

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 14, № 6 (84) Ноябрь-Декабрь 2019 г.

Редакционная коллегия

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

Дата выхода: 27.12.2019
Формат 60×84^{1/8}
Условных печатных листов – 10,35
Заказ № 76
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

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

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

ISSN 1999-6209

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

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 14, Number 6 (84), November-December, 2019

Editorial Board:

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

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

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

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

Editorial Committee:

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

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

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

Editorial Office:

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

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

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2019

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

<p>О.В. Башарова, Э.Ф. Насибуллина, М.Ф. Кабирова, Н.С. Кузнецова АНАЛИЗ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЛЮДЕЙ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ СИЛОВЫМИ ВИДАМИ СПОРТА В АКТИВНОЙ ФОРМЕ</p>	<p>O.V. Basharova, E.F. Nasibullina, M.F. Kabirova, N.S. Kuznetsova ANALYSIS OF PSYCHOEMOTIONAL STATE AND DENTAL STATUS IN PEOPLE INVOLVED IN ENDURANCE TRAINING IN ACTIVE FORM</p>
5	
<p>И.С. Чистяков, А.П. Медведев, Ю.А. Соболев, В.Е. Орлов, С.В. Бабокина, Н.А. Трофимов ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБСТРУКЦИИ ОТТОКА ИЗ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА</p>	<p>I.S. Chistyakov, A.P. Medvedev, Yu.A. Sobolev, V.E. Orlov, S.V. Babokina, N.A. Trofimov SURGICAL TREATMENT OF LEFT VENTRICULAR OUTFLOW OBSTRUCTION</p>
8	8
<p>Г.А. Галиева, Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева, Г.А. Мавзютова, Г.М. Хасанова, Д.Х. Хунафина КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ</p>	<p>G.A. Galieva, R.M. Fazlyeva, G.Kh. Mirsaeva, G.A. Mavzyutova, G.M. Khasanova, D.Kh. Khunafina CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS OF INTERNAL ORGANS DAMAGE IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME</p>
13	13
<p>Г.Р. Латыпова, Д.Х. Хунафина, Д.А. Валишин, Г.М. Хасанова, Г.А. Галиева ГОМОЦИСТЕИН КАК МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК И ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ</p>	<p>G.R. Latypova, D.Kh. Khunafina, D.A. Valishin, G.M. Khasanova, G.A. Galieva HOMOCYSTEINE AS A MARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME</p>
18	18
<p>А.Ф. Ивченкова, Ф.А. Садыков, Э.Г. Муталова ВЛИЯНИЕ СТРОНЦИЙ-РАНЕЛАТА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ОСТЕОПОРОЗОМ</p>	<p>A.F. Ivchenkova, F.A. Sadykov, E.G. Mutalova THE INFLUENCE OF STRONTIUM RANELATE ON BONE MINERAL DENSITY IN MEN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH OSTEOPOROSIS</p>
21	21
<p>О.Н. Липатов, К.В. Меньшиков, Д.С. Турсуметов, К.Т. Ахметгареева ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН</p>	<p>O.N. Lipatov, K.V. Menshikov, D.S. Tursumetov, K.T. Akhmetgareeva IMMUNOTHERAPY OF HEPATOCELLULAR CANCER IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN</p>
26	26

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

<p>А.А. Чахирова, Н.В. Благоразумная, Е.А. Масловская, К.А. Пупыкина, Е.В. Морозова РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ФИТОМАЗИ С МАСЛЯНЫМ ЭКСТРАКТОМ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО</p>	<p>A.A. Chakhirova, N.V. Blagorazumnaya, E.A. Maslovskaya, K.A. Pupykina, E.V. Morozova DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND ANALYSIS OF HERBAL OINTMENT WITH OIL EXTRACT OF MELILOTUS OFFICINALIS</p>
31	31

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

<p>Э.Б. Мурзабаева, И.З. Исмаилов ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ СИНДРОМЕ ДИСПЕПСИИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ</p>	<p>E.B. Murzabaeva, I.Z. Ismailov EVALUATION OF AVAILABILITY OF DRUGS USED FOR DYSPEPTIC SYNDROME IN THE KYRGYZ REPUBLIC</p>
37	37

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

<p>А.А. Атаманова, Ж.И. Бородина, О.В. Зеленцова, О.А. Кижватова, Н.П. Мамонова, Н.А. Перевошикова СЛУЧАЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО РАССЕЯННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА</p>	<p>A.A. Atamanova, Zh.I. Borodina, O.V. Zelentsova, O.A. Kizhvatova, N.P. Mamonova, N.A. Perevoshchikova A CASE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS WITH THE DEVELOPMENT OF ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS</p>
42	42
<p>А.М. Сулейманов, М.Б. Убайдуллаев МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА: ТРИАДА СИМПТОМОВ</p>	<p>A.M. Suleimanov, M.B. Ubaidullaev ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME: SYMPTOM TRIAD</p>
45	45

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

<p>К.Р. Дорохина, О.М. Хромцова, М.И. Фоминых РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА</p>	<p>K.R. Dorokhina, O.M. Khromtsova, M.I. Fominykh THE PREVALENCE OF PULMONARY EMBOLISM IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD</p>
48	48

А.М. Зиганшин, В.А. Кулавский, Э.М. Нагимова, А.Р. Шакиров, Г.С. Адигамова МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ОТ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ	53	A.M. Ziganshin, V.A. Kulavskiy, E.M. Nagimova, A.R. Shakirov, G.S. Adigamova MATERNAL MORTALITY FROM POSTPARTUM HAEMORRHAGE
Ф.Ф. Муфазалов, К.В. Мансуров, В.С. Занега, Д.Р. Гильманова СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО	58	F.F. Mufazalov, K.V. Mansurov, V.S. Zanega, D.R. Gilmanova MODERN ASPECTS OF ADJUVANT RADIOTHERAPY OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER
А.И. Тарасенко, А.В. Алексеев, А.М. Пушкарев, А.А. Казихинуров, И.Р. Кабиров, М.А. Агавердиев, Р.В. Абдрахимов, Д.Р. Мусин ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ	61	A.I. Tarasenko, A.V. Alekseev, A.M. Pushkarev, A.A. Kazikhinurov, I.R. Kabirov, M.A. Agaverdiev, R.V. Abdrakhimov, D.R. Musin ACUTE KIDNEY INJURY DURING SURGERY
Е.Р. Якупова, И.Р. Кабиров, Е.С. Капора, С.Ю. Максимова, З.Р. Ахмадеев, Т.Х. Акчулпанов, И.М. Насибуллин ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ	72	E.R. Yakupova, I.R. Kabirov, E.S. Kapora, S.Yu. Maksimova, Z.R. Akhmadeev, T.Kh. Akchulpanov, I.M. Nasibullin PROSPECTS FOR APPLICATION OF ADIPOSE TISSUE STEM CELLS IN THE TREATMENT OF NEOPLASMS
И.Ю. Ермолаева, А.С. Нестеров АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ОНИХОМИКОЗОВ ПРИ НАРУШЕНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ	81	I.Yu. Ermolaeva, A.S. Nesterov RELEVANCE OF STUDYING THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF ONYCHOMYCOSIS IN CASE OF IMPAIRED CARBOHYDRATE TOLERANCE
ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»	87	

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.314-056, 616-056.8, 796.88
© Коллектив авторов, 2019

О.В. Башарова, Э.Ф. Насибуллина, М.Ф. Кабирова, Н.С. Кузнецова
**АНАЛИЗ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
И СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ЛИЦ, ЗАНИМАЮЩИХСЯ
СИЛОВЫМИ ВИДАМИ СПОРТА В АКТИВНОЙ ФОРМЕ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Проведен сравнительный анализ состояния стоматологического статуса у лиц, занимающихся силовыми видами спорта в активной и неактивной формах. Обследовано 230 пациентов мужского пола в возрасте от 25 до 35 лет, из них 106 пациентов активно занимались силовыми видами спорта. Оценивали данные анкетного опроса, физического осмотра по органам и системам, результаты проведенных дополнительных методов исследования и индекс состояния тканей пародонта. Для измерения степени тревожности использовалась методика Спилбергер–Ханина, при оценке полученных данных учитывали реактивную тревожность обследованных пациентов.

В результате исследования повышенная тревожность выявлена у 32,1% обследованных лиц, занимающихся силовыми видами спорта, находящихся в активной форме. У пациентов с высокой реактивной и умеренной личностной тревожностью, занимающихся силовыми видами спорта в активной форме, выявлена достоверно более высокая распространенность кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов: в 35,3% случаев отмечалась повышенная стираемость зубов, в 41,2% – чувствительный дентин, в 32,3% – клиновидные дефекты, в 44,1% – сколы эмали зубов. Пациенты, занимающиеся силовыми видами спорта в активной форме и находящиеся в состоянии психоэмоционального напряжения, имели среднее значение индекса КПУ (кариозных, пломбированных, удаленных зубов) $15,5 \pm 0,8$ против $5,8 \pm 0,5$ у пациентов контрольной группы.

Ключевые слова: психоэмоциональное напряжение, тревожность, стоматологический статус, кариес зубов, стоматологический индекс, спорт.

O.V. Basharova, E.F. Nasibullina, M.F. Kabirova, N.S. Kuznetsova
**ANALYSIS OF PSYCHOEMOTIONAL STATE AND DENTAL STATUS
IN PEOPLE INVOLVED IN ENDURANCE TRAINING IN ACTIVE FORM**

A comparative analysis of dental status in individuals engaged in endurance training in active and inactive form has been carried out. We examined 230 male patients aged 25 to 35 years old, 106 of them were engaged in endurance sports. Data from the survey, examination, results of additional research methods and index evaluation of periodontal tissues were recorded. To measure anxiety we used Spilberger–Hanin's scale, reactive anxiety of the examined patients was considered in the evaluation of the obtained data.

As a result of the study, increased anxiety was detected in 32% of the surveyed people who are engaged in endurance sports in an active form. Patients with high moderate reactive and personal anxiety involved in endurance sports in an active form, had significantly higher prevalence of carious and non-carious lesions of hard tissues of teeth: 35.3% of cases showed increased abrasion of teeth, 41.2% – sensitive dentin, 32.3% – wedge-shaped defects, 44.1% – chipped enamel of the teeth. Patients who are engaged in endurance sports in an active form and are in a state of psychoemotional stress had an average value of the CFE index of 15.5 ± 0.8 , compared to 5.8 ± 0.5 in patients of the control group.

Key words: psycho-emotional stress, anxiety, dental status, dental caries, dental index, sport.

Ускорение темпов жизни в современном мире приводит к возникновению и развитию психического напряжения, что способствует увеличению рисков развития различных патологий органов и систем человека [4]. Благополучное будущее человека обусловлено состоянием психоэмоционального аспекта здоровья индивидуума, что вызывает научный интерес этой проблемы [3]. Одним из признаков стресса является высокий уровень тревожности. Реактивная тревожность обеспечивает выживание человека, ее высокий и низкий уровни негативно влияют на весь организм. Между личностной и реактивной тревожностью определяется корреляционная зависимость, которая влияет на поведение человека [5].

Ученые отметили, что занятия спортом влияют не только на физическую форму человека, но и на его психические функции. При регулярных физических нагрузках выполнение целенаправленных физических упражнений

приводит к гармонизации психоэмоционального состояния человека за счет значительного снижения уровня фрустрации, агрессивности и ригидности. Имеются сведения, что занятия спортом в течение длительного периода времени способствуют характерным изменениям на морфологическом и функциональном уровне организма человека [1]. В то же время длительные интенсивные физические нагрузки могут способствовать не только развитию хорошей физической формы, но и способствовать развитию некоторых патологических состояний [2].

Ряд авторов отмечают различные патологии зубочелюстной системы, которые характерны для спортсменов [1]. Оценка психоэмоционального напряжения у спортсменов, изучение его влияния на состояние стоматологического здоровья, а также оценка степени связи между данными показателями являются актуальными.

Цель работы – провести анализ психоэмоционального состояния и стоматологического

ческого статуса у лиц, занимающихся силовыми видами спорта в активной форме.

Материал и методы

Проведено комплексное стоматологическое обследование 230 пациентов мужского пола в возрасте от 25 до 35 лет. Из них 106 пациентов регулярно (по 2 раза в неделю и более) занимались тяжелой атлетикой или гиревым спортом в течение 5 лет и более. Силовые виды спорта не являлись профессиональной деятельностью у 106 обследованных пациентов. Остальные пациенты не занимались силовыми видами спорта. Мы фиксировали данные опроса, осмотра, результаты проведенных дополнительных методов исследования и индексную оценку состояния тканей пародонта, включая ОНI-s (Грин, Вермиллион, 1964 г.); РМА (Schour, Massler, 1948); КПИ (П.А. Леус, 1988); интенсивность поражения зубов кариозным процессом (П.А. Леус).

Для измерения степени тревожности использовалась методика, предложенная Ч.Д. Спилбергером и адаптированная Ю.Л. Хани-

ным [6]. В данной методике применялась анкета, состоящая из 40 вопросов, которую заполняли пациенты. При анализе полученных данных определялась личностная и реактивная тревожность.

Статистическая обработка полученных данных была проведена на персональном компьютере типа IBM PC/AT с использованием пакета прикладных программ Statistica 7,0 и электронных таблиц Excel 2007. Достоверными считали данные, для которых вероятность ошибки (p) была меньше 0,05 ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

После оценки психоэмоционального состояния все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от уровня тревожности. В каждой группе были сформированы две подгруппы: подгруппа а, в которую вошли пациенты, не занимающиеся силовыми видами спорта, и подгруппа б, в которую вошли пациенты, занимающиеся силовыми видами спорта в активной форме. Психоэмоциональное состояние обследованных пациентов представлено в табл. 1.

Таблица 1

Показатели	Психоэмоциональное состояние обследованных пациентов					
	Группы					
	1а (n=45)	1б (n=35)	2а (n=40)	2б (n=37)	3а (n=39)	3б (n=34)
Средний балл по шкале реактивной тревожности Спилбергера–Ханина	20±1,8	20±1,1	39±2,1*	38±1,4*	49±1,7*	50±1,9*
Уровень реактивной тревожности	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный	Высокий	Высокий
Средний балл по шкале личностной тревожности Спилбергера–Ханина	28±0,9	24±1,2	26±0,6	29±0,9	33±1,5	35±1,3
Уровень личностной тревожности	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Умеренный	Умеренный

* Отличие достоверно по сравнению с показателями 1а группы ($p < 0,05$) (тест Манна–Уитни).

У обследованных пациентов не получено достоверных отличий по уровню личностной тревожности. В группу 1а вошли пациенты с низкой реактивной тревожностью и низкой личностной тревожностью (по шкале Спилбергера–Ханина), которые не занимались силовыми видами спорта в активной форме. Эта группа была принята за контрольную. В 1б группе не получено достоверных различий по психоэмоциональному состоянию по сравнению с контрольной группой. Средний балл по шкале реактивной тревожности Спилбергера–Ханина во 2а и 2б группах соответствовал умеренной реактивной тревожности и достоверно отличался от показателей 1а группы ($p < 0,05$) (тест Манна–Уитни)). Средний балл по шкале личностной тревожности Спилбергера–Ханина в 1б, 2а и 2б группах соответствовал низкой личностной тревожности. Средний балл по шкале реактивной тревожности Спилбергера–Ханина в 3а группе составил 49±1,7, в 3б группе – 50±1,9, что соответствовало высокой реактивной тревожности и достоверно отличалось от показателей 1а группы ($p < 0,05$) (тест

Манна–Уитни)). Средний балл по шкале личностной тревожности Спилбергера–Ханина в 3а и 3б группах соответствовал умеренной личностной тревожности и превышал показатели личностной тревожности пациентов контрольной группы, однако достоверных отличий не было выявлено. Данные 3а и 3б групп были сопоставимы между собой, что свидетельствовало о наличии психоэмоционального напряжения у данных пациентов.

В табл. 2 представлены жалобы, полученные при оценке анамнеза обследованных пациентов. По результатам анализа жалоб обследованных выявлено, что 32,4% пациентов 3б группы имели жалобы на кратковременную боль от температурных раздражителей, 35,3% – на боль во время еды, 26,5% – на боль от механических раздражителей, что достоверно отличается от показателей 1а группы ($p < 0,05$). В других группах достоверных отличий по жалобам пациентов не было выявлено. В табл. 3 представлены результаты стоматологических индексов у лиц обследуемых групп.

Таблица 2

Ведущие симптомы при распросе пациентов

Жалобы	Группы					
	1а (n=45)	1б (n=35)	2а (n=40)	2б (n=37)	3а (n=39)	3б (n=34)
Неприятный запах изо рта	6	4	6	5	5	3
Боль во время еды	3	5	3	5	5	12*
Боль от температурных раздражителей	4	6	3	6	4	11*
Боль от механических раздражителей	2	5	4	5	5	9*
Наличие налета на зубах	4	3	6	6	6	3
Кровоточивость десен	7	2	5	1	5	4
Эстетическая неудовлетворенность	2	3	2	4	4	5
Хруст или «щелканье» при открывании рта	2	3	2	4	3	6

*Отличие достоверно по сравнению с показателями 1а группы ($p<0,05$).

Таблица 3

Стоматологические индексы у обследованных пациентов

Стоматологические индексы	Группы					
	1а (n=45)	1б (n=35)	2а (n=40)	2б (n=37)	3а (n=39)	3б (n=34)
КПУ	5,8±0,5	5,0±0,7	6,7±0,5	9,8±1,0*	10,1±0,9*	15,5±0,8*
РМА	22±1,9	20±1,2	24±1,3	21±1,1	27±1,7	20±1,6
КПИ	1,5±0,3	1,3±0,5	1,6±0,2	1,2±0,2	1,8±0,3	1,3±0,2
ОНИ-s	2,2±0,2	2,1±0,3	2,3±0,3	2,2±0,2	2,5±0,4	2,2±0,3

* Отличие достоверно по сравнению с показателями 1а группы ($p<0,05$).

