетением цитотоксической активности. Субсерозная локализация узлов характеризуется снижением Т-лимфоцитов и Т-хелперов и повышением В-лимфоцитов в периферической крови.

Быстрый темп роста миомы («истинный» рост) проявляется снижением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов и увеличением уровня CD56+ ЕК и ЕК с фенотипом CD3+CD56+, активированных (CD38) лимфоцитов, естественных регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4+CD25+ и CD4+CD152+ в периферической крови пациенток, увеличением количества Т-хелперов 2-го типа (CD4+IL-4+), а также рост показателей IL-8 и bFGF в сыворотке крови, повышается внутриклеточная продукция цитокиновых интерлейкинов: (IL-1 β , IL-8, IL-12, IFN γ) моноцитами и нейтрофилами крови. Высокое содержание Tr1 лимфоцитов, TGF- β 2 в периферической крови и CD56+ лимфоцитов, продуцирующих внутри клетки TGF- β 1, является маркером «истинного» типа роста миомы.

Умеренный темп роста миомы проявляется высоким уровнем EGF в сыворотке крови, снижением продукции уровня интерлейкина IL-1 β +, IL-8+ моноцитами и нейтрофилами крови, усилением активности цитотоксических клеток и реакции гуморального звена иммунитета, ростом спонтанной НСТ-активности нейтрофилов, снижением готовность лимфоцитов к вступлению в апоптоз, угнетением продукции лимфоцитами фактора, ингибирующего миграцию лейкоцитов -MIF.

Локально на уровне эндометрия отмечалось значительное повышение уровня CD56+ЕК, ЕК, вызывающих экспрессию ингибирующих (CD56+ CD158a+) и активирующих (CD56+CD158i+) рецепторов. При снижении количества ЕК-Т-клеток, экспрес-

сирующих ингибирующие рецепторы также отмечено повышение количества В-лимфоцитов (CD20+), активированных лимфоцитов (CD25+), естественных регуляторных Т-клеток и макрофагов, внутриклеточно продуцирующих IL10 и экспрессирующих молекулы TLR4.

Умеренный темп роста характеризовался высоким содержанием в эндометрии CD56+IFN γ + лимфоцитов, низким уровнем экспрессии эндоглина лимфоцитами, нарушением баланса активации макрофагов. Эндоглин -мембранный белок, расположенный на клеточной поверхности, который входит в рецепторный комплекс TGF β и влияет на ангиогенез. На фоне экспрессии CD16 наблюдается снижение экспрессии HLA-DR молекул и уменьшение внутриклеточной продукции противовоспалительных цитокинов макрофагами (IL-1 β , IL-8).

При быстром росте миомы в эндометрии отмечены повышение содержания CD16+ и CD56+TGF- β 1+ ЕК, снижение ЕК Т-клеток, экспрессирующих активирующие и ингибирующие рецепторы, усиление активации лимфоцитов, повышение содержания Т1-хелперов, Т2-хелперов, Tr1- и CD105+ лимфоцитов. Отмечены высокий тканевый уровень экспрессии mPHK TGF- β 2, высокая продукция IL-2, IL-8 и EGF мононуклеарными клетками, регулируемыми клеточную пролиферацию и ангиогенез. Врожденный иммунитет проявлял себя активацией эндометриальных макрофагов и усилением продукции провоспалительных цитокинов при снижении экспрессии адгезионных молекул (CD11b).

Быстрый рост миомы может быть также обусловлен развитием отека и некроза опухоли («ложный» рост) [23,30]. Он характеризуется высоким содержанием в эндометрии Т1-хелперов и макрофагов, продуцирующих противовоспалительные цитокины IL-12, IFN γ . В ткани эндометрия повышается синтез и продукция цитокинов IL-8, MCP1, при этом отмечено снижение продукции bFGF эндометриальными мононуклеарными клетками [23].