При интерпретации стоматологических индексов достоверных различий у пациентов по индексам РМА, КПИ, ОНИ-s получено не было. Пациенты, входившие в 3б группу, имели среднее значение индекса КПУ 15,5±0,8 против 5,8±0,5 у пациентов контрольной группы. По индексу КПУ у пациентов 2б, 3а и 3б групп от-

личие достоверно по сравнению с показателями 1а группы ($p<0,05$). При анализе индекса КПУ у пациентов 2б и 3б групп преобладал компонент «П», у пациентов 3а группы компонент «К».

В табл. 4 представлены данные о распространенности некариозных поражений твердых тканей зубов у обследованных пациентов.

Таблица 4

Некариозные поражения твердых тканей зубов у обследуемых пациентов

Некариозные поражения твердых тканей зубов	Группы					
	1а (n=45)	1б (n=35)	2а (n=40)	2б (n=37)	3а (n=39)	3б (n=34)
Повышенное стирание зубов	2	5	3	8*	5	12*
Чувствительный дентин	3	5	3	10*	4	14*
Клиновидный дефект	2	6	2	5	9*	11*
Скол эмали	2	6	3	11*	4	15*

* Отличие достоверно по сравнению с показателями 1а группы ($p<0,05$).

При анализе данных о распространенности некариозных поражений твердых тканей зубов у пациентов 3б группы в 35,3% случаев были выявлены повышенное стирание зубов, в 41,2% – чувствительный дентин, в 32,3% – клиновидные дефекты, в 44,1% – сколы эмали зубов, отличие достоверно по сравнению с показателями 1а группы ($p<0,05$). У пациентов 3а группы получено достоверное отличие от группы контроля по распространенности клиновидного дефекта ($p<0,05$). По изученным показателям в других группах не было получено достоверных отличий от показателей контрольной группы.

Выводы

По результатам исследования повышенная тревожность выявлена у 32,1% обследованных лиц, занимающихся силовыми видами спорта в активной форме. По результатам сто-

матологического обследования у пациентов с высокой реактивной и умеренной личностной тревожностью, занимающихся силовыми видами спорта в активной форме, выявлена достоверно более высокая распространенность кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов. У этой группы обследуемых в 35,3% случаев отмечались: повышенная стираемость зубов, в 41,2% – чувствительный дентин, в 32,3% – клиновидные дефекты, в 44,1% – сколы эмали зубов. Отличие достоверно по сравнению с показателями контрольной группы ($p<0,05$). Пациенты, занимающиеся силовыми видами спорта в активной форме и находящиеся в состоянии психоэмоционального напряжения, имели среднее значение индекса КПУ 15,5±0,8 против 5,8±0,5 у пациентов контрольной группы (отличие достоверно ($p<0,05$), тест Манна–Уитни).

Сведения об авторах статьи:

Башарова Ольга Вячеславовна – аспирант кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Насибуллина Эмилия Флоридовна – аспирант кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Кабирова Миляуша Фаузиевна – д.м.н., профессор кафедры терапевтической стоматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Кузнецова Надежда Сергеевна – врач-стоматолог ООО «АГ Фабер Дентаплант». Адрес: 450096, г. Уфа, ул. Энтузиастов, 6А. E-mail: nadi12588@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирханян М.А. Влияние профессиональных физических и эмоциональных нагрузок на окклюзионно-артикуляционные параметры зубочелюстной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / М.А. Амирханян. – М., 2015. – С. 26.
2. Гаврилова, Е.А. Ремоделирование сердца спортсмена в зависимости от направленности тренировочного процесса / Е.А. Гаврилова, Г.М. Загородный // Прикладная спортивная наука. – 2019. – № 1 (9). – С. 48-57.
3. Сафаралиев, Ф.Р. Повышение уровня стоматологического здоровья профессиональных спортсменов, занимающихся силовыми видами спорта / Ф.Р. Сафаралиев, А.М. Сафаров, Ф. Ю. Мамедов // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 2. – С. 189-194.
4. Спарнюк, Е. В. Физическая культура и психологическое равновесие / Е. В. Спарнюк, В.С Бровкина // Современные проблемы формирования здорового образа жизни у студенческой молодежи: материалы Международной научно-практической интернет-конференции (Минск, 16–17 мая 2018 г.). – Минск, 2018. – С. 241-245.
5. Уровень тревожности и некоторые показатели гемодинамики у стоматологических больных / И. В. Старикова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – №2. – С. 150.
6. Хомская Е.Д. Нейропсихология. – СПб: Питер, 2018. – 496 с.

REFERENCES

1. Amirhanyan M.A. Vliyanie professional'nyh fizicheskikh i emocional'nyh nagruzok na okklyuzionno-artikulyacionnye parametry zubochelestnoy sistemy: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.14 / M.A. Amirhanyan. – Moskva, 2015. – S. 26. (In Russ.).
2. Gavrilova, E.A. Remodelirovanie serdca sportsmena v zavisimosti ot napravlennosti trenirovochnogo processa / E.A. Gavrilova, G.M. Zagorodnyj // Prikladnaya sportivnaya nauka. – 2019. – № 1 (9). – S. 48-57. (In Russ.).
3. Safaraliev, F.R. Povyshenie urovnya stomatologicheskogo zdorov'ya professional'nyh sportsmenov, zanimayushchihsya silovymi vidami sporta / F.R. Safaraliev, A.M. Safarov, F.YU. Mamedov // Kazanskiy medicinskiy zhurnal. – 2017. – T. 98. – № 2. – S. 189-194. (In Russ.).
4. Sparnyuk, E.V. Fizicheskaya kul'tura i psihologicheskoe ravnovesie / E.V. Sparnyuk, V.S Brovkina // Sovremennye problemy formirovaniya zdorovogo obraza zhizni u studencheskoy molodezhi: materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy internet-konferencii (Minsk, 16–17 maya 2018 g.). – Minsk, 2018. – S: 241-245. (In Russ.).
5. Uroven' trevozhnosti i nekotorye pokazateli gemodinamiki u stomatologicheskikh bol'nyh / I.V. Starikova [i dr.] // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – 2019. – № 2. – s. 150. (In Russ.).
6. Homskaya, E.D. Neipsihologiya / E.D. Homskaya. – SPb: Piter, 2018. – 496 s. (In Russ.).

УДК 616.124.2

© Коллектив авторов, 2019

И.С. Чистяков¹, А.П. Медведев², Ю.А. Соболев¹,
В.Е. Орлов¹, С.В. Бабокина³, Н.А. Трофимов^{2,4,5,6}

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОБСТРУКЦИИ ОТТОКА ИЗ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА

¹ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница»

Минздрава Нижегородской области, г. Н. Новгород

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, г. Нижний Новгород

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

⁴ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей»

Минздрава Чувашской Республики, г. Чебоксары

⁵ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования»

Минздрава России, г. Чебоксары

⁶БУ ЧР «Республиканский кардиологический диспансер»

Минздрава России, г. Чебоксары

Коарктация аорты, стеноз аортального клапана, надклапанный стеноз аорты и стеноз выводного отдела левого желудочка (ЛЖ) относятся к порокам сердца, создающим повышенную постнагрузку на левый желудочек. Лечение таких пороков – хирургическое.

Цель работы: оценить результаты хирургического лечения пациентов с комбинированной обструкцией путей оттока из ЛЖ и оптимизировать тактику лечения данной патологии.

Материал и методы. С 2012 по 2018 гг. прооперировано 9 детей с многоуровневыми стенозами путей оттока из ЛЖ в возрасте от 3 дней до 2,5 года. В 4 случаях диагностирована коарктация аорты с субаортальным стенозом, в 4 случаях – коарктация аорты с клапанным стенозом аорты, у одного ребенка диагностирован клапанный и надклапанный стенозы аорты. Пациентам проводили этапную коррекцию пороков согласно их гемодинамической значимости.

Результаты. В 8 случаях первичное устранение ведущего гемодинамически значимого стеноза привело к снижению градиента систолического давления (ГСД) на этом уровне. У пациентов, которым устранение дистального сужения выполняли без коррекции проксимального, ГСД на проксимальном уровне достоверно увеличился с 28,8 до 35 мм рт.ст. Отмечен летальный исход у новорожденного пациента которому резекцию коарктации аорты и пластику дуги дополнили закрытием подаортального дефекта межжелудочковой перегородки.

Выводы. 1. Оценка гемодинамической значимости стеноза на проксимальном уровне при многоуровневой обструкции путей оттока из ЛЖ не может производиться путём простой суммации ГСД на проксимальном и дистальном уровнях.

2. ГСД на проксимальном уровне стеноза, равный ≥ 30 мм рт.ст., мы считаем гемодинамически значимым и требующим одномоментной коррекции.

3. Интраоперационное применение чреспищеводного ЭхоКГ может быть полезным для оценки тяжести проксимальной обструкции.

4. При сомнении в гемодинамической незначимости проксимального сужения хирургическое вмешательство по поводу коарктации аорты следует выполнять из срединного стернотомного доступа.

Ключевые слова: обструкция, субаортальный стеноз, аортальный стеноз, надклапанный стеноз, коарктация аорты, градиент давления.

I.S. Chistyakov, A.P. Medvedev, Yu.A. Sobolev,
V.E. Orlov, S.V. Babokina, N.A. Trofimov

SURGICAL TREATMENT OF LEFT VENTRICULAR OUTFLOW OBSTRUCTION

The group of defects that create increased load on the left ventricle includes stenosis of the left ventricle (LV), valvular and supra-ventricular aortic stenosis, coarctation of the aorta. Such defects require surgical treatment.

Objective is to evaluate the results of surgical treatment of patients with combined obstruction of outflow ways from LV and to optimize the tactics of treatment.

Material and methods. From 2012 to 2018 we operated 9 children with multilevel stenosis of the outflow pathways of the left ventricle in age from 3 days to 2.5 years old. In 4 cases coarctation of the aorta with subaortic stenosis was diagnosed, in 4 cases – coarctation of the aorta with valvular aortic stenosis, in one child – valvular and supra-ventricular aortic stenosis. Patients underwent stage-by-stage correction of defects according to their hemodynamic significance.

Results. In 8 cases, the primary elimination of the leading hemodynamically significant stenosis led to a decrease in pressure gradient at this level. In patients who underwent removal of distal narrowing without proximal correction, pressure gradient at the proximal level significantly increased from 28.8 to 35 mm Hg. There was one fatal outcome in the newborn after resection of aortic coarctation with plasty of aortic arch and closure of ventricular septal defect.

Summary. 1. Assessment of hemodynamic significance of stenosis at the proximal level with multilevel obstruction of the ways of outflow from LV cannot be made by simple summation of pressure gradient at the proximal and distal levels. 2. We consider pressure gradient at the proximal level of the stenosis ≥ 30 mm Hg to be hemodynamically significant and requiring simultaneous correction. 3. The use of intraoperative EchoCG may be useful to assess the severity of the proximal obstruction. 4. Surgical intervention for coarctation of the aorta should be performed from the median sternotomy access in case of doubtful hemodynamic insignificance of proximal stenosis.

Key words: obstruction, subaortic stenosis, aortic stenosis, supra-ventricular stenosis, coarctation of the aorta, pressure gradient.

Болезни сердца и сосудов приводят к значимо большему проценту смертности, чем другие заболевания. Это заставляет исследователей разрабатывать новые методы обследования и лечения [1-6]. Пороки сердца являются одной из патологий, приводящих к сердечной недостаточности и смерти. К порокам, создающим повышенную постнагрузку на левый желудочек, относят стеноз выводного отдела левого желудочка (ЛЖ), клапанный и надклапанный стенозы аорты и коарктацию аорты.

Для оценки тяжести обструкции применяют классификацию, основанную на измерении градиента систолического давления (ГСД) между ЛЖ и аортой. При умеренном стенозе ГСД не превышает 50 мм рт.ст., при выраженном стенозе ГСД равен 50-80 мм рт.ст., при резком стенозе ГСД достигает 80–100 мм рт.ст., при критическом – превышает 100 мм рт.ст. Показанием для коррекции порока традиционно считают ГСД ≥ 50 мм рт. ст. Дополнительными показаниями для хирургического устранения порока служат одышка при физической нагрузке, снижение фракции выброса (ФВ) и дилатация ЛЖ [7-11].

Однако клинические признаки и показатели инструментальных методов обследования левожелудочковой недостаточности являются поздними факторами гемодинамической значимости порока, которые могут сопровождаться нарушениями ритма и увеличе-

нием легочной гипертензии [12-21]. При многоуровневом препятствии оттока из ЛЖ сужение на дистальном уровне создает повышенное давление на участке, расположенном между проксимальным и дистальным сужением, снижающее ГСД на проксимально расположенном участке обструкции. Поэтому этот показатель не может объективно отражать тяжесть порока. Кроме того, ГСД у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ также будет снижен, что может привести к недооценке гемодинамической значимости стеноза. В этом случае позднее вмешательство будет сопровождаться повышенным риском и худшим отдалённым результатом [22].

Сложность оценки тяжести обструкции путей оттока из ЛЖ и риск упустить время вмешательства породили более радикальный подход к устранению обструкции путей оттока из левых отделов сердца, требующий ранней коррекции при ГСД 20-30 мм рт. ст. и отсутствия проявлений дисфункции ЛЖ [8-10]. Также известно, что устранение аортальных стенозов в старшем детском возрасте сопровождается лучшими отдалёнными результатами с меньшим риском рестеноза и повторной операции [22,26].

Такое различие в подходах создаёт необходимость выработки чётких критериев гемодинамической значимости комбинированной обструкции путей оттока из ЛЖ на

разных уровнях, что позволит не упустить оптимальное время операции, с одной стороны, и не прибегнуть к необоснованному вмешательству – с другой.

Цель работы: оценить результаты хирургического лечения пациентов с комбинированной обструкцией путей оттока из ЛЖ и оптимизировать тактику лечения данной патологии.

Материал и методы

С 2012 по 2018 гг. оперировано 9 детей с многоуровневыми стенозами путей оттока из ЛЖ в возрасте от 3 дней до 2,5 года. Нарушений сократимости ЛЖ не было отмечено ни в одном случае, ФВ составила $70,2 \pm 8,9\%$. Однако у 4 новорожденных пациентов отмечалась одышка в покое, потребовавшая ИВЛ, у 5 пациентов была одышка при кормлении, в двух случаях отмечалось выраженное отставание в физическом развитии. Нозологическая структура пациентов представлена в таблице.

Таблица

Распределение больных по нозологиям

Нозологии	Количество больных
Коарктация аорты + субаортальный стеноз	4
Коарктация аорты + стеноз аортального клапана	4
Стеноз аортального клапана + надклапанный стеноз аорты	1

У 4 пациентов коарктация аорты сопровождалась гемодинамически значимой гипоплазией дуги. Пациентам проводили этапную коррекцию пороков согласно их гемодинамической значимости.

В 8 случаях ведущей патологией была коарктация аорты. В двух случаях хирургическому вмешательству предшествовали попытки баллонной дилатации коарктации аорты, которые не привели к значимому снижению ГСД на уровне перешейка аорты и потребовали дальнейшей хирургической коррекции порока. Во всех 8 случаях в качестве первого этапа хирургического лечения выполняли резекцию коарктации аорты, которая у 4-х детей была дополнена пластикой дуги. У 2-х пациентов резекцию коарктации проводили одновременно с открытой комиссуротомией аортального клапана (АК), исходный ГСД, на котором по данным ЭхоКГ составлял 42 и 54 мм рт.ст.

В одном случае у новорожденного ребенка резекция коарктации с пластикой дуги аорты была дополнена пластикой сопутствующего подаортального дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП) (структурный субаортальный стеноз).

У пациента с клапанным и надклапанным стенозами аорты выполняли комиссуротомию АК, поскольку надклапанный стеноз оценили как гемодинамически не значимый.

Результаты и обсуждение

В 8 случаях первичное устранение ведущего гемодинамически значимого стеноза привело к снижению ГСД на этом уровне. ГСД на уровне грудной аорты снизился с $51,1 \pm 19,6$ до $16,4 \pm 5,1$ мм рт.ст. В двух случаях при одновременном выполнении пластики стеноза проксимального уровня ГСД на этом уровне также снизился с 54 и 42 мм рт.ст. до 30 и 25 мм рт.ст. соответственно. У пациентов, которым устранение дистального сужения выполняли без коррекции проксимального, ГСД на проксимальном уровне достоверно увеличился с $28,8 \pm 18,8$ до $35,0 \pm 9,4$ мм рт.ст. В одном случае ГСД при сужении проксимального уровня (выводной отдел левого желудочка) превысил 50 мм рт.ст., что потребовало дальнейшей хирургической коррекции.

Отмечен летальный исход у новорожденного пациента, которому резекцию коарктации аорты и пластику дуги дополнили закрытием подаортального ДМЖП. Пластика ДМЖП заплатой привела к дополнительной дислокации конусной перегородки в выводной отдел ЛЖ, что усугубило подклапанный стеноз. Несмотря на восстановление сердечной деятельности во время операции, такое анатомическое изменение создало тяжёлую обструкцию, которая спровоцировала развитие острой сердечной недостаточности и привела к летальному исходу в течение 48 часов после операции. На фоне сниженного сердечного выброса ГСД в 31 мм рт.ст. на выводном отделе ЛЖ мы не смогли своевременно оценить тяжесть обструкции и устранить её.

Отдалённые результаты в течение 1-5 лет оценены у 7 пациентов. Повторное хирургическое вмешательство за время наблюдения потребовалось 5 пациентам. У трёх пациентов через 6-8 месяцев после резекции коарктации аорты выполнена коррекция субаортального стеноза: в двух случаях резецирована субаортальная мембрана, в одном случае выполнена модифицированная операция Konno. У одного ребёнка через 1 год 2 месяца после резекции коарктации аорты потребовалась открытая аортальная комиссуротомия в связи с прогрессированием обструкции. Одному ребенку после одномоментной коррекции клапанного стеноза и коарктации аорты выполнили пластику восходящей аорты по Doty спустя 1 год 4 месяца после первичной операции.

Состояние 7 пациентов отнесено к II ФК по Ross. Они имеют умеренные ограничения физической нагрузки и социально адаптированы. У пациента 5 лет после ранее выполненных операций по поводу стеноза АК, коаркта-

ции аорты и надклапанного стеноза аорты отмечаются присоединение стенозирования митрального клапана и развитие супрасистемной лёгочной гипертензии смешанного генеза, по поводу которой выполнен разгрузочный модифицированный анастомоз Поттса.

Несмотря на то, что нами получены хорошие госпитальные результаты лечения многоуровневых стенозов путей оттока из левого желудочка, повторное вмешательство в течение 6–16 месяцев потребовалось в 62,5% случаев, что требует пересмотра распространённого в настоящее время рутинного подхода к хирургической тактике. Исходя из приведённого опыта, необходимо признать, что ГСД на уровне проксимальной обструкции не отражает её тяжести в полной мере. Во всех приведённых случаях после устранения дистального участка обструкции отмечали увеличение ГСД на проксимально расположенном участке на 7–20 мм рт.ст. Исходное значение этого показателя ≥ 30 мм рт.ст. следует считать гемодинамически значимым и расценивать как показание к коррекции.

Градиент систолического давления на уровне проксимального сужения после устранения дистальной обструкции увеличился в среднем на 6,2 мм рт.ст., а на уровне дистальной обструкции снизился на 34,6 мм рт.ст. Это говорит об отсутствии прямой корреляционной зависимости между этими показателями и не позволяет прогнозировать результирующий ГСД на проксимальном уровне обструкции путём простого сложения исходных градиентов на разных уровнях.

Для динамической оценки изменения ГСД на обструкции проксимального уровня полезным может быть интраоперационное проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ). После коррекции дистального стеноза ЧПЭхоКГ поможет оценить истинную гемодинамическую значимость сужения на проксимальном уровне и принять решение

о необходимости его коррекции. Резекцию коарктации аорты при многоуровневых стенозах предпочтительно выполнять из срединного sternотомного доступа, так как в случае необходимости он позволит подключить аппарат искусственного кровообращения и устранить сужение на уровне выводного отдела ЛЖ, аортального клапана и/или восходящей аорты.

Несмотря на имеющиеся в литературе указания на безопасность пластики ДМЖП у пациентов с дислокацией конусной перегородки ЛЖ, наш негативный опыт позволяет рекомендовать обязательную ревизию этого отдела бужом возрастного размера после закрытия дефекта и при технической возможности проведение ЧПЭхоКГ в операционной для переоценки значимости этого сужения сразу после первичной коррекции.

Выводы

1. Оценка гемодинамической значимости стеноза на проксимальном уровне при многоуровневой обструкции путей оттока из ЛЖ является сложной задачей и не может производиться путём простой суммации ГСД на проксимальном и дистальном уровнях.

2. При наличии гемодинамически значимого дистального стеноза, требующего хирургической коррекции, ГСД на проксимальном уровне ≥ 30 мм рт.ст. мы считаем гемодинамически значимым и требующим одномоментной коррекции.

3. Интраоперационное применение ЧПЭхоКГ после устранения обструкции на дистальном уровне может быть полезным для оценки тяжести проксимальной обструкции.

4. При сомнении в гемодинамической незначимости проксимального сужения хирургическое вмешательство по поводу коарктации аорты следует выполнять из срединного sternотомного доступа, который позволит подключить искусственное кровообращение и устранить оба стеноза одномоментно.

Сведения об авторах статьи:

Чистяков Илья Сергеевич – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» Минздрава Нижегородской области. Адрес: 603950, г. Н. Новгород, ул. Ванеева, 209. E-mail: chist1985@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1364-019X.

Медведев Александр Павлович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 603950, г. Н. Новгород, ул. Ванеева, 209. E-mail: mail@skkbnn.ru. ORCID: 0000-0003-1757-5962.

Соболев Юрий Алексеевич – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» Минздрава Нижегородской области. Адрес: 603950, г. Н. Новгород, ул. Ванеева, 209. E-mail: doctor_sobolev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-8872-2459.

Орлов Виталий Евгеньевич – врач сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница» Минздрава Нижегородской области. Адрес: 603950, г. Н. Новгород, ул. Ванеева, 209. E-mail: skkbnn@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8556-3555.

Бабкина Софья Вадимовна – студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 127994, г. Москва, Рахмановский пер, 3. E-mail: babokina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5388-3319.

Трофимов Николай Александрович – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург БУ Чувашской Республики «Республиканский кардиологический диспансер» Минздрава ЧР. Адрес: 428020, г. Чебоксары, ул. Федора Гладкова, 29 А. Тел.: 8(8352)56-10-03. E-mail: nikolai.trofimov@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1975-5521.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедов, Ш.Д. Клинический опыт применения аутологичных моноклеарных клеток костного мозга в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и дилатационной кардиомиопатией / Ш.Д. Ахмедов, В.Е. Бабокин, В.В. Рябов // Кардиология. – 2006. – Т. 46, № 7. – С. 10-14.
2. Бабокин, В.Е. Радиочастотные метки в хирургическом лечении больных с постинфарктной аневризмой левого желудочка и желудочковыми тахикардиями / В.Е. Бабокин [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2011. – №5. – С.23-28.
3. Бабунашвили, А.М. Эффективность применения стентов, покрытых сиролимусом, при лечении диффузных (длинных и очень длинных) атеросклеротических поражений коронарных артерий / А.М. Бабунашвили [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т.22(8). – С.42-50.
4. Суслова Т.Е., Рябов В.В., Ахмедов Ш.Д. [и др.]. Способ выделения моноклеарных клеток костного мозга человека. Патент на изобретение RUS 2292895 10.02.2007.
5. Afanasiev S.A. Effect of model biological media of stability of complex of silver nanoparticles applied onto silicon nitride substrate. Bulletin of Experimental / S.A. Afanasiev [et al.] // Biology and Medicine. 2010;150(1):160-164.
6. Babokin V.E. Reply to the editor / V.E. Babokin, R. Batalov // Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2013. – V.145(3). – P:892-893.
7. Lofland G.K. Critical aortic stenosis in the neonate: a multiinstitutional study of management, outcomes, and risk factors / G.K. Lofland, B.W. McGrindle, W.G. Williams // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 121. – P.10-25.
8. Hanley F.L. Discussion of: Lofland G.K., McGrindle B.W., Williams W.G. [et al.] Critical aortic stenosis in the neonate: a multiinstitutional study of management, outcomes, and risk factors / F.L. Hanley // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 121. – P.25-26.
9. Кудашева, Н.А. Хирургическая тактика при пороках врожденного двухстворчатого аортального клапана: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.А. Кудашева. – М., 2003. – 23 с.
10. Мартаков, М.А. Модифицированная методика коррекции дискретных и диффузных субаортальных стенозов / М.А. Мартаков, Е.М. Зайнетдинов, В.П. Пронина, В.Е. Бабокин // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2017. – Т.6, № 1. – С.64-66.
11. Попов, М.А. Феномен роли коллагена IV типа и матриксной металлопротеиназы 9 типа в ремоделировании миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца / М.А. Попов, Д.В. Шумаков, Д.И. Зыбин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 8. – С. 83-87.
12. Babokin V. Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence after the Maze IV Procedure / V. Babokin, N. Trofimov // The Annals of Thoracic Surgery. – 2019. – (19)3. -P:1478 <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.08.087>.
13. Трофимов, Н.А. Эффективность оперативного лечения митральной недостаточности, с фибрилляцией предсердий неишемической этиологии / Н.А. Трофимов, А.П. Медведев, В.Е. Бабокин // Медицинский альманах. – 2014. – №5(35). – С.165-169.
14. Трофимов, Н.А. Хирургическое лечение сложных нарушений ритма у пациентов с митральной недостаточностью неишемической этиологии / Н.А. Трофимов, А.П. Медведев, В.Е. Бабокин // Альманах клинической медицины. – 2015. – №38. – С. 64-72.
15. Бабокин, В.Е. Результаты модифицированной левожелудочковой реконструкции с оценкой геометрических показателей у больных с постинфарктной аневризмой сердца / В.Е. Бабокин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2017. – 22(8). – С.19-23.
16. Лишманов, Ю.Б. Сравнительная характеристика выявления гибернированного миокарда методами перфузионной и метаболической синтиграфии / Ю.Б. Лишманов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т.18, №2. – С. 59-63.
17. Maximova A.S., Babokin V.E., Bukhovets I.L., Bobrikova Y.E., Rogovskaya Y.V., Lukyanenok P.I., Ussov W.Y. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis syndrome types and prediction of dissection / A.S.Maximova [et al.] // J Cardiovasc Magn Reson. – 2015. – 17(1). – P:256.
18. Бабокин, В.Е. Морфология электрофизиологических нарушений миокарда при постинфарктной аневризме и желудочковой тахикардии / В.Е. Бабокин, Ю.В. Роговская, В.М. Шипулин, Р.Е. Баталов, С.В. Попов // Российский кардиологический журнал. – 2015. – № 11 (127). – С. 18-22.
19. Mochula O., Shelkownikova T., Ussov W.Y., Babokin V.E., Popov S. Use of contrast-enhanced MRI of the heart in detection of risk of supraventricular tachyarrhythmias in patients with recent myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson. – 2015;17(Suppl 1):P255.
20. Бабокин, В.Е. Взаимосвязь перфузионных и электрофизиологических изменений у больных ишемической болезнью сердца с аневризмой левого желудочка / В.Е. Бабокин, В.М. Шипулин, С.М. Минин, Р.Е. Баталов [и др.] // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 11-15.
21. Богунецкий, А.А. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением: прогностическая роль в определении аритмогенного очага / А.А. Богунецкий, В.Ю. Усов, В.Е. Бабокин // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т.13(1). – С. 98-102.
22. Джонас, Р.А. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 736 с.
23. Lopes R., Lourenco P., Goncalves A., Cruz C., Maciel M.J. The natural history of congenital subaortic stenosis. // Congenit. Heart Dis. 2011; 6: 417-423.
24. Coleman D.M., Smallhorn J.E., McCrindle B.W. [et al.] Post-operative follow-up of fibromuscular subaortic stenosis // J. Am. Coll. Cardiol. 1994. Vol. 24. P. 1558-1564.
25. Lupinetti F.M., Pridjian A.K., Callow L.B. [et al.] Optimum treatment of discrete subaortic stenosis. Ann. Thorac. Surg. 1992. Vol. 54. P. 467-471.
26. Базылев, В.В. Результаты хирургических вмешательств по поводу врожденного субаортального стеноза у детей различных возрастных групп / В.В. Базылев, Д.А. Бофанов, И.Е. Черногровов [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2018. – Т. 15, №2. – С. 92-99.

REFERENCES

1. Ahmedov, SH.D. Klinicheskij opyt primeneniya autologichnyh mononuklearnnyh kletok kostnogo mozga v lechenii pacientov s ishemicheskoy bolezn'yu serdca i dilatacionnoj kardiomiopatiej / SH.D. Ahmedov, V.E. Babokin, V.V. Ryabov // Kardiologiya. – 2006. – Т. 46, № 7. – С. 10-14. (In Russ.).
2. Babokin, V.E. Radiochastotnye metki v hirurgicheskom lechenii bol'nyh s postinfarktnoj anevrizmoy levogo zheludochka i zheludochkovymi tahikardiyami / V.E. Babokin [i dr.] // Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. – 2011. – №5. – С.23-28. (In Russ.).
3. Babunashvili, A.M. Effektivnost' primeneniya stentov, pokrytyh sirolimusom, pri lechenii diffuznyh (dlinnyh i ochen' dlinnyh) ateroskleroticheskijh porazhenij koronarnykh arterij / A.M. Babunashvili [i dr.] // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2017. – Т.22(8). – С.42-50. (In Russ.).
4. Suslova T.E., Ryabov V.V., Ahmedov SH.D. [i dr.]. Sposob vydeleniya mononuklearnnyh kletok kostnogo mozga cheloveka. Patent na izobretenie RUS 2292895 10.02.2007. (In Russ.).
5. Afanasiev S.A., Tsapko L.P., Babokin V.E., Kurzina I.A., Chuhlomina L.N. Effect of model biological media of stability of complex of silver nanoparticles applied onto silicon nitride substrate. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010;150(1):160-164.
6. Babokin V.E., Batalov R. Reply to the editor. Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2013;145(3):892-893. (In Russ.).
7. Lofland G.K. Critical aortic stenosis in the neonate: a multiinstitutional study of management, outcomes, and risk factors / G.K. Lofland, B.W. McGrindle, W.G. Williams J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 121. – P. 10-25.
8. Hanley F.L. Discussion of: Lofland G.K., McGrindle B.W., Williams W.G. [et al.] Critical aortic stenosis in the neonate: a multiinstitutional study of management, outcomes, and risk factors / F.L. Hanley // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 121. – P. 25-26.
9. Kudasheva, N.A. Hirurgicheskaya taktika pri porokah vrozhdyonnogo dvuhstvorchatogo aortal'nogo klapana: avtoref. dis. ... kand. med. nauk / N.A. Kudasheva. – М., 2003. – 23 s. (In Russ.).

10. Martakov, M.A. Modificirovannaya metodika korektsii diskretnykh i diffuznykh subaortal'nykh stenozov/ M.A. Martakov, E.M. Zajnetdinov, V.P. Pronina, V.E. Babokin// ZHurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'. – 2017. – Т.6, № 1. – S.64-66. (In Russ.).
11. Popov, M.A. Fenomen roli kollagena IV tipa i matriksnoj metalloproteinazy 9 tipa v remodelirovanii miokarda levogo zheludochka pri ishemicheskoy bolezni serdca / M.A. Popov, D.V. SHumakov, D.I. Zybin [i dr.] //Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. –2019. – Т. 24, № 8. – S. 83-87. (In Russ.).
12. Babokin V., Trofimov N. Prevention of Atrial Fibrillation Recurrence after the Maze IV Procedure / The Annals of Thoracic Surgery, S0003-4975(19)31478-X / DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.08.087>. (In Russ.).
13. Trofimov, N.A. Effektivnost' operativnogo lecheniya mitral'noj nedostatochnosti, s fibrillyaciej predserdij neishemicheskoy etiologii/ N.A. Trofimov, A.P. Medvedev, V.E. Babokin// Medicinskij al'manah. –2014. – №5(35). – S.165-169. (In Russ.).
14. Trofimov, N.A. Hirurgicheskoe lechenie slozhnykh narushenij ritma u pacientov s mitral'noj nedostatochnost'yu neishemicheskoy etiologii / N.A. Trofimov, A.P. Medvedev, V.E. Babokin //Al'manah klinicheskoy mediciny. – 2015. – №38. – S. 64-72. (In Russ.).
15. Babokin, V.E. Rezul'taty modifitsirovannoj levozheludochkovoj rekonstrukcii s ocenкой geometricheskikh pokazatelej u bol'nykh s postinfarktnoj anevrizmoy serdca/V.E. Babokin [i dr.]// Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2017. – 22(8). – С.19-23. (In Russ.).
16. Lishmanov, YU.B. Sravnitel'naya harakteristika vyavleniya gibernirovannogo miokarda metodami perfuzionnoj i metabolicheskoy scintrigrafij / YU.B. Lishmanov [i dr.] //Angiologiya i sosudistaya hirurgiya. – 2012. – Т.18, №2. – S. 59-63. (In Russ.).
17. Maximova A.S., Babokin V.E., Bukhovets I.L., Bobrikova Y.E., Rogovskaya Y.V., Lukyanenok P.I., Ussov W.Y. Contrast-enhanced MRI of aortal atherosclerosis syndrome types and prediction of dissection. J Cardiovasc Magn Reson. 2015. 17(1):256.
18. Babokin, V.E. Morfologiya elektrofiziologicheskikh narushenij miokarda pri postinfarktnoj anevrizme i zheludochkovoj tahikardii / V.E. Babokin, YU.V. Rogovskaya, V.M. SHipulin, R.E. Batalov, S.V. Popov// Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. – 2015. – № 11 (127). – S. 18-22. (In Russ.).
19. Mochula O., Shelkovnikova T., Ussov W.Y., Babokin V.E., Popov S. Use of contrast-enhanced MRI of the heart in detection of risk of supraventricular tachyarrhythmias in patients with recent myocardial infarction. J Cardiovasc Magn Reson. 2015;17(1):255.
20. Babokin, V.E. Vzaimosvyaz' perfuzionnykh i elektrofiziologicheskikh izmenenij u bol'nykh ishemicheskoy bolezni serdca s anevrizmoy levogo zheludochka /V.E. Babokin, V.M. SHipulin, S.M. Minin, R.E. Batalov [i dr.]// Kardiologiya. – 2016. – Т. 56, № 4. – S. 11-15. (In Russ.).
21. Bogunec'kij, A.A. Magnitno-rezonansnaya tomografiya serdca s kontrastnym usileniem: prognosticheskaya rol' v opredelenii aritmogenogo ochaga / A.A. Bogunec'kij, V.YU. Usov, V.E. Babokin// Byulleten' sibirskoy mediciny. – 2014. – Т.13(1). – S. 98-102. (In Russ.).
22. Dzhonas, R.A. Hirurgicheskoe lechenie vrozhdennykh porokov serdca. – M.: GEOTAR-Media, 2017. – 736 s. (In Russ.).
23. Lopes R., Lourenco P., Goncalves A., Cruz C., Maciel M.J. The natural history of congenital subaortic stenosis. // Congenit. Heart Dis. 2011; 6; 417-423.
24. Coleman D.M., Smallhorn J.E., McCrindle B.W. [et al.] Post-operative follow-up of fibromuscular subaortic stenosis // J. Am. Coll. Cardiol. 1994. Vol. 24. P. 1558-1564.
25. Lupinetti F.M., Pridjian A.K., Callow L.B. [et al.] Optimum treatment of discrete subaortic stenosis. // Ann. Thorac. Surg. 1992. Vol. 54. P. 467-471.
26. Bazylev, V.V. Rezul'taty hirurgicheskikh vmeshatel'stv po povodu vrozhdennogo subaortal'nogo stenozu u detej razlichnykh vozrastnykh grupp / V.V. Bazylev, D.A. Bofanov, I.E. CHernogr'ivov [i dr.]// Detskie bolezni serdca i sosudov. – 2018. – Т. 15, №2. – S. 92-99. (In Russ.).