Определение цитокинового профиля непосредственно в миоматозном узле позволяет выявить условия, влияющие на рост миомы матки. Отмечено, что повышение синтеза и продукции факторов IL-1 β , IL-8, TGF- β 2 стимулируют процессы роста и ангиогенеза в узлах больших размеров. Повышение в ткани узла синтеза ростовых факторов TGF- β 1 и TGF- β 2 и продукции противовоспалительных цитокинов (IL-1 β , MCP1, IL-8) характеризует истинный рост узла, а снижение синтеза и

продукции IL-8 определяет «ложный» рост миомы.

Наследственная предрасположенность прослежена при исследовании близнецовых пар, семейного анамнеза, связи с наследственными синдромами и этнической принадлежностью. У однояйцевых близнецов миома матки при наследовании встречается в два раза чаще, чем у разнояйцевых близнецов, у родственников первой степени родства – в 4,2 раза чаще, чем в среднем в популяции. У afroамериканок заболеваемость миомой матки в 2-3 раза выше, чем у женщин европейского происхождения. Кроме того, у африканских женщин миомы возникают в начале репродуктивной жизни, часто многочисленны, крупнее по размеру, чаще рецидивируют, не регрессируют после менопаузы [36]. При наследственных болезнях, например синдром Риды (наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью), отмечено возникновение почечно-клеточного рака в сочетании с лейомиомой кожи и матки.

Доказательством моноклонального происхождения миоматозных узлов является, например, наличие мутации в гене MED12 во всех клетках в пределах одного узла, при этом у одной женщины могут встречаться миомы с разными вариантами мутаций (однотипными в пределах одного узла). Первично трансформированная клетка передает свои свойства только своим потомкам, поэтому множественные миомы в одной матке клонально не связаны, что объясняет и различный темп роста миоматозных узлов [10].

Роль эстрогенов и прогестеронов.

Роль половых гормонов в патогенезе миомы матки подтверждается следующими фактами: миома матки редко наблюдается в допубертатном возрасте; миома может значительно увеличиваться во время беременности; во время менопаузы миома матки нередко регрессирует в своем развитии; лечение миомы аналогами релизинг-гормонов сопровождается уменьшением размеров опухоли [1,21,22,23,27]. Главным индуктором роста миомы матки традиционно считался эстрадиол. Количество рецепторов эстрадиола в ткани опухоли, обладающей признаками пролиферации, выше, чем в неизмененном миометрии той же матки и в ее узлах без выраженной тенденции к росту [8,30,32,43]. Достоверно повышенное содержание рецепторов эстрогенов в центре больших миоматозных узлов можно рассматривать как один из важных потенциальных факторов роста опухоли [14,30,41].

При использовании прогестеронсодержащих препаратов в клетках миомы отмечается усиление митотической активности [6,12,21,22]. Ряд клинических и биохимических данных подтверждает правильность предположения о способности прогестерона повышать частоту соматических мутаций в клетках миометрия и таким образом способствовать развитию миомы матки. По данным ряда авторов в клетках нормального миометрия экспрессируются в равном количестве типы A и B рецепторов прогестерона, в то время как в 40 % исследований на поверхности миоматозных узлов было обнаружено больше рецепторов типа B, а прогестерон, как известно, связывается преимущественно с рецепторами типа B [3,8,9]. В исследованиях А.Л. Тихомирова с соавт. [29] было выявлено, что более 90% клеток миомы матки содержат рецепторы прогестерона, который способствует периферическому росту миомы, но, вероятно, с помощью эстрогенов, так как они в свою очередь способны повышать экспрессию рецепторов прогестерона как в миометрии, так и в миоме. Еще одним доказательством роли прогестерона в патогенезе миомы матки является уменьшение размера лейомиомы на фоне применения препарата, обладающего антипрогестагеновым эффектом (мифепристон, улипристал) [15,18].

Среди других гормонов, вовлеченных в патогенез миомы матки, можно выделить пролактин, который имеет митотическую активность в отношении клеток лейомиомы и миометрия и синтезируется в миометрии и лейомиоме.