УДК 616.61-002.151-07:[616.15-074:577.112.386]

© Коллектив авторов, 2019

Г.А. Галиева, Р.М. Фазлыева, Г.Х. Мирсаева,
Г.А. Мавзютова, Г.М. Хасанова, Д.Х. Хунафина
**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ ПОРАЖЕНИЯ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель работы – изучить клиническое состояние легких и сердца у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) и сопоставить с данными патоморфологических исследований умерших от ГЛПС.

Материал и методы. Проведены клиническое обследование 220 больных ГЛПС (физикальные, лабораторные, серологические методы, пульсоксиметрия, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки), определение тропонина I у 24 пациентов в динамике и анализ 19 патологоанатомических заключений об умерших от ГЛПС.

Результаты. Выявлены основные клинико-диагностические и патоморфологические характеристики поражения легких и сердца при ГЛПС в зависимости от формы заболевания: кашель, одышка, легочная инфильтрация, плевральный выпот, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальный и альвеолярный отеки, дистелектазы паренхимы легких, гиалиновые мембраны в просвете альвеол; признаки перегрузки правых отделов сердца, нарушения реполяризации на ЭКГ, в единичных случаях – повышение тропонина I, зернистая дистрофия кардиомиоцитов, мелкие очаги некроза миокарда, миокардит.

Заключение. В результате исследования установлена зависимость поражения легких и сердца от формы заболевания, их клиническая и морфологическая характеристика.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, респираторный синдром, миокардит.

G.A. Galieva, R.M. Fazlyeva, G.Kh. Mirsaeva,
G.A. Mavzyutova, G.M. Khasanova, D.Kh. Khunafina
**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARALLELS OF INTERNAL ORGANS
DAMAGE IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME**

The aim of the work is to study the clinical state of the lungs and heart in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and to compare it with the data of pathomorphological studies of those who died from HFRS.

Material and methods. The study involved clinical examination of 220 patients with HFRS (physical, laboratory, serological methods, pulse oximetry, electrocardiography, chest x-ray), determination of troponin I in 24 patients in dynamics and analysis of 19 pathological conclusions of those who died from HFRS.

Results. The main clinical and diagnostic and pathomorphological characteristics of lung and heart lesions in HFRS depending on the form of the disease were revealed: cough, shortness of breath, pulmonary infiltration, pleural effusion, acute respiratory distress syndrome, interstitial and alveolar edema, dystelectases of the lung parenchyma, hyaline membranes in the lumen of the alveoli; signs of overload of the right heart, violations of repolarization on ECG, in isolated cases - increase in troponin I, granular dystrophy of cardiomyocytes, small foci of myocardial necrosis, myocarditis.

Conclusion. The study established the dependence of lung and heart lesions on the form of the disease, their clinical and morphological characteristics.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, respiratory syndrome, myocarditis.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – известное в Республике Башкортостан острое инфекционное заболевание, основным возбудителем которого является хантавирус Пуумала. Наиболее яркий синдром – почечный – хорошо изучен и описан в медицинской литературе. Нельзя не отметить огромный вклад ученых нашей республики в изучение данного вопроса [1,2]. Вместе с тем в начале 21-го века, по мере накопления клинических наблюдений в научной литературе стали появляться публикации о поражении других внутренних органов при ГЛПС, вызванной хантавирусами, распространенными в Европе (Пуумала и Добрава), в том числе и европейской части России [3,4]. В ряде работ представлены отдельные результаты по изучению легких и сердца у пациентов с ГЛПС [5-7].

Цель – изучить клиническое состояние легких и сердца у больных ГЛПС и сопоставить их с данными патоморфологических исследований умерших от ГЛПС.

Материал и методы

Проведено проспективное динамическое обследование 220 пациентов с диагнозом ГЛПС (мужчин – 180/81,8%, женщин – 40/18,2%). Критериями включения являлись: подтвержденный серологическими исследованиями диагноз ГЛПС; возраст пациентов от 18 до 55 лет; информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: наличие в анамнезе и по данным анализа медицинской документации хронических заболеваний органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыводящих путей. В соответствии с формой заболевания все пациенты были разделены на группы (табл. 1).

Таблица 1

Показатели	Характеристика групп по возрасту и полу				Статистические критерии
	Группы				
	1-я (n=52) легкая форма	2-я (n=112) среднетяжелая форма	3-я (n=56) тяжелая форма	контрольная группа (n=30)	
Возраст, лет (M±σ)	31,27±10,20	35,02±14,38	36,86±14,36	31,96±10,8	F=2,079; p=0,104
Мужчины абс.(%)	39 (75)	94 (83,9)	47 (83,9)	22 (73,3)	$\chi^2=3,266$; p=0,477
Женщины абс.(%)	13 (25)	18 (16,1)	9 (16,1)	8 (26,7)	

Анализ клинической симптоматики в обследованных группах выявил, что у довольно большого числа пациентов, особенно при среднетяжелой форме заболевания (52 человека), уже при поступлении имелись клиничко-рентгенологические признаки поражения легких. В связи с тем, что поражение легких не относится к типичным проявлениям ГЛПС, для изучения клинических особенностей течения заболевания пациенты 2-й группы были разделены на две подгруппы: во 2а подгруппу включено 60 больных со среднетяжелой формой ГЛПС без рентгенологических признаков патологии легких при поступлении; во 2б подгруппу включено 52 пациента со среднетяжелой формой ГЛПС, имевших при поступлении рентгенологические признаки острой патологии легких. Статистический анализ показал, что группы и подгруппы пациентов сопоставимы между

собой по гендерным и возрастным характеристикам.

Всем больным было проведено клиническое обследование, которое включало физикальные методы, лабораторные методы (биохимические, серологические), электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ почек; определение сатурации кислорода (SpO₂) с помощью пальцевой пульсоксиметрии. Количественное определение концентрации кардиоспецифического тропонина I в сыворотке крови в динамике проведено у 24 пациентов (12 – со среднетяжелой и 12 – с тяжелой формой ГЛПС), имевших депрессию сегмента ST (ЭКГ) и/или отрицательные зубцы T, выявленные с помощью метода твердофазного ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Проанализировано 19 патологоанатомических заключений умерших от ГЛПС в г. Уфе (за 2004-2010 гг.). Статистический анализ про-

водился согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике: методы параметрической статистики (критерий Стьюдента, среднее арифметическое (M), среднее квадратическое отклонение (σ)) при нормальном распределении признака и непараметрической статистике (критерий Манна–Уитни, корреляционный анализ по Спирмену, медиана (Me), первый и третий квартили (Q_1 ; Q_3)) при распределении признака, отличающегося от нормального. При сравнении качественных

признаков в независимых группах использовали критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, статистически высокозначимыми при $p < 0,01$. Вычисления и анализ выполнялись с использованием программы STATISTICA StatSoft 6.0.

Результаты и обсуждение

Основные клинические симптомы поражения легких у больных ГЛПС представлены в табл. 2.

Таблица 2

Симптомы	Группы						Всего (n=220)	
	1-я (n=52) легкая форма		2-я (n=112) среднетяжелая форма		3-я (n=56) тяжелая форма			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кашель	5	9,6	58	51,8	19	33,9	83	37,7
	$\chi^2 = 24,94; p < 0,001$		$\chi^2 = 4,10; p = 0,043$				$\chi^2 = 27,37; p < 0,001$	
Одышка	-	-	23	20,5	21	37,5	44	20,0
	$\chi^2 = 4,72; p = 0,030$							
Дыхание: жесткое	4	7,7	27	24,1	11	19,6	42	19,1
	$\chi^2 = 13,30; p = 0,001$							
ослабленное везикулярное	2	3,8	44	34,8	27	48,2	66	30
	$\chi^2 = 27,77; p < 0,001$							
Хрипы: сухие	-	-	17	15,2	5	8,9	22	10
	$\chi^2 = 0,791; p = 0,374$							
крепитация	-	-	41	36,6	23	41,1	64	29,1
	$\chi^2 = 0,155; p = 0,694$							

Частота развития зависела от формы заболевания: у пациентов со среднетяжелой формой преобладал кашель ($\chi^2 = 4,10; p = 0,043$), а при тяжелой форме заболевания чаще наблюдалась одышка ($\chi^2 = 4,72; p = 0,030$). У 2-х пациентов с тяжелой формой ГЛПС на фоне ДВС-синдрома наблюдалось кровохарканье. При аускультации легких у пациентов со среднетяжелой формой ГЛПС чаще констатированы жесткое дыхание (24,1%) и сухие хрипы (15,2%), а при тяжелой форме ГЛПС – ослабление везикулярного дыхания (48,2%) и крепитация (41,1%). У 3-х (5,4%) пациентов с тяжелой формой ГЛПС наблюдалась клиника отека легких на фоне относительно стабильных показателей гемодинамики. Данные клинического обследования свидетельствовали о поражении органов дыхания при ГЛПС уже в доолигоурическом периоде: при среднетяжелой форме по типу интерстициальной пневмонии, при тяжелой форме по типу начальной стадии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выявило три основных синдрома: усиление легочного рисунка (у 30% больных легкой и среднетяжелой формами ГЛПС даже при отсутствии клинических проявлений); инфильтрация легочной ткани (у пациентов со среднетяжелой формой ГЛПС с клиническими признаками поражения легких)

и скопление жидкости в плевральной полости (у 26,8% больных при тяжелой форме ГЛПС).

При оценке SpO_2 и частоты дыхания (ЧД) у больных ГЛПС в зависимости от формы и периода заболевания полученные нами результаты демонстрировали развитие гипоксемии в начальном и олигурическом периодах при среднетяжелой и тяжелой формах заболевания, т.е. данный метод может применяться у пациентов с ГЛПС для ранней диагностики дыхательной недостаточности. Вместе с тем насыщение крови кислородом в определенной степени зависит от состояния гемодинамики. Проведенный нами корреляционный анализ между уровнем систолического АД и сатурацией кислорода выявил прямую связь средней силы ($r = 0,651; p = 0,001$) между указанными параметрами в начальном периоде тяжелой формы ГЛПС, когда АД характеризовалось гипотензией. В связи с этим для объективной оценки дыхательной недостаточности показатель сатурации кислорода должен быть определен на фоне относительно стабильной гемодинамики.

Результаты анализа патологоанатомических заключений: макроскопически слизистая трахеобронхиального дерева серо-красная с точечными, в 26,3% случаев – с множественными кровоизлияниями, в просвете – слизь в небольшом количестве. Легкие тестообразной консистенции, темно-красные с участками

кровоизлияний. В плевральных полостях в 5 (26,3%) случаях отмечено от 200 до 500 мл прозрачной желтоватой жидкости, в 2-х (10,5%) случаях – геморрагической жидкости. Гистологически в легких у умерших от ГЛПС во всех случаях отмечаются парез, стаз и полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, в 11 (57,9%) случаях – интерстициальный и альвеолярный отеки, в 6 (31,6%) – дистелектазы паренхимы легких, в 10 (52,6%) – лимфоидная инфильтрация межальвеолярных перегородок, в 6 (31,6%) – гиалиновые мембраны в просвете альвеол, в 2 (10,5%) – серозно-десквамативная пневмония; субплевральные кровоизлияния – в 7 (36,8%) случаях; в бронхах – дистрофия и десквамация бронхиального эпителия. Такие изменения в легких, как интерстициальный и альвеолярный отеки, дистелектазы, «гиалиновые мембраны», являются морфологической основой острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

Выявленные изменения респираторной системы у больных ГЛПС, на наш взгляд, обусловлены не этиологическими факторами (у всех пациентов подтвержден серотип Пуумала), а характерными для данного заболевания эпидемиологическими (в 80% случаев – воздушно-пылевой путь заражения) и патогенетическими (повышение сосудистой проницаемости, ДВС-синдром) механизмами [8]. Исходя из вышеизложенного, поражение легких является не «атипичной» формой болезни, а респираторным синдромом при ГЛПС.

В хронологическом аспекте изучения ГЛПС поражение сердца, преимущественно правых его отделов, было описано в литературе раньше, чем патология легких. В нашем исследовании мы впервые обратили внимание на взаимосвязь изменений сердца и легких. ЭКГ-признаки перегрузки правых отделов сердца достоверно чаще отмечены у больных, на рентгенограммах ОГК, на которых регистрировались изменения легочной ткани ($\chi^2=9,09; p=0,0026$) и, очевидно, являются следствием легочной гипертензии. При среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС наблюдались изменения конечной части желудочкового комплекса: депрессия сегмента ST, снижение амплитуды или формирование отрицательного/двухфазного зубца T. Данные ЭКГ-изменения чаще регистрировались у пациентов с уровнем калия менее 3,5 ммоль/л ($p=0,038$). Только у 4-х (7,1%) пациентов при тяжелой форме ГЛПС отмечены ЭКГ-признаки гиперкалиемии. У одного (0,9%) пациента со среднетяжелой и у 2-х (3,6%) пациентов с тяжелой формами ГЛПС в олигури-

ческом периоде наблюдались глубокие отрицательные зубцы T при нормальном содержании сывороточного калия. Незначительное повышение тропонина I, сочетающееся с нарушениями реполяризации, наблюдалось у одного пациента со среднетяжелой и у одного пациента с тяжелой формой ГЛПС в противовес данным ряда авторов [9]. Отсутствие типичного ангинозного синдрома, зон нарушения локальной сократимости по данным ЭхоКГ и положительная динамика ЭКГ на фоне общей динамики заболевания позволили считать, что изменения уровня тропонина I обусловлены развитием миокардита.

Морфологические изменения в сердечной мышце характеризуются дряблостью миокарда. На разрезе миокард имеет коричневый («глинистый») цвет с участками кровоизлияний различных размеров. У 4(21%) умерших очаги кровоизлияний были довольно крупными – от 0,7 до 4 см. Множественные очаги кровоизлияния определяются во всех оболочках сердца практически у каждого умершего (89,5%). В полости перикарда обнаружено от 20 до 100 мл прозрачной желтоватой жидкости. Толщина миокарда левого желудочка (ТМЛЖ) колебалась от 1,0 до 1,8 см, составив в среднем $1,48 \pm 0,25$ см; ТМЛЖ более 1,5 см отмечена у умерших старше 50 лет. Толщина миокарда правого желудочка колебалась от 0,2 до 0,6 см, составив в среднем $(0,41 \pm 0,10)$ см). При гистологическом исследовании определяются: полнокровие и стаз в сосудах микроциркуляторного русла, стенки интрамуральных артерий утолщены, разрыхлены, эндотелий набухший; отек интерстиция (78,9%), выраженная зернистая дистрофия кардиомиоцитов (89,4%), в одном (5,3%) случае описан небольшой участок некроза кардиомиоцитов. Анализ патоморфологической картины сердца у погибших от ГЛПС наряду с литературными данными показывает, что при ГЛПС возможен некроз кардиомиоцитов, но мелкие очаги зон некроза свидетельствуют о неишемической природе поражений [10]. Отек интерстиция и выраженная зернистая дистрофия кардиомиоцитов характеризуют активную фазу миокардита.

Таким образом, при ГЛПС симптомы поражения легких и, соответственно, дыхательной недостаточности зависят от тяжести заболевания. Клиническими признаками являются острое начало, одышка, крепитация, рентгенологические признаки альвеолярной инфильтрации. При тяжелой форме заболевания развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) является проявлени-

ем полиорганной недостаточности, нередко приводящей к летальному исходу. В этой связи весьма прогрессивно мнение J. Rasmuson et al. (2011) о том, что пора пересмотреть парадигмы о хантавирусной инфекции, так как развитие хантавирусного пульмонального синдрома возможно и при европейском варианте ГЛПС – Пуумала-инфекции [11]. Поражение легких и развитие легочной гипертензии ведут к перегрузке правых отделов сердца с появлением соответствующих изменений на ЭКГ и ЭхоКГ. Клинические, лабораторные и патоморфологические характеристики подтверждают возможность развития миокардита у больных ГЛПС.

Выводы

1. Поражение легких при ГЛПС, вызванной вирусом серотипа Пуумала, патогенетически обусловлено повышением проницаемости легочных капилляров, что ведет к развитию интерстициальной пневмонии при среднетяжелой форме и острого респираторного дистресс-синдрома при тяжелой форме ГЛПС, усугубляющего течение заболевания.
2. Клинико-морфологические изменения при поражении сердца наиболее выражены в олигурическом периоде при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС и обусловлены перегрузкой правых отделов сердца, электролитными нарушениями и развитием миокардита.

Сведения об авторах статьи:

- Галиева (Мухетдинова) Гузель Ахметовна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: gmukhetdinova@yandex.ru.
- Фазлыева Раиса Мугатасимовна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: renleila@mail.ru.
- Мирсаева Гульчагра Ханифовна** – д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: mirsaeva@inbox.ru.
- Мавзютова Гузель Анваровна** – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)273-92-82. E-mail: gam61@mail.ru.
- Хасанова Гузель Миргасимовна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-46. E-mail: nail_ufa1964@mail.ru.
- Хунафина Дина Халимовна** – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-88. E-mail: hunafina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. Актуальные вопросы патогенеза, клиники, диагностики и лечения / В.Н. Павлов [и др.] – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 160 с.
2. Хасанова, Г.М. Клинико-иммунологическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса и иммунофана у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, А.В. Тутельян, Д.А. Валишин // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 79-85.
3. Fakhrai, N. Puumala virus infection: radiologic findings/N. Fakhrai, C. Mueller-Mang, K. El-Rabadi //J. Thorac. Imaging. – 2011. – Vol. 26, № 2. –P. 51-53.
4. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection./ J. Rasmuson [et al.] // BMC Infect Dis. – 2013. – Vol. 28, №13. – P. 501.
5. Сарксян, Д.С. Клиническое значение показателей функционального состояния легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом: автореф. дис. ... канд. мед.наук. – М., 2007. – 26 с.
6. Поражение легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.А.Мухетдинова [и др.] – Уфа: Гилем НИК Башкирская энциклопедия, 2013. – 132 с.
7. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова [и др.] //Инфекционные болезни. – 2018. – Т.16, №4. – С.48-54.
8. Патофизиологические механизмы поражения легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом/ М.А. Исакова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 2. – С. 21-27.
9. More than half of the patients with acute Puumalahantavirus infection have abnormal cardiac findings /S. Makela [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 57-62.
10. Евсеев, А.Н. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом/А.Н. Евсеев. – Хабаровск: Омега-Пресс, 2010. – 293 с.
11. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus / J. Rasmuson[et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 30, № 5. – P. 685–690.

REFERENCES

1. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom. Aktual'nye voprosy patogeneza, kliniki, diagnostici i lecheniya (Hemorrhagic fever with renal syndrome. Topical issues of pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment) / V.N. Pavlov [i dr.] – Moskva: «GEOTAR-Media», 2019; 160s. (In Russ)
2. Khasanova G.M., Tutelyan A.V., Valishin D.A. Clinical-Immunologic Basis of using Vitaminous-Mineral Complex and Immunophan in Rehabilitation for Patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome // Infectology magazine. 2011; 3(3): 79-85. (In Russ).
3. Fakhrai, N. Puumala virus infection: radiologic findings/N. Fakhrai, C. Mueller-Mang, K. El-Rabadi //J. Thorac. Imaging. 2011; 26(2): 51-53.
4. Cardiopulmonary involvement in Puumala hantavirus infection./ J. Rasmuson[et al.] // BMC Infect Dis. 2013;28(13):501.
5. Sarksyian, D.S. Klinicheskoe znachenie pokazatelei funktsional'nogo sostoyaniya legkikh pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom (Clinical significance of indicators of functional state of the lungs in hemorrhagic fever with renal syndrome): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – M., 2007. – 26 s. (In Russ)
6. Porazhenie legkikh pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom (Lung damage in hemorrhagic fever with renal syndrome) / G.A.Mukhetdinova [i dr.] – Ufa: Izd-vo «Gilem» NIK «Bashkirskaya entsiklopediya», 2013; 132s. (In Russ)
7. Sostoyanie serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom (Cardiovascular characteristics of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome) /G.A. Mukhetdinova [i dr.]//Infektsionnye bolezni. 2018; 16(4):48-54. (In Russ)DOI: 10.20953/1729-9225-2018-4-48-54
8. Patofiziologicheskie mekhanizmy porazheniya legkikh pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom (Pathophysiological mechanisms of lung damage in hemorrhagic fever with renal syndrome)/ M.A. Isakova [i dr.] // Meditsinskii Vestnik Bashkortostana. 2009; 2: 21-27. (In Russ)

9. More than half of the patients with acute Puumalahantavirus infection have abnormal cardiac findings /S. Makela [et al.] // Scand. J. Infect. Dis. 2009; 41(1): 57-62.
10. Evseev, A.N. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom (Hemorrhagic fever with renal syndrome) /A.N. Evseev. – Khabarovsk: Omega-Press, 2010. – 293 s. (In Russ)
11. Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus / J. Rasmuson [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011;30(5):685-690.

УДК 616.61-002.151-07:[616.15-074:577.112.386]

© Коллектив авторов, 2019

Г.Р. Латыпова, Д.Х. Хунафина,
Д.А. Валишин, Г.М. Хасанова, Г.А. Галиева
**ГОМОЦИСТЕИН КАК МАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
И ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ**

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

Цель работы – определить содержание гомоцистеина в крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) различной степени тяжести в динамике болезни для оценки необходимости гомоцистеинкорректирующего лечения.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находились 93 пациента мужского пола с различными формами тяжести ГЛПС (возрастной диапазон 18-50 лет). Для коррекции уровня гомоцистеина в крови применяли витаминный препарат «Ангиовит®».

Результаты. Выявлено, что при ГЛПС различной степени тяжести (среднетяжелая, тяжелая и тяжелая с осложнениями) уровень гомоцистеина статистически значимо повышается по сравнению с контрольной группой. Пик концентрации гомоцистеина отмечался в олигоурический период. Установлены сильные корреляционные связи между гомоцистеином и тромбомодулином, гомоцистеином и цистатином С. Гомоцистеинкорректирующая терапия способствует снижению уровня гомоцистеина в крови и оказывает положительное воздействие на состояние пациентов с ГЛПС, укорачивая время олигоурии.

Заключение. Выявлено повышение уровня гомоцистеина в крови больных ГЛПС, зависящее от тяжести и периода болезни. Установлена прогностическая значимость гомоцистеина как раннего маркера эндотелиальной дисфункции и острого повреждения почек при ГЛПС. Применение при ГЛПС препарата «Ангиовит®» в сочетании со стандартной терапией позволяет снизить продолжительность и степень олигоурии.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, гомоцистеин, витаминотерапия.

G.R. Latypova, D.Kh. Khunafina,
D.A. Valishin, G.M. Khasanova, G.A. Galieva
**HOMOCYSTEINE AS A MARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY
AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC
FEVER WITH RENAL SYNDROME**

The purpose of the work is to determine the changes of homocysteine blood level in patients with HFRS of varying severity in the dynamics of the disease in order to evaluate the necessity of homocysteine correcting treatment.

Material and methods. 93 male patients with HFRS of various severity (aged 18-50) were observed. To reduce the blood level of homocysteine, the composition of vitamins «Angiovit®» was used.

Results. The study showed that in HFRS of various severity (moderate, severe and severe with complications) the blood homocysteine level significantly increased with the peak observed in oliguric period. The strong correlations between blood levels of homocysteine and thrombomodulin, homocysteine and cystatin C were found. The used vitamin composition reduced the level of homocysteine in the blood and duration of oliguria.

Conclusion. Increased homocysteine level in patients with HFRS, depending on the severity and period of the disease, was revealed. The prognostic significance of homocysteine as an early marker of endothelial dysfunction and acute kidney injury in HFRS was established. The use of vitamin composition «Angiovit®» in combination with standard therapy for HFRS can reduce the duration and degree of oliguria.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), homocysteine, vitamin therapy.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – это природно-очаговая инфекция, преобладающая в Российской Федерации, где самый обширный очаг данного заболевания располагается на территории Республики Башкортостан [1,6]. Имеется несколько исследований, в которых отражена патогенетическая роль различных медиаторов эндотелиальной дисфункции и острого повреждения почек (ОПП) при ГЛПС, среди которых большой интерес представляет гомоци-

стеин [3,5]. Гомоцистеин – это аминокислота, вырабатываемая в организме из метионина. В норме он расщепляется на цистеин и глутатион при участии витаминов В6, В12 и фолиевой кислоты, при недостатке последних возникает гипергомоцистеинемия [8,6]. В почках реабсорбируется и подвергается превращению по путям транссульфирования и реметилирования в системе канальцев более 99,5% данной аминокислоты, поэтому любое нарушение функционирования почек ведет к

накоплению гомоцистеина в крови. [2]. В многочисленных работах было показано, что гипергомоцистеинемия приводит к деструкции сосудистого эндотелия [7]. Представляется актуальным изучение гомоцистеина как универсального показателя эндотелиальной дисфункции и ОПП при ГЛПС и предиктора тяжелых форм и серьезных осложнений.

Цель исследования – определить концентрацию гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС различной степени тяжести в динамике болезни при дальнейшем применении гомоцистеинкорректирующей терапии.

Материал и методы

Под наблюдением находились 93 пациента с ГЛПС среднетяжелой, тяжелой и тяжелой с осложнениями форм. Средний возраст пациентов составил $37,6 \pm 3,3$ года. Все пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (53 человека) получала базисную терапию, вторая (40 человек) кроме общепринятого лечения получала витаминный препарат «Ангиовит®», разработанный фармацевтической компанией «Алтайвитамины» совместно с российскими научными работниками под руководством профессора З.С. Баркагана. Действующими веществами препарата являются цианкобаламин, пиридоксина гидрохлорид и фолиевая кислота. «Ангиовит®» применяли в ранние сроки заболевания (1-4 дни болезни) по 1 таблетке 2 раза в день на протяжении 14 дней. В контрольную группу вошли 20 здоровых добровольцев. Концентрацию гомоцистеина, тромбомодулина и цистатина С в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Axis® Homocysteine EIA производства фирмы Axis-Shield Diagnostics Limited (Великобрита-

ния). Пробы венозной крови пациентов забиралась в вакуумные пробирки натошак до проведения инфузионных процедур. Сыворотка отделялась центрифугированием, замораживалась и хранилась при -24°C до исследования. Для обработки данных использовали программу «Statistica 6.0». В качестве основного метода применялся параметрический дисперсионный анализ по Фишеру. Сравнение длительности течения периодов болезни осуществлялось с применением критерия Манна–Уитни [4].

Результаты и обсуждение

Факторный анализ показал, что концентрация гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС зависит от тяжести ($\eta^2=68\%$, $F=425$, $p<0,0001$) и периода заболевания ($\eta^2=14\%$, $F=56$, $p<0,0001$). Уровень гомоцистеина достоверно увеличивался ($p<<0,0001$) в лихорадочный период (при средней степени тяжести в 2,18 раза, тяжелой – в 2,95 раза и тяжелой с осложнениями – в 4,01 раза) (табл. 1). В период олигоурии наблюдалось повышение уровня гомоцистеина при средней степени тяжести в 2,58 раза, тяжелой – в 3,59 раза и тяжелой с осложнениями – в 5,15 раза. В полиурический и поздний реконвалесцентный периоды уровень гомоцистеина умеренно снижался, но превосходил значения в группе контроля. В полиурический период уровень гомоцистеина сохранялся повышенным при средней степени тяжести в 2,32 раза, тяжелой – в 3,25 раза, тяжелой с осложнениями – в 4,14 раза. В реконвалесценцию уровень гомоцистеина оставался высоким, при средней степени тяжести был повышен в 2,1 раза, тяжелой – в 3,15 раза и тяжелой с осложнениями – в 3,48 раза. Средний уровень гомоцистеина в группе контроля составил $8,8 \pm 1,44$ мкмоль/л.

Таблица 1

Динамика содержания гомоцистеина в сыворотке крови ($M \pm m$) у больных ГЛПС различной степени тяжести

Контрольная группа, n=20	Периоды заболевания	Гомоцистеин, мкмоль/л		
		Степень тяжести		
		среднетяжелая, n=26	тяжелая, n=19	тяжелая с осложнениями, n=8
8,8±1,44	Лихорадочный	19,2±0,8**	26,0±2,3**	35,3±4,0**
	Олигоурический	22,7±2,3**	31,6±4,1**	45,3±2,4**
	Полиурический	20,4±1,6*	28,6±4,0*	36,4±3,9*
	Реконвалесцентный	18,5±0,9	27,7±3,0	30,6±4,5

* $p<0,001$; ** $p<0,0001$.

При определении содержания тромбомодулина в сыворотке крови больных ГЛПС было обнаружено достоверное повышение данного маркера в зависимости от тяжести течения ($\eta^2=55\%$, $F=288$, $p<<0,0001$) и периода болезни ($\eta^2=35\%$, $F=122$, $p<<0,0001$) (табл. 2).

При исследовании уровня цистатина С в сыворотке крови больных ГЛПС было установлено, что данный показатель изменялся в динамике болезни ($\eta^2=45\%$, $F=132$, $p<<0,0001$)

и возрастал в зависимости от формы тяжести ГЛПС ($\eta^2=60\%$, $F=298$, $p<<0,0001$) (табл. 3).

При анализе взаимосвязей уровней исследуемых показателей установлена прямая корреляционная связь между гомоцистеином и тромбомодулином ($r=0,86 \div 0,91$, $p<0,0001$), между гомоцистеином и цистатином С ($r=0,86 \div 0,93$, $p<0,0001$).

В группе с применением витаминного комплекса «Ангиовит®» концентрация гомо-

цистеина в период реконвалесценции достоверно ($p < 0,0001$) снижалась почти до верхней границы в группе контроля (9,4 мкмоль/л). При средней степени тяжести уровень гомоцистеина уменьшился в 1,88 раза, при тяжелой – в 2,35 раза, при тяжелой с осложнениями – в 3 раза.

После применения препарата «Ангиовит®» в комбинации со стандартной терапией у больных ГЛПС наблюдалось статистически достоверное снижение продолжительности олигоурии (при среднетяжелой: $Z=5,0$, $p < 0,0001$, тяжелой: $Z=4,2$, $p < 0,0001$ и тяжелой с осложнениями формами заболевания: $Z=2,9$, $p < 0,004$).

Таблица 2

Динамика содержания растворимого тромбомодулина в сыворотке крови ($M \pm m$) у больных ГЛПС различной степени тяжести заболевания

Контрольная группа, n=20	Периоды заболевания	Тромбомодулин, нг/мл		
		Степень тяжести		
		среднетяжелая, n=26	тяжелая, n=19	тяжелая с осложнениями, n=8
1,1±1,2	Лихорадочный	5,0±0,5**	10,0±2,4**	12,9±1,7**
	Олигоурический	9,5±1,2**	12,5±2,8**	16,8±1,2**
	Полиурический	7,0±0,9*	11,0±2,5*	14,5±1,4*
	Реконвалесцентный	4,2±0,4	6,3±0,6	9,4±0,9

* $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$.

Таблица 3

Динамика содержания цистатина С в сыворотке крови ($M \pm m$) у больных ГЛПС различной степени тяжести заболевания

Контрольная группа, n=20	Периоды заболевания	Цистатин С, мг/л		
		Степень тяжести		
		среднетяжелая, n=26	тяжелая, n=19	тяжелая с осложнениями, n=8
0,87±1,2	Лихорадочный	2,0±1,3**	3,5±1,4**	5,3±1,7**
	Олигоурический	3,8±1,2**	10,5±1,8**	12,8±1,2**
	Полиурический	3,0±0,9*	6,0±1,5*	7,5±1,4*
	Реконвалесцентный	2,8±0,4*	3,3±0,6	4,4±0,9*

* $p < 0,001$; ** $p < 0,0001$.

Выводы

Концентрация гомоцистеина достоверно возрастает в соответствии со степенью тяжести и периодом болезни ($p < 0,0001$).

Выявлена прямая корреляционная связь между гомоцистеином и тромбомодулином ($p < 0,0001$), гомоцистеином и цистатином С ($p < 0,0001$). Тем самым показано значение го-

моцистеина как раннего маркера эндотелиальной дисфункции и ОПП.

Использование в комплексном лечении больных ГЛПС препарата «Ангиовит®» показало его положительное влияние на клиническое течение ГЛПС и снижение гомоцистеина в сыворотке крови больных ГЛПС.

Сведения об авторах статьи:

Латыпова Гульнара Руслановна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-88. E-mail: gulnara1-s@yandex.ru.

Хунафина Дина Халимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-88.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Хасанова Гузель Миргасимовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс: 8(347)250-18-46. E-mail: nai1_ufa1964@mail.ru.

Галиева Гузель Ахметовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, Тел./факс: 8 (347) 272-41-73 E-mail: gmukhetdinova@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (обзор литературы) / Д.Х. Хунафина [и др.] // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 8(1). – С. 14-17.
- Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство / В.С. Ефимов [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 80 с.
- Дмитриев, А.С. Динамика концентрации растворимого тромбомодулина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / А.С. Дмитриев, Г.Р. Абдулова, Д.А. Валишин // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 16 (16). – С. 118-122.
- Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
- Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова [и др.] // Журнал инфектологии – 2018. – Т.10, № 4. – С. 48-52.
- Хасанова, Г.М. Клинико-иммунологическое обоснование применения витаминно-минерального комплекса и иммунофана у реконвалесцентов после геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Г.М. Хасанова, А.В. Тутельян, Д.А. Валишин // Журнал инфектологии. – 2011, Т.3. – № 3. – С. 79-85.
- Aleman, G. Homocysteine metabolism and risk of cardiovascular diseases: importance of the nutritional status on folic acid, vitamins B6 and B12 / G. Aleman, A.R. Tovar, N. Torres // Rev. Invest. Clin. – 2001. – Vol. 53, № 2. – P. 141-151.
- Efficacy of folic acid therapy in patients with hyperhomocysteinemia / H. Tian [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. – 2017. – Vol. 36, № 7. – P. 528-532.