Миома и беременность

Отмечено, что при беременности увеличивается только небольшая часть узлов. Современные исследования доказали [21,22,30], что увеличение размеров миоматозных узлов при беременности не связано с увеличением количества клеток, а проявляется увеличением количества экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) и гипертрофией гладкомышечных клеток, а также на последних сроках беременности определяется высокая экспрессия рецепторов к эстрогенам и прогестерону, т.е. ткани миомы становятся менее чувствительными к воздействию половых стероидных гормонов, чем ткани миомы вне беременности, при этом основная роль в гипертрофии гладкомышечных клеток и увеличении количества ЭЦМ отводится прогестерону. Кроме того, при беременности наиболее частым осложнением является отек или некроз миоматозного узла, где также ведущую роль играет влияние высокого содержания в крови прогестерона.

Предрасполагающими факторами являются: возраст 40-50 лет; оперативные вмешательства (высокая частота медицинских аборт, диагностические выскабливания); воспалительные заболевания половой сферы; гинекологические заболевания, гормональный дисбаланс (эндометриоз, кистозная дегенерация яичников, патология эндометрия, позднее наступление менархе, обильные менструации и др.); эндокринные нарушения (сахарный диабет, патология щитовидной железы, ожирение); соматические заболевания (особенно сердечно-сосудистые); нереализованная репродуктивная функция; стресс (в среднем миома матки возникает через 2 года после перенесенного тяжелого стресса) и др. [3,7,20]. В то же время среди женщин с миомой матки, редко встречаются курящие и злоупотребляющие алкогольными напитками [1]. Факторы внешней среды имеют неспецифический механизм воздействия: вызывают необходимость компенсаторной перестройки структур и функций на уровне гормональной системы [16].

Патогенез и морфогенез миомы матки

По современным представлениям основным в патогенезе миомы матки считаются хромосомные перестройки, ассоциированные с увеличением экспрессии гена HMGA2 [31,33], а также соматические мутации гена в экзоне 2 гена MED12, кодирующего РНК-полимеразу 2 [32,34,36,37]. Также основным механизмом формирования миоматозных узлов считается неопластический процесс [1,27,43]. Одной из теорий появления миоматозных узлов является патофизиологическая реакция, подобная при любом повреждающем действии, вызывающая формирование келоидных рубцов после оперативного вмешательства. Вероятно гладкомышечные клетки миометрия могут реагировать на повреждающий фактор аналогично сосудистым гладко-мышечным клеткам. Они способны к пролиферативно-синтетической реакции, поэтому в миоматозных узлах, наблюдаются увеличение пролиферативной активности и синтез внеклеточного фиброзного матрикса. При повреждении сосудов основной фактор роста (bFGF), встречаясь в большом количестве в миоме матки, стимулирует гладкомышечную пролиферацию.

Доказано, что кариотипические изменения имеют второстепенное значение в развитии миом независимо от того, являются ли они первичными или происходят во время клонального развития миомы матки. Предполагается, что к индукции генетических или эпигенетических повреждений приводят

предшествующие генетические стимулы, условия или повреждения, т.е. приобретенные генетические изменения могут расцениваться как вторичные, что является потенцирующим фактором.

По мнению И.С. Сидоровой (2003) [28] образование зачатка миоматозного узла может происходить из трансформированных гладкомышечных клеток миометрия, а именно, из перичитов – мышечной оболочки тонкостенного сосуда матки. В морфогенезе миомы матки выделяют три последовательные стадии, которые соответствуют особенностям ее структурных компонентов и характеристикам тканевого обмена: образование активной зоны роста (зачатка) в миометрии с активированным метаболизмом клеток; рост опухоли без признаков дифференцировки; рост опухоли с дифференцировкой и созреванием [13]. По мере формирования новообразованных гладкомышечных пучков от места вхождения и выхода из узелка бывшего материнского сосуда начинается разрастание капилляров, причем материнский сосуд, давший начало зачатку миомы, и вновь образованные сосуды между собой активно анастомозируют. Таким образом, образование пучка гладкомышечных волокон сопровождается процессом неоваскуляризации. По данным иммуногистохимических исследований, пролиферативная активность клеток лейомиомы на протяжении всего менструального цикла значительно превышает таковую нормальных миоцитов [2]. Таким образом, среди многочисленных теорий патогенеза наиболее распространены следующие:

1. Согласно теории Г.А. Савицкого (2003) важная роль в патогенезе миомы отводится гиперэстрогении, прогестерондефицитным состояниям и гипергонадотропизму. В результате действия повреждающих экзо- и эндогенных факторов происходит нарушение локального кровообращения, ишемия, приводящее к развитию дистрофических изменений в вегетативной нервной системе и микроциркуляторном русле матки, а также к развитию гиперэстрогенных состояний. В таких условиях формируется зачаток узла, образование которого авторы связывают с активацией камбиальных элементов поврежденной сосудистой стенки, то есть миогенные элементы денервированных участков сосудистой стенки под действием гиперэстрогении начинают пролиферировать, образуя зачаток миоматозного узла [13,23,25].

2. Инфекционная теория основана на морфологическом и гистохимическом исследовании

дованиях «зон роста», которые образуются вокруг «воспалительных инфильтратов и эндометриоидных эксплантов» в миометрии [19]. Формирование зон роста происходит за счет гиперплазии клеток и является итогом локальной ишемии миометрия. В миоматозных узлах повышено количество микробной флоры и обнаруживаются скопления мононуклеаров [5,15].

3. Мезенхимальная теория заключается в том, что в антенатальном периоде мезенхимальные клетки матки пролиферируют и дифференцируются дольше, чем гладкомышечные клетки эндодермального происхождения (по 31 и 12-14 неделю соответственно). Вследствие этого они более подвержены действию неблагоприятных мутагенных факторов. Измененные клетки после пубертатного периода могут инициировать развитие миоматозных узлов [4,11,26].

4. Результаты самых последних исследований отмечают ведущую роль прогестерона, а не эстрадиола как инициатора ряда молекулярно-генетических нарушений, приводящих к развитию миомы матки. Наиболее

активный рост миоматозных узлов происходит в секреторной фазе цикла, при этом возрастает митотическая активность клеток опухоли и увеличивается количество рецепторов прогестерона по сравнению с неизменным миометрием [3,4,6]. В исследованиях S. Pavlovich et al. (2003) максимальная пролиферативная активность наблюдалась на периферии миоматозных узлов в секреторной фазе цикла [8]. Это подтверждает гипотезу регулирования пролиферативной активности в миоматозных узлах в секреторную фазу через модуляцию содержания прогестерона. До сих пор идет дискуссия о том, является ли миома матки гормонально зависимым заболеванием.

Патогенез миомы матки на современном этапе можно рассматривать с позиции мультифакторной природы этого заболевания, в основе которой лежит суммарный эффект генных и средовых факторов [23,26,43]. Таким образом, миома матки представляет собой доброкачественную диффузную или очаговую гиперплазию миометрия и характеризуется многообразием факторов патогенеза и системных нарушений [1,7,16,23].

Сведения об авторах статьи:

Слабожанкина Екатерина Александровна – к.м.н., врач УЗД отделения УЗ и РХМ диагностики и лечения ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: elfkat@mail.ru.

Кира Евгений Федорович – д.м.н., профессор, завкафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: profkira33@gmail.com.

Политова Алла Константиновна – д.м.н., руководитель Центра женского здоровья ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, профессор кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: al1870@mail.ru.

Китаев Вячеслав Михайлович – д.м.н., профессор, завкафедрой лучевой диагностики с курсом клинической радиологии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: vm_kitaev@list.ru.

Амелина Юлия Леонидовна – аспирант кафедры женских болезней и репродуктивного здоровья ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 105203 г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, 70. E-mail: doctoramelina@mail.ru

Политова Александра Александровна – студент 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 127994, г. Москва, ул. Рахмановский переулок, 3. E-mail: alexandra.politowa@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В. Состояние репродуктивной системы у больных доброкачественными опухолями внутренних гениталий и принципы восстановительного лечения. – М. – 1985.
2. Адамьян Л.В. Качество жизни женщин после различных типов гистерэктомий, выполненных лапароскопическим, лапаротомическим и влагалищным доступами / Л.В. Адамьян, В.И. Кулаков, С.И. Аскольская // Эндоскопия в гинекологии. – М., 1999. – С. 135-148.
3. Адамьян Л.В., Ткаченко Э.Р., Киселёв С.И., Гайдарова А.Х. Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки/ Л.В. Адамьян, Э.Р. Ткаченко, С.И. Киселёв [и др.] // Практическая гинекология. – М.: МЕДпресс-информ, 2001.- С. 89-115.
4. Ботвин, М.А. Тактика ведения беременности у женщин с центрипетальным ростом крупных миоматозных узлов /М.А. Ботвин, Н.М. Побединский, А.Д. Липман, А.Ш. Мукаева, Н.И. Борисова // Акушерство и гинекология. – 2004. – №1. – С. 24-27.
5. Допплерографические особенности маточной гемодинамики у беременных с миомой матки в первом триместре/ М.А. Ботвин [и др.] // Лучевые и функциональные методы исследования. – 2004. – Москва.– С. 224-230.
6. Бреусенко, В.Г. Некоторые дискуссионные вопросы эмболизации маточных артерий при лечении миомы матки / В.Г. Бреусенко, И.А. Краснова, С.А. Капранов // Акушерство и гинекология. – 2006. –№3. – С. 23-26.
7. Бурлев В.А., Волков Н.И., Павлович С.В., Стыгар Д.А. Влияние а-ГнРГ на митотическую активность в клетках миометрия и миоматозных узлов: материалы научного форума «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». – М.: 1999. – С. 259-260.
8. Бурлев В.А., Павлович С.В., Волков Н.И. Проллиферативная активность и рецепторы к стероидным гормонам в миометрии и в миоматозных узлах. Материалы 3-го Российского форума «Мать и дитя». – М.: 2001. – С. 306-307.
9. Варданян В.Г., Адамьян Л.В., Киселев С.И., Хачатрян А.К. Современные аспекты миомэктомии с использованием хирургических энергий// Лапароскопия в гинекологии и акушерстве / под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамьян. – М.: Медицина, 2002. – С. 59-63.