REFERENCES

1. Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom (obzor literatury) / D.Kh. Khunafina // Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya. – 2014. – № 8(1). – S. 14-17. (In Russ).
2. Gipergomotsisteinemiya v klinicheskoi praktike: rukovodstvo / V.S. Efimov – Moskva: Izd-vo GEOTAR-Media, 2013. – 80 s. (In Russ).
3. Dmitriev, A.S. Dinamika konsentratsii rastvorimogo trombotomodulina u bol'nykh gemorragicheskoi likhoradkoi s pochechnym sindromom / A.S. Dmitriev, G.R. Abdulova, D.A. Valishin // Dal'nevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii. – 2010. – № 16 (16). – S. 118-122. (In Russ).
4. Rebrova, O.Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA / O.Yu. Rebrova. – Moskva: MediaSfera, 2002. – 312 s. (In Russ).
5. Trombotsitopeniya i disfunktsiya endoteliya pri gemorragicheskoi likhoradke s pochechnym sindromom / G.A. Mukhetdinova // Zhurnal infektologii. – 2018. – T.10, № 4. – S. 48-52. (In Russ).
6. Khasanova, G.M. Kliniko-epidemiologicheskie proyavleniya gemorragicheskoi likhoradki s pochechnym sindromom v period pod'ema zabolevaemosti v Respublike Bashkortostan / G.M. Khasanova, D.A. Valishin, A.N. Khasanova // Mezhdunarodnyi akademicheskii vestnik. – 2015. – № 1 (7). – S. 148-150. (In Russ).
7. Aleman, G. Homocysteine metabolism and risk of cardiovascular diseases: importance of the nutritional status on folic acid, vitamins B6 and B12 / G. Aleman, A. R. Tovar, N. Torres // Rev. Invest. Clin. – 2001. – Vol. 53, № 2. – P. 141-151.
8. Efficacy of folic acid therapy in patients with hyperhomocysteinemia / H. Tian [et al.] // J. Am. Coll. Nutr. – 2017. – Vol. 36, № 7. – P. 528-532.

УДК 616.248-06:616.71-007.234-085

© А.Ф. Ивченкова, Ф.А. Садыков, Э.Г. Муталова, 2019

А.Ф. Ивченкова, Ф.А. Садыков, Э.Г. Муталова
**ВЛИЯНИЕ СТРОНЦИЙ-РАНЕЛАТА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ
 КОСТНОЙ ТКАНИ У МУЖЧИН С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ
 В СОЧЕТАНИИ С ОСТЕОПОРОЗОМ**

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

Цель исследования: оценить влияние стронция ранелата на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) пояснично-го отдела позвоночника и шейки бедра у мужчин, больных бронхиальной астмой (БА) в сочетании с остеопорозом (ОП).

Материал и методы. Исследование выполнено в 2016-2017 гг. В открытое, контролируемое, нерандомизированное, проспективное наблюдательное годичное исследование были включены 39 мужчин в возрасте от 51 года до 70 лет. Основную группу составили 27 пациентов мужского пола с бронхиальной астмой в сочетании с остеопорозом, в контрольную группу вошли 12 практически здоровых мужчин.

Результаты. Средний возраст пациентов с БА в сочетании с ОП составил 64,6±1,2 года, длительность течения БА – 20,1±9,8 года. Пациенты с БА в сочетании с ОП получали базисную терапию БА, а также стронций-ранелат, препараты кальция и витамин D. За 12 месяцев лечения отмечено значимое повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 6,6% и шейки бедра на 1,9%. За время наблюдения уменьшилось число пациентов с болью в спине с 57 до 35%, что, вероятно, связано с повышением повседневной деятельности и занятиями лечебной физкультурой, так как обследованные пациенты не использовали нестероидные противовоспалительные средства. Так, 55,56% мужчин оценили повседневную деятельность на «отлично» или «хорошо» после полугода лечения, а после года – 66,67% пациентов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, остеопороз, стронция ранелат, минеральная плотность костной ткани.

A.F. Ivchenkova, F.A. Sadykov, E.G. Mutalova
**THE INFLUENCE OF STRONTIUM RANELATE ON BONE MINERAL DENSITY IN
 MEN WITH BRONCHIAL ASTHMA IN COMBINATION WITH OSTEOPOROSIS**

Objective: to evaluate the influence of strontium ranelate on bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and femoral neck in men with bronchial asthma (BA) in combination with osteoporosis (OP).

Material and methods: the study was performed in 2016-2017. 39 men aged 51 to 70 were included in an open controlled non-randomized prospective observational one-year study. The main group consisted of 27 male patients with bronchial asthma combined with osteoporosis; the control group consisted of 12 almost healthy men.

Results. The average age of patients with BA in combination with OP was 64.6±1.2; the duration of BA was 20.1±9.8 years. Patients with BA in combination with OP received basic therapy of BA, strontium ranelate, calcium and vitamin D. 12 months of treatment showed a significant increase in BMD in the lumbar spine by 6.6% and femoral neck by 1.9%. During the follow-up, the number of patients with back pain decreased from 57 to 35%, which is probably due to increased daily activity and exercise therapy, since the examined patients did not use non-steroidal anti-inflammatory drugs. So, 55.56% of men rated daily activity as excellent or good after six months of treatment, and after a year – 66.67% of patients.

Key words: bronchial asthma, osteoporosis, strontium ranelate, bone mineral density.

Бронхиальная астма (БА) – наиболее распространённое заболевание, встречаемое у 3-19% взрослого населения Российской Федерации (РФ). Данные статистики свидетельствуют об увеличении заболеваемости, инвалидности и смертности от БА во всем мире [7,9]. Во многих исследованиях доказано, что БА уменьшает среднюю продолжительность жизни на 14,6 года у женщин и на 7,7 у муж-

чин. Бронхиальная астма является причиной инвалидности в 1,6% случаев и в 1,5% всех госпитализаций [1].

Остеопороз (ОП) при БА является одним из наиболее типичных и тяжелых осложнений стероидной терапии. Согласно исследованиям через 12 месяцев после дебюта БА относительный риск переломов увеличивается в 1,5 раза [3]. Частота низкой минеральной

плотности костной ткани (МПКТ) увеличивается с 11% при лёгком персистирующем течении БА до 53,5% при среднетяжелом [5]. Стероидный ОП, формирующийся у пациентов с БА, является результатом влияния стероидов на оба процесса, составляющих основу ремоделирования кости: уменьшение остеобластопосредованного образования и усиление остеокластопосредованной резорбции костной ткани [14]. Огромный интерес представляют исследования, продемонстрировавшие стимулирующее и антирезорбтивное влияние на костную ткань стронция ранелата [2,11]. На сегодняшний день стронций-ранелат – единственный эффективный препарат в лечении ОП с физиологическим воздействием на костный обмен веществ [4,11]. Препарат имеет двойной механизм воздействия: стимулирует образование костной ткани и уменьшает резорбцию кости, сдвигая равновесие перестройки костной ткани в сторону преобладания процессов образования новой кости [15].

Остеопоротические переломы бедренной кости наблюдаются у 30% мужчин, среди них отдаленные и непосредственные исходы более тяжёлые, чем у женщин [13]. Амбулаторная (в течение 12 месяцев) и стационарная смертность после перелома шейки бедренной кости вдвое чаще встречается среди мужчин, чем среди женщин, что составляет 40% и 20% соответственно. Также половина мужчин с ОП, у которых был перелом шейки бедренной кости, чаще становятся инвалидами, нуждающимися в повседневной помощи медицинских и социальных работников. Заболеваемость и преждевременная смертность мужчин больше в России, чем в Европе, что повышает актуальность проблемы [8].

Цель работы – оценить влияние стронций-ранелата на минеральную плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости у мужчин, больных бронхиальной астмой в сочетании с остеопорозом.

Материал и методы

Данное исследование выполнено в 2016-2017 гг. В открытое, контролируемое, нерандомизированное, проспективное наблюдательное годичное исследование были включены 39 мужчин в возрасте от 51 года до 70 лет. Основную группу составили 27 пациентов мужского пола с БА в сочетании с ОП, в контрольную группу вошли 12 практически здоровых мужчин.

Диагноз БА, уровень контроля и степень её тяжести верифицировались согласно современным рекомендациям (GINA, 2017) [12]. Все

пациенты с БА получали базисную терапию в соответствии с рекомендациями GINA, 2017 [12]. Изучение влияния дозы и длительности кортикостероидной терапии на МПКТ у мужчин с БА отдельно не проводилось, планируется в последующих публикациях. У обследованных пациентов с БА клинические данные соответствовали критериям ОП согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу (2016 г.) [6]. Длительность БА варьировала от 2 до 43 лет и составила $20,1 \pm 9,8$ года. Аллергический клиничко-патогенетический вариант БА был у 6 (22,2%), аспириновый – у 3 (11,1%), неаллергический – у 8 (29,6%) и смешанный – у 10 (37,1%) мужчин. По уровню контроля бронхиальной астмы пациенты были распределены следующим образом: контролируемая БА была у 8 (29,6%), частично контролируемая – у 15 (55,6%) и неконтролируемая – у 4 (14,8%) пациентов. Лёгкое персистирующее течение бронхиальной астмы отмечалось у 5 (18,5%), среднетяжелое – у 15 (55,6%) и тяжелое – у 7 (25,9%) пациентов. Критерии исключения из исследования: гиперпаратиреоз, синдром мальабсорбции, онкологические заболевания, болезнь Педжета, почечные остеодистрофии, остеомалация, некомпенсированные гипо- и гипертиреозы, сахарный диабет I типа, выраженные нарушения функции печени, венозная тромбоземболия или её эпизоды в анамнезе, повышенная чувствительность к стронций-ранелату и/или к другому компоненту препарата, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярное заболевание и/или облитерирующее заболевание периферических артерий или их наличие в анамнезе, временная или постоянная иммобилизация, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина меньше 30 мл/мин), фенилкетонурия, терапия препаратами, влияющими на костный или минеральный обмен (кальцитонин, бисфосфонаты, фториды, препараты паратиреоидного гормона, антикоагулянты, противосудорожные (кроме бензодиазепинов), высокие дозы (более 50 тыс. МЕ в неделю) витамина D) за полгода до включения в исследование.

Пациенты с БА в сочетании с ОП получали стронций-ранелат по 2 г ежедневно через 2 часа после вечернего приёма пищи на протяжении всего года и препараты кальция и витамина D в дозе, эквивалентной 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина D₃ в сутки.

С пациентами, страдающими БА в сочетании с ОП, проведены обучающие беседы о объеме и характере физических нагрузок, образе жизни при ОП. Предложены информаци-

онные буклеты по особенностям пищевого рациона пациентов с остеопорозом.

Динамический мониторинг проводился исходно и на фоне лечения через 3, 6 и 12 месяцев. На каждом этапе наблюдения пациентам предлагали оценить повседневную деятельность по 4-балльной шкале: 1 балл – плохо, 2 балла – удовлетворительно, 3 балла – хорошо, 4 балла – отлично.

Клиническое обследование включало антропометрию, оценку общего состояния и болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Для исключения медикаментозного гиперпаратиреоза измеряли уровень паратгормона (ПТГ) в сыворотке крови при помощи иммунохемилюминесцентного анализа, с целью оценки безопасности препарата определялась концентрация креатинина в сыворотке по кинетическому методу Яффе.

У всех пациентов с БА и ОП определяли МПКТ поясничного отдела позвоночника (ПОП) (L I-IV) и шейки бедра (ШБ) двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией на устройстве Delphi W, Hologic (США). Диагностика переломов позвонков производилась на одном аппарате до и после терапии при помощи дополнительного программного обеспечения «Моментальная оценка позвоночника» Instant vertebral assessment (IVA), характеризующегося высокой чувствительностью, сравнимой со стандартным рентгеновским исследованием [4].

На всех обследованных пациентов были заполнены специально созданные тематические карты, данные занесены в электронную базу с последующей статистической обработкой с применением программных продуктов Microsoft Excel и Statistica 12.6. Показатели были даны в виде значений средних арифметических (M) и величин стандартных ошибок средних арифметических (m). Для установления достоверности различий между сравниваемыми группами использовался критерий Стьюдента, согласно которому различия считались достоверными, если уровень значимости (p) < 0,05.

Результаты и обсуждение

Исходная характеристика обследованных мужчин с БА и ОП представлена в табл. 1. Показатели основной и контрольной групп были сопоставимы, за исключением МПКТ поясничного отдела позвоночника (ПОП) и шейки бедренной кости (ШБ), которая в контрольной группе была в пределах рекомендуемых нормативов.

В основной группе пациентов с БА и ОП компрессионные переломы позвонков были обнаружены у 6 (22,2%) мужчин, перифериче-

ские переломы в анамнезе – у 8 (29,6%). В контрольной группе переломов не выявлено.

Оценка эффективности терапии проводилась по ряду параметров: 1) динамика МПКТ ПОП и ШБ, 2) влияние на болевой синдром, 3) повседневная деятельность пациента.

Изменения МПКТ во время лечения стронций-ранелатом отображены в табл. 2.

На фоне терапии стронций-ранелатом была отмечена значимая положительная динамика МПКТ в ПОП ($p < 0,001$) после полугода лечения, а в ШБ изменения МПКТ оказались незначимы. После года терапии относительный прирост МПКТ в данных частях скелета стал более выраженным и составил 6,6% для ПОП ($p < 0,0001$) и 1,9% для ШБ ($p < 0,05$).

Положительная динамика на фоне терапии стронций-ранелатом в ПОП была выявлена у 21 пациента, отрицательная – у 1, без динамики – у 5 пациентов. В районе ШБ значимая положительная динамика МПКТ отмечена у 17 мужчин, отрицательная – у 3, у 7 мужчин МПКТ не изменилась.

При распределении мужчин по возрасту на 2 группы (первая группа до 65 лет и вторая группа после 65 лет) было обнаружено, что увеличение МПКТ было значимо большим в ПОП у пациентов после 65 лет (4,7% и 7,5% соответственно, $p < 0,05$).

Несмотря на то, что в этом исследовании увеличение МПКТ было больше выражено в группе старше 65 лет, это не повлияло на уменьшение риска появления новых переломов у пациентов разного возраста. Учитывая влияние стронция на истинное увеличение МПКТ за счет его замены кальцием в микрокристаллической решетке, делалась поправка на разницу в атомном весе стронция, в результате которой в 2 раза снижаются полученные цифры [10]. В данном исследовании уровни МПКТ при соответствующей корректировке оказались равны и для ПОП – 3,3%, и для ШБ – 0,95%.

За год наблюдения у пациентов с БА и ОП на фоне лечения стронций-ранелатом новых периферических переломов не было. Способность предупреждать появление новых переломов является основным критерием эффективности лекарственных средств в терапии ОП, однако наше исследование не позволяет сделать вывод о влиянии стронций-ранелата на риск переломов из-за небольшого периода наблюдения и малого количества пациентов. Наши данные показывают значимое увеличение МПКТ в исследуемых частях скелета, что служит маркером повышения прочности костной ткани и, соответственно, уменьшения риска переломов.

Изучение влияния стронций-ранелата на функцию почек у больных БА и ОП не выявило значимых изменений, и уровень креатинина в сыворотке крови практически не изменялся (табл. 3).

Анализ показателей ПТГ при лечении стронций-ранелатом также не выявил значимых изменений на протяжении всего периода лечения (табл. 3).

Таблица 1

Характеристика пациентов, включённых в исследование		
Показатель	Основная группа, М±m (n=27)	Контрольная группа, М±m (n=12)
Средний возраст, лет	64,6±1,2	62,3±1,4
Средний рост, м	1,73±0,05	1,74±0,03
Средняя масса тела, кг	73,4±0,04	74,1±0,06
Индекс Кетле, кг/м ²	24,4±2,6	24,3±2,8
МПКТ ПОП, г/см ²	0,629±0,02	1,248±0,05
МПКТ ШБ, г/см ²	0,611±0,02	0,994±0,02

Таблица 2

Показатели	Визит 0	Визит 0-6 месяцев	Визит 0-12 месяцев	p	
				0-6 месяцев	0-12 месяцев
МПКТ ПОП, г/см ²	0,629±0,02	0,727±0,02	0,736±0,02	<0,001	<0,001
МПКТ ШБ, г/см ²	0,606±0,03	0,619±0,01	0,622±0,01	<0,1	<0,05

Таблица 3

Динамика лабораторных показателей у пациентов основной группы				
Показатель	Визит 0 (n=27)	3 месяца (n=27)	6 месяцев (n=27)	12 месяцев (n=27)
Креатинин, мкмоль/л	76,7±2,3	78±2,5	76±1,8	79,4±1,8
ПТГ, пг/мл	54±4,5	57±4,4	51,5±4,1	48,8±4,4

Эффективность стронций-ранелата также оценивалась по влиянию на болевой синдром и повседневную деятельность пациента с БА и ОП. Снижение болевых ощущений по шкале ВАШ достигло значимых результатов к 12-му месяцу терапии (табл. 4).

За время наблюдения уменьшилось число пациентов с болью в спине с 57 до 35%, что, вероятно, связано с повышением повседневной деятельности и занятиями лечебной физкультурой, так как обследованные пациенты не использовали нестероидные противовоспалительные средства. Так, по мере увели-

чения времени приёма стронций-ранелата выявлена тенденция к повышению повседневной деятельности, 55,56% мужчин оценили повседневную деятельность на «отлично» или «хорошо» после полугода лечения, а после года положительные оценки получены при опросе 66,67% пациентов (табл. 5).

Таблица 4

Динамика болевого синдрома в спине по шкале ВАШ у мужчин с БА в сочетании с ОП на фоне лечения стронций-ранелатом		
До лечения, мм	После лечения, мм	Достоверность
76,8±5,2	58,2±4,4	t=2,59 p<0,05

Таблица 5

Динамика повседневной деятельности у мужчин с БА в сочетании с ОП на фоне лечения стронций-ранелатом								
Оценка повседневной деятельности	Визит 0		3 месяца		6 месяцев		12 месяцев	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Плохо	17	62,96	2	7,41	0	0,00	0	0,00
Удовлетворительно	10	37,04	22	81,48	12	44,44	9	33,33
Хорошо	0	0,00	3	11,11	15	55,56	16	59,26
Отлично	0	0,00	0	0,00	0	0,00	2	7,41
Всего...	27	100	27	100	27	100	27	100

Переносимость стронций-ранелата у пациентов с БА и ОП оценивали во время визитов к врачу, при которых регистрировали нежелательные явления проводимой терапии. У одного мужчины была отмечена лёгкая степень диареи, еще у одного – слабые судороги в икроножных мышцах, не потребовавшие отмены лекарства. Все пациенты остались довольны терапевтическим режимом и удобством однократного вечернего приема лекарства.