10. Васильченко, Н.П. Лечение больных миомой матки и его эффективность / Н.П. Васильченко, В.И. Фириченко // Акушерство и гинекология. – 1990. – № 2. – С. 7-10.
11. Венедиктова, М.Г. Современные аспекты патогенетически обоснованной фармакологической коррекции гиперпластических процессов в эндометрии / М.Г. Венедиктова, Ю.Э. Доброхотова, Ю.Э. Задонская // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2008. – Т. 1, №8. – С. 18-23.
12. Вихляева Е.М. О стратегии и тактике ведения больных с миомой матки // Российский вестник акушер-гинеколога. – 1997. – №3. – С.21-23.
13. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕД-пресс-информ, 2004. – 399 с.
14. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. – Кишинев: Штиница, 1982. – 300 с.
15. Вишинский А.А., Курашвили Ю.Б., Мышенкова С.А. [и др.]. Цветное доплеровское картирование в оценке эффективности лечения миомы матки методом ФУЗ-абляции: материалы IX всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – 696 с.
16. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1072 с.
17. Гриценко Я.В. Миома матки в современном мире: актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения./ Я.В. Гриценко, О.Д. Константинова, С.В. Черкасов //Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.- 2012. – №3. – С.1-5.
18. Давыдов А.И., Пашков В.М., Лебедев В.А., Буданов П.В., Коваленко М.В. Результаты органосохраняющего хирургического лечения больных миомой матки: материалы IX всероссийского форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 379-380.
19. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. – М.: Медицина, 1990. – 224 с.
20. Иванова, О.Г. Кесарево сечение в анамнезе. Выбор метода родоразрешения / О.Г. Иванова, Р.И. Шалина, М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. – 2003. – №2. – С.29-32.
21. Лебедева, Я.А. Оценка качества жизни женщин репродуктивного возраста после лечения миомы матки с применением антигестагенов / Я.А. Лебедева, О.Л. Молчанов, Д.В. Байбуз, Л.А. Галиуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, №4 (82). – С.16-21.
22. Лебедева, Я.А. Влияние антигестагенной терапии миомы матки на состояние овариального резерва / Я.А. Лебедева, О.Л. Молчанов, Д.В. Байбуз, Л.А. Галиуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, №4 (82). – С.21-26.
23. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных /под ред. Л.В. Адамян. – М., 2014. – 95 с.
24. Миома матки: курс на органосохранение. Информационный бюллетень/ В.Е. Радзинский, Г.Ф. Тотчиев - М.: Редакция журнала Status Praesens, 2014. – 24с.
25. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблема патогенеза и патогенетической терапии). Изд. 3-е. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 236 с.
26. Серов, В.Н. Акушерство и гинекология: клинические рекомендации/ под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих - 4-изд, перер. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 1024с.
27. Сидорова, И.С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова [и др.] //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С.22-28.
28. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л. Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / под ред. И.С. Сидоровой. – М.: МИА, 2002. – С.113-127.
29. Тихомиров, А.Л. Современные принципы терапевтического лечения миомы матки// Эффективная фармакотерапия. – 2015. – № 5. – С. 25-33.
30. Тюрина, А.А. Пролиферативная активность и экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов в ткани миомы матки вне и во время беременности / А.А. Тюрина, А.Г. Ящук, Р.А. Нафтулович, Ш.М. Хуснутдинов // Акушерство. Гинекология. Практическая медицина. -2016.-Т.1 (93). – С.101-105.
31. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard Ph. Fibroid growth and medical options for treatment/ Fertil Steril 2014 Sep;102(3):630-639.
32. Markowski D.N. [et al.] HMGA2 and p14Arf: major roles in cellular senescence of fibroids and therapeutic implications //Anticancer research. – 2011. – Т. 31. – №3. – С. 753-761.
33. Mittal P. [et al.] Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability //The Journal of clinical investigation. – 2015. – Т. 125. – №8. – С. 3280-3284.
34. Ono M., Maruyama T., Masuda H., Kajitani T., Nagashima T., Arase T. [et al.] Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007; 104: 18700-18705.
35. Ono M., Qiang W., Serna V.A., Yin P., Coon J.S., Navarro A. [et al.] Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. PLoS One. 2012; 7: e36935.
36. Osinovskaya N. S. [et al.] Frequency and spectrum of MED12 exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients //International journal of gynecological pathology. – 2016. – Т. 35. – №6. – С. 509-515.
37. Peddada S.D., Laughlin S.K., Miner K., Guyon J.P., Haneke K., Vahdat H.L. [et al.] Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105: 19887-19892.
38. Rogers R., Norian J., Malik M., Christman G., Abu-Asab M., Chen F. [et al.] Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma. Am J Obstet Gynecol. 2008; 198: 474.e1- 474.e11
39. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S. [et al.] Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. Hum Reprod Update. 2014; 20: 309-333.
40. Shen Q. [et al.] Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis //Fertility and sterility. – 2013. – Т. 100. – №6. – С. 1722-1726.
41. Susani M., Madersbacher S., Kratzik C., Vingers L., Marberger M. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. Eur Urol 1993;23(Suppl 1):34-8.
42. Tal R., Segars J. H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy //Human reproduction update. – 2013. – Т. 20. – № 2. – С. 194-216.

REFERENCES

1. Adamyan L.V. The condition of the reproductive system in patients with benign tumors of the internal genitalia and the principles of restorative treatment // М. - 1985.(In Russ.).
2. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Askolskaya S.I. Quality of women's lives after various types of hysterectomies performed by laparoscopic, laparotomy and vaginal surgery // Endoscopy in gynecology. - М., 1999.- p. 135-148. (In Russ.).
3. Adamyan L.V., Tkachenko E.R., Kiselev S.I., Gaidarova A.Kh. Modern diagnostic methods and alternative methods of treatment of hyperplastic processes and uterine tumors // Practical gynecology. М.: MEDpress-inform, 2001.P. 89-115. (In Russ.).
4. Botvin M.A., Pobedinsky N.M., Lipman A.D., Mukaeva A.Sh., Borisova N.I. Management strategies for pregnancy in women with centripetal growth of large myomatous nodes. // Obstetrics and gynecology. 2004;(1): 24-27. (In Russ.).
5. Botvin M.A., Fedorova E.V., Lipman A.D., Devitsky A.A., Mukaeva A.Sh., Borisova N.I. Doppler features of uterine hemodynamics of pregnant women with uterine fibroids in the first trimester // Radiation and functional research methods. - 2004. - P. 224-230. (In Russ.).

6. Breusenko V.G., Krasnova I.A., Kapranov S.A. et al. Some controversial issues of uterine artery embolization during the treatment of uterine fibroids // *Obstetrics and gynecology*. 2006;(3): 23-26. (In Russ.).
7. Burlev V.A., Volkov N.I., Pavlovich S.V., Stygar D.A. a-GnRH Influence on mitotic activity in the cells of the myometrium and myomatous nodes. - Materials of the scientific forum "New technologies in obstetrics and gynecology". M 1999; 259-260p. (In Russ.).
8. Burlev V.A., Pavlovich S.V., Volkov N.I. Proliferative activity and receptors for steroid hormones in the myometrium and myomatous nodes. Materials of the 3rd Russian Forum "Mother and Child". M 2001; P. 306-307. (In Russ.).
9. Vardanyan V.G., Adamyan L.V., Kiselev S.I., Khachatryan A.K. Modern aspects of myomectomy using surgical energies // *Laparoscopy in gynecology and obstetrics* / under the editorship of Kulakova, L.V. Adamyan. - Medicine, 2002, 59-63. (In Russ.).
10. Vasilchenko N.P., Firichenko V.I. Treatment of patients with uterine myoma and its effectiveness // *Obstetrics and gynecology*. 1990;(2): 7-10. (In Russ.).
11. Venediktova M.G., Dobrokhotova Yu.E., Zadonskaya Yu.E. Modern aspects of pathogenetically substantiated pharmacological correction of hyperplastic processes in the endometrium // *Russian Bulletin of Obstetrician - Gynecologist*. 2008; 1(8): 18-23. (In Russ.).
12. Vikhlyayeva E.M. On the strategy and tactics of managing patients with uterine myoma // *Bulletin of the Russian associate obstetricians-gynecologists* 1997;(3):21-23. (In Russ.).
13. Vikhlyayeva E.M. Guidelines for the diagnosis and treatment of uterine leiomyoma. - M.: MEDpress-inform, 2004.-- 399 p. (In Russ.).
14. Vikhlyayeva E.M., Pallady G.A. Pathogenesis, clinical picture and treatment of uterine fibroids. - Chisinau: Shtinita, 1982.- 300 p. (In Russ.).
15. Vishninsky A.A., Kurashvili Yu.B., Myschenkova S.A. et al. Color Doppler mapping in assessing the effectiveness of treatment of uterine fibroids by FUS-ablation. Materials of the IX All-Russian Scientific Forum "Mother and Child". M. 2007; 696p. (In Russ.).
16. Gynecology: national guidelines / under the editorship of Kulakova, I.B. Manukhina, G.M. Savelyeva. - M.: GEOTAR-Media - 2007.-- 1072 p. (In Russ.).
17. Gritsenko Ya.V., Konstantinova O.D., Cherkasov S.V. Uterine fibroids in the modern world: topical issues of pathogenesis, diagnosis and treatment. 2012;(3):1-5. (In Russ.).
18. Davydov A.I., Pashkov V.M., Lebedev V.A., Budanov P.V., Kovalenko M.V. Results of organ-preserving surgical treatment of patients with uterine myoma. // Materials of the IX All-Russian Forum "Mother and Child". M. - 2007: 379-380. (In Russ.).
19. Demidov V.N., Zykin B.I. Ultrasound diagnostics in gynecology. - M.: Medicine, 1990. - 224p.
20. Ivanova O.G., Shalina R.I., Kurtser M.A. et al. Cesarean section in history. The choice of child delivery method // *Obstetrics and gynecology*. 2003;(2):29-32. (In Russ.).
21. Lebedeva, O.L. Molchanov, D.V. Baibuz, L.A. Galiullina. Assessing the quality of life of women of reproductive age after treatment of uterine fibroids with antigestagens. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. Tom 14, № 4 (82), 2019:16-21. (In Russ.).
22. Ya.A. Lebedeva, O.L. Molchanov, D.V. Baibuz, L.A. Galiullina Effect of antigestagenic therapy of uterine fibroids on the state of ovarian reserve. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. Tom 14, № 4 (82), 2019: 21-26. (In Russ.).
23. Uterine fibroids: diagnosis, treatment and rehabilitation. Clinical guidelines for the management of patients, under the editorship of L.V. Adamyan - Moscow, 2014: 95. (In Russ.).
24. Radzinsky V.E., Totchiev G.F. Uterine fibroids: a course for organ preservation. Information bulletin / - M.: StatusPraesens magazine editorial office, 2014. (In Russ.).