Результаты исследования эффективности и безопасности применения стронций-ранелата у мужчин с БА в сочетании с ОП

показали позитивную динамику клинических данных.

Выводы

1. У больных БА в сочетании с ОП на фоне применения стронций-ранелата наблюдалось значимое повышение МПКТ в ПОП на 6,6% и в ШБ на 1,9%. 2. Терапия стронций-ранелатом уменьшаются выраженность и частота возникновения болевого синдрома, что позитивно влияет на повседневную деятельность пациентов. 3. Пациенты с БА и ОП отмечали хорошую переносимость и удобство приема стронций-ранелата, не наблюдали побочных явлений, требующих отмены препарата.

Сведения об авторах статьи:

Ивченкова Айгуль Фанировна – врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГБУЗ РБ ГКБ № 13 г. Уфы. Адрес: г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: ajordan1@ Rambler.ru.

Садыков Фанир Абдулхакович – к.м.н., доцент кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Бродская, О.Н. Гормоны в лечении бронхиальной астмы: мифы и реальность / О.Н. Бродская // Астма и аллергия. – 2016. – № 3. – С. 13-14.
2. Венгеровский, А.И. Молекулярные механизмы действия бисфосфонатов и стронция рanelата / А.И. Венгеровский, И.А. Хлусов, К.А. Нецаев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77, № 9. – С. 43-46.
3. Головач, И.Ю. Глюкокортикоид-индуцированный остеопороз: исторические аспекты и современные подходы к профилактике и лечению / И.Ю. Головач // Фарматека. – 2015. – № 4-15. – С. 50-55.
4. Голубев, Г.Ш. Влияние терапии рanelатом стронция на исходы лечения пациентов с малоэнергетическими переломами лодыжек / Г.Ш. Голубев, В.А. Гребенчиков // Фарматека. – 2015. – № 5 (298). – С. 88-95.
5. Горягина, М.А. Остеопороз как следствие лечения ингаляционными кортикостероидами / М.А. Горягина // Медицина. – 2017. – Т. 2, № 3. – С. 15-16.
6. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом. Изд. 2-е, дополн. / под ред. О.М. Лесняк; коллектив авторов Алексеева Л.И. [и др.] // Российская ассоциация по остеопорозу. – Ярославль: ИПК «Литера», 2016. – 24 с.
7. Остеопороз у больных с бронхообструктивной патологией / И.Е. Жила [и др.] // Фарматека. – 2015. – № 4-15. – С. 46-49.
8. Пашенцева, А.В. Остеопороз у мужчин / А.В. Пашенцева, А.Ф. Вербовой // Фарматека. – 2016. – № 16 (329). – С. 17-22.
9. Платицына, Н.Г. Клинико-функциональные особенности остеопороза у больных хроническими неинфекционными заболеваниями / Н.Г. Платицына, Т.В. Болотнова // Университетская медицина Урала. – 2015. – № 2-3. – С. 51-53.
10. Correction of vitamin D insufficiency with combined strontium ranelate and vitamin D3 in osteoporotic patients / R. Rizzoli [et al.] // European journal of endocrinology. – 2014. – Т. 170, № 3. – P. 441-450.
11. Effects of strontium ranelate on markers of cardiovascular risk in postmenopausal osteoporotic women / M. Atteritano [et al.] // Endocrine. – 2016. – Vol. 53, № 1. – P. 305-312.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2017 // <http://ginasthma.org>
13. Osteoporotic vertebral fractures as part of systemic disease / L. Oei [et al.] // Journal of clinical densitometry. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 70-80.
14. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide / K.G. Saag [et al.] // Arthritis and rheumatology. – 2016. – Vol. 68, № 9. – P. 2122-2128.
15. Vitamin D and bone mineral density changes in postmenopausal women treated with strontium ranelate / A. Catalano [et al.] // Journal of endocrinological investigation. – 2015. – Vol. 38, № 8. – P. 859-863.

REFERENCES

1. Brodskaya, O.N. Gormony v lechenii bronhial'noj astmy: mify i real'nost' / O.N. Brodskaya // Astma i allergiya. – 2016. – № 3. – S. 13-14. (In Russ.).
2. Vengerovskij, A.I. Molekulyarnye mekhanizmy dejstviya bisfosfonatov i stronciya ranelata / Vengerovskij A.I., Hlусov I.A., Nechaev K.A. // Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. – 2014. – T. 77, № 9. – S. 43-46. (In Russ.).
3. Golovach, I.YU. Glyukokortikoid-inducirovannyj osteoporoz: istoricheskie aspekty i sovremennye podhody k profilaktike i lecheniyu / I.YU. Golovach // Farmateka. – 2015. – № 4-15. – S. 50-55.
4. Golubev, G.SH. Vliyanie terapii ranelatom stronciya na iskhody lecheniya pacientov s maloenergeticheskimi perelomami lodyzhek / G.SH. Golubev, V.A. Grebeshchikov // Farmateka. – 2015. – № 5 (298). – S. 88-95. (In Russ.).
5. Goryagina, M.A. Osteoporoz, kak sledstvie lecheniya ingalyacionnymi kortikosteroidami / M.A. Goryagina // Medicina. – 2017. – T. 2, № 3. – S. 15-16. (In Russ.).
6. Klinicheskie rekomendacii po profilaktike i vedeniyu bol'nyh s osteoporozom. Izdanie 2-oe, dopolnennoe / pod redakciej prof. O.M. Lesnyak; kolektiv avtorov Alekseeva L.I. [i dr.]; Rossijskaya asociaciya po osteoporozu. – Yaroslavl': IPK «Litera», 2016. – 24 s. (In Russ.).
7. Osteoporoz u bol'nyh bronhoobstruktivnoj patologiej / I.E. Zhila [i dr.] // Farmateka. – 2015. – № 4-15. – S. 46-49. (In Russ.).
8. Pashenceva, A.V. Osteoporoz u muzhchin / A.V. Pashenceva, A.F. Vervovoj // Farmateka. – 2016. – № 16 (329). – S. 17-22. (In Russ.).
9. Platicyna, N.G. Kliniko-funkcional'nye osobennosti osteoporozu u bol'nyh hronicheskimi neinfekcionnymi zabolovaniyami / N.G. Platicyna, T.V. Bolotnova // Universitetskaya medicina Urala. – 2015. – № 2-3. – S. 51-53. (In Russ.).
10. Correction of vitamin D insufficiency with combined strontium ranelate and vitamin D3 in osteoporotic patients / R. Rizzoli [et al.] // European journal of endocrinology. – 2014. – T. 170, № 3. – P. 441-450.
11. Effects of strontium ranelate on markers of cardiovascular risk in postmenopausal osteoporotic women / M. Atteritano [et al.] // Endocrine. – 2016. – Vol. 53, № 1. – P. 305-312.
12. Global Initiative for Asthma (GINA). Updated 2017 // <http://ginasthma.org>
13. Osteoporotic vertebral fractures as part of systemic disease / L. Oei [et al.] // Journal of clinical densitometry. – 2016. – Vol. 19, № 1. – P. 70-80.
14. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide / K.G. Saag [et al.] // Arthritis and rheumatology. – 2016. – Vol. 68, № 9. – P. 2122-2128.
15. Vitamin D and bone mineral density changes in postmenopausal women treated with strontium ranelate / A. Catalano [et al.] // Journal of endocrinological investigation. – 2015. – Vol. 38, № 8. – P. 859-863.

О.Н. Липатов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, Д.С. Турсуметов¹, К.Т. Ахметгареева¹
**ИММУНОТЕРАПИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

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

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

Иммунотерапия гепатоцеллюлярной карциномы является перспективным направлением в онкологии. Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) занимает до 85% всех опухолей печени. Стандартным лечением ГЦР является терапия сорафенибом. В данной статье приводится анализ результатов лечения пациентов исследуемой группы, получавших иммунотерапию дурбалумабом (26,6%) и его комбинацией с тремелимумабом (26,6%). В контрольную группу вошли пациенты, получавшие сорафениб 800 мг в сутки (46,6%). На базе Республиканского клинического онкологического диспансера (РКОД) в исследовании приняли участие 15 пациентов с подтвержденной прогрессией гепатоцеллюлярного рака. Основным моментом включения пациентов в исследование являлось иммуногистохимическое заключение о наличии VEGF-, PDGF- и CTLA4-рецепторов в образцах опухолей. Оценивались общая выживаемость и выживаемость без прогрессии. Средняя продолжительность жизни составила 4,5 месяца. Выживаемость без прогрессирования отмечена у 4 (26,6%) пациентов, 1 пациент в настоящее время активно получает терапию.

Иммунотерапия позволяет достичь увеличения выживаемости без прогрессирования, но не увеличивает общую выживаемость. Стандартная терапия сорафенибом дает лучшие результаты лечения метастатического ГЦР.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, иммунотерапия, метастазирование.

O.N. Lipatov, K.V. Menshikov, D.S. Tursumetov, K.T. Akhmetgareeva
**IMMUNOTHERAPY OF HEPATOCELLULAR CANCER
IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Immunotherapy of hepatocellular carcinoma (HCC) is a promising trend in oncology. HCC takes up to 85% of all liver tumors. Sorafenib therapy is a standard treatment for HCC. This article analyzes the results of treatment of the study group who received immunotherapy with durvalumab (26,6%) and its combination with tremelimumab (26,6%). The control group included patients who received sorafenib 800 mg per day (46,6%). On the basis of the Republican Clinical Oncological Centre 15 patients with confirmed progression of hepatocellular cancer took part in the study. The main point of including patients in the study is the immunohistochemical conclusion on the presence of VEGF, PDGF and CTLA4 receptors in tumor samples. We evaluated the overall survival, progression-free survival. The average life expectancy was 4.5 months. Progression-free survival was observed in 4 patients (26,6%), 1 patient is currently actively receiving therapy.

Immunotherapy allows for increased progression-free survival, but does not increase overall survival. Standard therapy with sorafenib shows the best results for metastatic HCC therapy.

Key words: hepatocellular cancer, hepatocellular carcinoma, immunotherapy, metastasis.

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль печени. Заболевание, как правило, на ранних стадиях не дает симптоматики, быстро прогрессирует, диагностируется на поздних стадиях. Стандартные подходы к лечению распространенного процесса не увеличивают общую выживаемость и проявляют высокую общую токсичность.

По данным ВОЗ за 2018 год смертность от ГЦР составила 782000 случаев. ГЦР занимает до 85% всех опухолей печени. В РФ в 2018 году выявлено 5118 пациентов с ГЦР в сравнении с 2008 годом – 3658 пациентов отмечается прирост заболеваемости на 40,27%, среднегодовой темп прироста составляет 3,30% [1]. В г. Уфе за 2018 год выявлено 49 пациентов с ГЦР, заболеваемость на 100000 тысяч населения составила 4,3. По республике выявлено 162 случая, заболеваемость составила 4,0 на 100000 населения. Следует отметить, что выявлено 92,6% пациентов с III–IV стадиями заболевания и только 7,4% пациентов показано радикальное хирургическое лечение.

Наиболее часто для оценки распространенности процесса поражения печени и определения тяжести цирроза и состояния пациента используются Барселонская система стадирования (рис. 1) и классификация по Чайлд–Пью (табл. 1). Выделяют пять стадий болезни: от стадии 0 (очень ранней), А (ранней) до стадии D (терминальной). Основная группа пациентов ГЦР имеет класс C/B и Чайлд–Пью не ниже В.

Таблица 1

Классификация тяжести цирроза печени (по Чайлд–Пью)

Признак	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	небольшой (легко контролируемый)	умеренный / большой (плохо контролируемый)
Энцефалопатия	нет	1-2 степени	3-4 степени
Гипербилирубинемия, мкмоль/л	<34,2	34,2-51,3	>51,3
Уровень альбумина, г/л	>35	30-35	<30
Протромбиновый индекс, %	>80	60-80	<60
МНО	<1,8	1,8-2,3	>2,3

Сумма баллов 5-7 (класс А) — начальная стадия ЦП.

Сумма баллов 8-10 (класс В) – умеренно выраженный ЦП.

Сумма баллов 11 и более (класс С) – терминальная стадия ЦП.

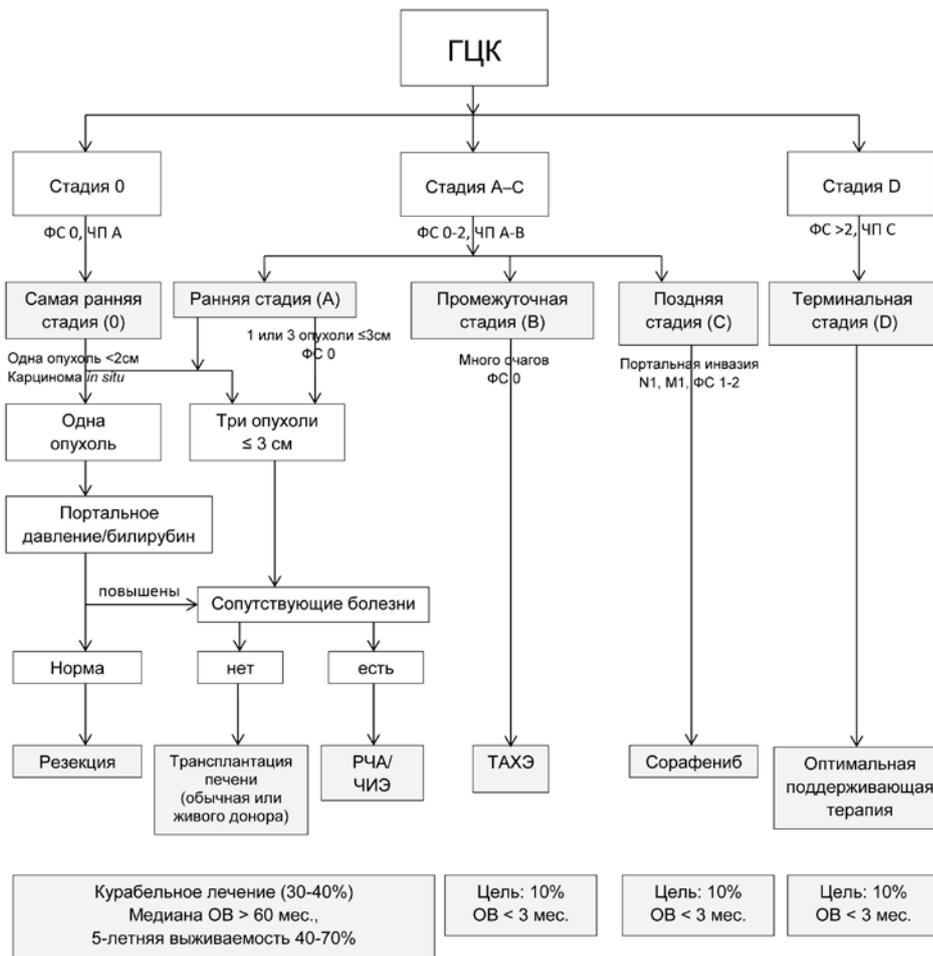


Рис. 1. Барселонская система стадирования (BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer)

Основными этиологическими факторами ГЦР являются хронические поражения печени, такие как хронические вирусные гепатиты В и С, неалкогольные гепатиты, цирротические изменения печени. Главную роль в развитии ГЦР играют хронические вирусные гепатиты и цирроз печени. Цирротическое изменение паренхимы печени является многоступенчатым этапом переход в карциному. Хронические гепатиты В и С приводят к поломкам генетического аппарата клетки, приводящим к превращению клеточной популяции в диспластический узел. Путь к выживанию клетки становится патологическим, и пролиферация приобретает злокачественный фенотип.

ГЦР – генетически ассоциированная болезнь. *In vitro*, клетки опухоли могут иметь следующие патогены – P53, P16, P73, APC, PTEN, IGF-2, BRCA2, SMAD2, SOCS, beta-catenin, retinoblastoma proteins, c-myc and cyclin D1 proteins [2]. Несмотря на специфические генетические мутации, при иммуногистохимическом исследовании так же можно обнаружить факторы сосудистого роста (VEGF), EGFR, CTLA-4 [3].

На данный момент консервативная терапия ГЦР – самый обсуждаемый вопрос современной онкологии. В клинических реко-

мендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) препаратом первой линии является сорафениб (анти VEGF, PDGF) в дозировке 800 мг в сутки [4]. Общая выживаемость при терапии сорафенибом составляет 10,7 месяца [5]. Также рассматривается полихимиотерапия в режиме GemCis – гемцитабин 1000 мг/м² в первый и 8-й дни, цисплатин 25-30 мг/м².

Изучение «иммунологических контрольных точек», таких как рецепторы PD1 и его лиганды PDL1 и PDL2, а также CTLA 4, дает возможность применять иммунотерапию как метод лечения метастатического ГЦР. Основная функция этих рецептов – регуляция и модуляция иммунного ответа. Результатом лечения является уменьшение повреждений клетки и торможение аутоиммунных процессов. Использование этого сигнального пути позволяет опухолевым клеткам предотвращать активацию опухоли специфичных Т-лимфоцитов и уходить от распознавания иммунной системой.

В настоящее время остро стоит вопрос об использовании иммунотерапии. Препарат Дурвалумаб – анти PDL1 и PD-1 рецепторов – в 2018 году во время оценки результатов I/II

фазы клинических исследований, показал следующие результаты: медиана выживаемости составила 13,2 месяца [6]. Тремелимуаб (анти CTLA-4) в 2018 году показал, что медиана выживаемости составляет 6,48 месяца [7].

Комбинация Дурвалумаба и Тремелимуаба в I/II фазе многоцентровых клинических исследований в 2018 году показала, что у 40 (25%) пациентов отмечен ответ на терапию. У 10% выявлены бессимптомное повышение трансаминаз и выраженная токсичность (AE gr.3) [8].