25. Savitsky G.A., Savitsky A.G. Uterine fibroids (the problem of pathogenesis and pathogenetic therapy) 3rd edition - Spb. ELBI-Spb, 2003. - p. 236. (In Russ.).
26. Serov V.N., Sukhikh G. T. Clinical guidelines. Obstetrics and gynecology // M: GEOTAR-Media.-4th ed.-2014. Moscow: Problems of Reproduction. - 1024p. (In Russ.).
27. Sidorova IS et al. Current state of the issue of pathogenesis, clinical picture, diagnosis and treatment of uterine fibroids in women of reproductive age // *Obstetrics, gynecology and reproduction*. - 2012;6(4):22-28.(In Russ.).
28. Sidorova I.S., Kogan E.A., Unanyan A.L. / Chapter 4. / Uterine fibroids (modern problems of etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment), under the editorship of Sidorova I.S. - M: MIA.-2002:113-127. (In Russ.).
29. Tikhomirov A.L. Modern principles of therapeutic treatment of uterine fibroids // *Effective pharmacotherapy*. 2015; (5):25-33. (In Russ.).
30. Tyurina A.A., Yashchuk A.G., Naftulovich R.A., Khusnutdinov Sh.M. Proliferative activity and expression of sex steroid hormone receptors in uterine fibroid tissue during/not during pregnancy. *Obstetrics. Gynecology. Practical medicine*.2016;1 (93):101-105. (In Russ.).
31. Chabbert-Buffet N., Esber N., Bouchard Ph. Fibroid growth and medical options for treatment/ *Fertil Steril* 2014 Sep;102(3):630-639.
32. Markowski D. N. et al. HMG2 and p14Arf: major roles in cellular senescence of fibroids and therapeutic implications // *Anticancer research*. 2011; 31(3): 753-761.
33. Mittal P. et al. Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability // *The Journal of clinical investigation*. 2015; 125(8): 3280-3284.
34. Ono M., Maruyama T., Masuda H., Kajitani T., Nagashima T., Arase T. et al. Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104: 18700-18705.
35. Ono M., Qiang W., Serna V.A., Yin P., Coon J.S., Navarro A. et al. Role of stem cells in human uterine leiomyoma growth. *PLoS One*. 2012; 7: e36935.
36. Osinovskaya N. S. et al. Frequency and spectrum of MED12 exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients // *International journal of gynecological pathology*. 2016; 35(6): 509-515.
37. Peddada S.D., Laughlin S.K., Miner K., Guyon J.P., Haneke K., Vahdat H.L. et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 19887-19892.
38. Rogers R., Norian J., Malik M., Christman G., Abu-Asab M., Chen F. et al. Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198: 474.e1- 474.
39. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S. et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. *Hum Reprod Update*. 2014; 20: 309-333.
40. Shen Q. et al. Effects of mifepristone on uterine leiomyoma in premenopausal women: a meta-analysis // *Fertility and sterility*. 2013;100(6):1722-1726.
41. Susani M., Madersbacher S., Kratzik C., Vingers L., Marberger M. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. *Eur Urol* 1993;23(Suppl 1):34-8.
42. Tal R., Segars J. H. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy // *Human reproduction update*. 2013; 20(2): 194-216.

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

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

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

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

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

Требования к оформлению документов

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

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантии авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисовочными 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 30.06.2021 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 11,16. Тираж 500 экз. Заказ № 41.

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