Цель исследования – изучение времени выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой в Республике Башкортостан при проведении иммунотерапии.

Материал и методы

В 2017 году была начата III фаза рандомизированных клинических исследований лечения метастатического ГЦР HIMALAYA. Пациенты стратифицированы в соответствии с макрососудистой инвазией, этиологией заболевания печени (ВГВ, ВГС, другие этиологические факторы) и статусом ECOG 0 или 1 балл. Основной конечной точкой для этого исследования является общая выживаемость (ОС) [9].

В целом для исследования HIMALAYA были взяты 1310 пациентов различных клинических центров и разделены на 3 группы: пациенты, получающие дурвалумаб (MEDI4736), пациенты, получающие комбинацию дурвалумаба и тремелимуаба, и пациенты, получающие стандартное лечение сорафенибом. В исследовании рассматривалась возможность применения иммунотерапии при наличии у пациента хронических вирусных гепатитов. Так, ГЦР может реагировать на иммунотерапию из-за более высокой экспрессии иммуносупрессивных клеток и повышенной регуляции иммунных контрольных точек CTLA-4 и PD-1 [10]. Вирусная нагрузка гепатита В (HBV) и гепатита С (HCV) приводит к повышению регуляторных Т-клеток и экспрессии PD-L1 / PD-1 [10]. Блокада иммунных контрольных точек PD-L1 / PD-1 или CTLA4 продемонстрировала клиническую пользу монотерапии в лечении ГЦК. В доклинических исследованиях комбинация антител против PD-L1 и антител против CTLA-4 усиливала противоопухолевую активность по сравнению с монотерапией. Это указывает на то, что эти два пути не являются избыточными.

На базе Республиканского клинического онкологического диспансера в исследовании HIMALAYA приняли участие 15 пациентов. По системе TNM пациенты были распределены следующим образом: $T_3N_0M_0$ – 26,6%

(4 пациента), $T_3N_1M_1$ – 26,6% (4 пациента), $T_4N_0M_1$ – 13,3% (2 пациента), $T_4N_1M_1$ – 13,3% (2 пациента), $T_3N_xM_1$ – 6,6% (1 пациент), $T_2N_0M_1$ – 6,6% (1 пациент), $T_3N_1M_0$ – 6,6% (1 пациент). Данные представлены на рис. 2.

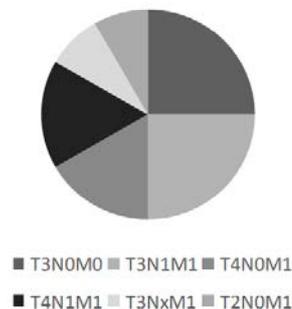


Рис. 2. Распределение пациентов по стадиям

По шкале тяжести циррозов Чайлд–Пью пациенты относились к классу А, по классификации BCLC 8 пациентов имели класс В, 7 пациентов – класс С (рис. 3).

Шесть (40%) пациентов имели хронические гепатиты, из них 5 – хронический гепатит С, 1 пациент – хронический гепатит В.



Рис. 3. Соотношение пациентов в соответствии с BCLC

Шесть (40%) пациентов имели хронические гепатиты, из них 5 – хронический гепатит С, 1 пациент – хронический гепатит В.

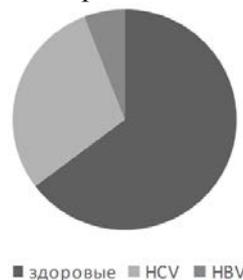


Рис. 4. Распространенность хронических вирусных гепатитов

Цирротическое поражение печени и как его проявление варикозное расширение вен пищевода были отмечены у 40% исследуемых.

В группу пациентов, получающих дурвалумаб, было рандомизировано 4 (26,6%) пациента, в группу комбинации дурвалумаба и тремелимуаба – 4 (26,6%), стандартную терапию сорафенибом (контрольная группа) получали 7 (46,6%) пациентов. Средний возраст пациентов составил 61,4 года. В исследовании

участвовали 9 мужчин и 6 женщин. Эффективность проводимой терапии оценивалась методом спиральной компьютерной томографии в соответствии с критериями RECIST 1.1.

Результаты и обсуждение

Выживаемость без прогрессирования отмечена у 4 (26,6%) пациентов, один пациент в настоящее время активно получает терапию. Три пациента получали стандартную терапию, один пациент – инфузию дурвалумаба 1 раз в 28 дней. Ныне активный пациент получает терапию сорафенибом, количество циклов лечения на данный момент составляет 21, средняя продолжительность жизни – 4,5 месяца. Среднее количество циклов терапии дурвалумабом – 6, выживаемость без прогрессии у одного пациента; при комбинации

дурвалумаба и тремелимумаба – среднее количество циклов – 4,7, выживаемость без прогрессии – 0; при монотерапии сорафенибом среднее количество циклов – 6,5, выживаемость без прогрессии – 3 пациента, из них 1 пациент получает терапию в настоящее время.

Среди нежелательных явлений, возможно, связанных с проводимой терапией, были выявлены такие, как слабость, тошнота, рвота, боль в животе, диарея, ладонно-подошвенный синдром, крапивница, артралгия, повышение трансаминаз, проявления энцефалопатии. Степень токсичности ни в одном случае не превышала III (табл. 2). Прогрессия основного заболевания по критериям RECIST 1.1 была отмечена у 10 пациентов.

Таблица 2

Нежелательные явления у пациентов в ходе исследования

Нежелательные явления	T3N0M0	T3N1M1	T4N0M1	T4N1M1	T3NxM1
Ладонно-подошвенный синдром (26,6%)	3	0	1	0	0
Крапивница (6,6%)	1	0	0	0	0
Повышение трансаминаз (20%)	2	1	0	0	0
Артралгия (13,3%)	2	0	0	0	0
Слабость (93,3%)	8	5	1	0	0
Тошнота/рвота (86,6%)	9	4	0	0	0
Диарея (20%)	3	0	0	0	0
Энцефалопатия (6,6%)	1	0	0	0	0

Выводы

Иммунотерапия позволяет достичь увеличения выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастатическим ГЦР, однако она не продемонстрировала увеличения общей выживаемости пациентов с ГЦР.

Стандартная терапия сорафенибом показывает лучшие результаты лечения метастатического ГЦР: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования.

Участие пациента в клиническом исследовании, особенно при прогрессировании на стандартной терапии, является методом выбора.

Сведения об авторах статьи:

Липатов Олег Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий курсом онкологии и патологической анатомии ИДПО ВО ФГБОУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lipatovoleg@bk.ru.

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

Турсметов Давлат Сайтмуратович – к.м.н., доцент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ВО ФГБОУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ufa.davlat@gmail.com.

Ахметгареева Камилла Тагировна – ординатор кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ВО ФГБОУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dr.camilaahmetgareeva@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпин, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)/ А.Д. Карпин, В.В. Старинский, Г.В.Петрова//М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2019. -250с.
2. Brito, A. F. Hepatocellular carcinoma and chemotherapy: the role of p53/ A. F. Brito [et al.]// Chemotherapy. -2012.-V. 58(5).-P:381-386.
3. Villanueva, A. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma/ A. Villanueva, J.M. Llovet// Gastroenterology. -2011.- V. 140(5). -P:1410-1426.
4. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma/ J.M. Llovet [et al.]// N Engl J Med.- 2008.- Jul 24.-V. 359(4).-P:378-90.
5. Wainberg Z.A, Segal N.H, Jaeger D, [et al.] Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)/ Wainberg Z.A, Segal N.H, Jaeger D, [et al.] // J Clin Oncol.- 2017.-V.35(15_suppl).-P:4071.
6. Sangro B. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C/ B. Sangro [et al.]// J Hepatol.- 2013.- Jul.-V.59(1).-P:81-8.
7. Kelley R.K. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses/ Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, [et al.] // J Clin. Oncol.- 2017.-V.35 (15_suppl).-P: 4073.
8. A randomized, multicenter phase 3 study of durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): HIMALAYA study/ Ghassan K. [et al.]// J. of clinical Oncology.-2018.-V.36.-P:41144.
9. Hato T Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions/ Hato T, Goyal L, Greten T.F, [et al.] // Hepatology.- 2014.-V. 60.-P: 1776-1782.
10. Miroux C. Regulatory T cells in HBV and HCV liver diseases: implication of regulatory T lymphocytes in the control of immune response/ Miroux C, Vausselin T, Delhem N. //Expert Opin Biol Ther.- 2010.-Nov.10(11).-P: 1563-1573.

REFERENCES

1. Karpin, A.D. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')/ A.D. Karpin, V.V.Starinskij, G.V.Petrova//M.: MNIOI im. P.A. Gercena -filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii,2019.-250s.(In Russ.).
2. Brito, A. F. Hepatocellular carcinoma and chemotherapy: the role of p53/ A. F. Brito [et al.]// *Chemotherapy*. -2012.-V. 58(5).-P:381-386.
3. Villanueva, A. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma/ A. Villanueva, J.M. Llovet// *Gastroenterology*. -2011.- V. 140(5). -P:1410-1426.
4. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma/ J.M. Llovet [et al.]// *N Engl J Med*.- 2008.- Jul 24.- V. 359(4).-P:378-90.
5. Wainberg Z.A, Segal N.H, Jaeger D, [et al.] Safety and clinical activity of durvalumab monotherapy in patients with hepatocellular carcinoma (HCC)/ Wainberg Z.A, Segal N.H, Jaeger D, [et al.] // *J Clin Oncol*.- 2017.-V.35(15_suppl).-P:4071.
6. Sangro B. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C/ B. Sangro [et al.]// *J Hepatol*. – 2013.- Jul.-V.59(1).-P:81-8.
7. Kelley R.K. Phase I/II study of durvalumab and tremelimumab in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): phase I safety and efficacy analyses/ Kelley RK, Abou-Alfa GK, Bendell JC, [et al.] // *J Clin. Oncol*.- 2017.-V.35 (15_suppl).-P: 4073.
8. A randomized, multicenter phase 3 study of durvalumab (D) and tremelimumab (T) as first-line treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): HIMALAYA study/ Ghassan K. [et al.]// *J. of clinical Oncology*.-2018.-V.36.-P:41144.
9. Hato T Immune checkpoint blockade in hepatocellular carcinoma: current progress and future directions/ Hato T, Goyal L, Greten T.F, [et al.] // *Hepatology*.- 2014.-V. 60.-P: 1776-1782.
10. Miroux C. Regulatory T cells in HBV and HCV liver diseases: implication of regulatory T lymphocytes in the control of immune response/ Miroux C, Vausselin T, Delhem N. // *Expert Opin Biol Ther*.- 2010.-Nov.10(11).-P: 1563-1573.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.451.16 : 615.454.142 : 615.454.144

© Коллектив авторов, 2019

А.А. Чахирова¹, Н.В. Благоразумная¹, Е.А. Масловская¹, К.А. Пупыкина², Е.В. Морозова³

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ И АНАЛИЗ ФИТОМАЗИ С МАСЛЯНЫМ ЭКСТРАКТОМ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО

¹Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России, г. Пятигорск

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ФГБОУ ВО «Северо-Осетинский государственный университет

имени Коста Левановича Хетагурова», г. Владикавказ

Трава донника лекарственного имеет богатый набор биологически активных веществ, обладающих разнообразным фармакологическим действием. Донник лекарственный широко используется в народной и официальной медицине только в виде настоев и отваров, а также входит в состав различных сборов. Настоящая работа посвящена изучению травы донника лекарственного, масляного экстракта и мази, полученных на его основе. В ходе экспериментальных исследований методом прессования с предварительной экстракцией соевым маслом получен масляный экстракт донника; разработан оптимальный состав и предложена рациональная технология мягкой лекарственной формы – мази на его основе. Проведена «сквозная» стандартизация в ряду «лекарственное растительное сырье – промежуточный продукт – лекарственная форма». Полученные в результате эксперимента данные свидетельствуют о целесообразности термообработки при получении масляного экстракта донника, повышающей содержание основных действующих веществ в готовом продукте. Содержание каротиноидов в предложенной мази составило 3,88% с относительной погрешностью $\pm 1,87\%$ (спектрофотометрический метод). Доказано, что мазь обладает достаточной осмотической активностью, поглощая почти двукратное количество воды с малозаметным изменением консистенции, удовлетворительной намазывающей способностью, хорошей биоадгезией.

Ключевые слова: донник лекарственный, масляный экстракт, мазь, каротиноиды, спектрофотометрия.

A.A. Chakhirova, N.V. Blagorazumnaya, E.A. Maslovskaya, K.A. Pupykina, E.V. Morozova

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY AND ANALYSIS OF HERBAL OINTMENT WITH OIL EXTRACT OF MELILOTUS OFFICINALIS

The herb of melilotus officinalis has a rich set of biologically active substances with a variety of pharmacological action. Melilotus officinalis is widely used in folk and official medicine only in the form of infusions and decoctions, and is also a part of various teas. This work is devoted to the study of the melilotus officinalis herb, oil extract and ointment obtained on its basis. In the course of experimental studies by pressing with pre extraction of soybean oil oil extract of melilot was obtained; the optimal composition was developed and the rational technology of semisolid dosage form - ointment based on it was proposed. A «cross – cutting» standardization in the series «medicinal plant raw materials – intermediate product-dosage form» was carried out. The data obtained as a result of the experiment indicate the feasibility of heat treatment in the preparation of oil extract of melilotus officinalis, increasing the content of the main active substances in the finished product. The content of carotenoids in the proposed ointment was 3,88 % with a relative error of $\pm 1,87\%$ (spectrophotometric method). It is proved that the ointment has sufficient osmotic activity, absorbing almost twice the amount of water with little noticeable change in consistency; satisfactory spreading ability; good bioadhesion.

Key words: Melilotus officinalis, oil extract, ointment, carotenoids, spectrophotometry.

В настоящее время лекарственные препараты (ЛП) для наружного применения и косметические средства все чаще готовят с использованием фитокомпозиций. Это обусловлено мягкостью и широким диапазоном действия, наличием соответствующей сырьевой базы и экологически стабильной технологией [1,2].

Лекарственное растительное сырье (ЛРС), содержащее биологически активные вещества (БАВ), проявляющие антиоксидантное, противовоспалительное, регенерирующее действие, представляют особый интерес для лечения кожных заболеваний [3,4,5].

В качестве основных растительных объектов, используемых в наружных лекарственных формах (ЛФ), являются: шалфей, зверобой, донник лекарственный [1].

Донник лекарственный (*Melilotus officinalis* (L.) Desr.) – широко распространенное лекарственное растение семейства бобовых (Fabaceae), имеющее достаточную сырьевую базу и богатый химический состав. Основными действующими веществами донника лекарственного являются кумарины, флавоноиды и каротиноиды, что позволяет предполагать наличие у них противовоспалительного, ранозаживляющего и противогрибкового действия [6,7].

Широкое применение в медицинской практике находят масляные каротинсодержащие препараты растительного происхождения с указанной активностью. Ассортимент таких препаратов, как масло шиповника, масло облепихи, каротолин, достаточно скудный. Эти препараты удовлетворяют потребность населения лишь на 10-15%, поэтому актуальной задачей

являются поиск и скрининг альтернативных источников сырья для разработки аналогичных растительных препаратов. Особое внимание уделяется использованию отечественного сырья, что делает возможным обеспечение населения недорогими ЛП противовоспалительного и ранозаживляющего действия [8,9]. Перспективным в этом плане является донник лекарственный, который был выбран нами в качестве объекта исследования, тем более что официальных ЛП из него пока не получают.

Целью настоящего исследования являются разработка состава и технологии мази на основе масляного экстракта из травы донника лекарственного, а также выбор норм качества полученного препарата.

Материал и методы

Для идентификации каротиноидов, находящихся в траве донника лекарственного, использовались реакция взаимодействия с хлоридом сурьмы в хлороформе, а также метод тонкослойной хроматографии (ТСХ): измельченное ЛРС экстрагировалось хлороформом в течение 1,5 часа, полученное извлечение фильтровалось и наносилось на пластинку «SilufolUV-254»; в качестве системы растворителей использовалась смесь гексана – эфира (8:2). Хроматографирование осуществлялось в течении 20 минут, далее хроматограмма высушивалась на открытом воздухе и обрабатывалась раствором фосфорно – молибденовой кислоты в спирте при температуре 60°C [10-12].

Масляный экстракт из травы донника получали методом прессования с предварительной экстракцией соевым маслом без термообработки (образец №1) и с термообработкой (образец №2).

Биофармацевтические исследования мази с масляным экстрактом донника лекарственного проводились путем определения высвобождения липофильных веществ из мягких ЛФ в модельных условиях по методике, предложенной Г.Н. Ковальской [16,17]. В качестве модельной среды, характеризующей гидрофильно-липофильный баланс структур организма и оптимально приближающийся по свойствам к живой ткани, использовалась среда, состоящая из равных частей эмульсий прямого и обратного типов. Высвобождение биологически активных веществ (БАВ) из мази регистрировали в течение 72 часов после выдерживания их в термостате при температуре 37°C [18].

Осмотическая активность мази изучалась методом диализа через полупроницаемую мембрану (целлофан толщиной 45 мкм) по об-

щепринятой методике. Результаты оценивали через каждые 2 часа в течение 10 часов по количеству поглощенной влаги.

Намазываемость ЛФ исследовали путем аппликации образца мази между предметными стеклами под груз. Мазь под действием груза растекалась, образуя пятно определённого диаметра. Определение прилипаемости проводилось по следующей методике: навеску мази 0,5 г помещали на фалангу указательного пальца с помощью шпателя, не втирая в кожу. После этого создавались отпечатки пальцев на целлофане (пока не исчезнут следы отпечатков). Полученные отпечатки проявлялись с помощью цинка оксида и подсчитывались [19].

Результаты и обсуждение

Трава донника лекарственного имеет богатый набор биологически активных веществ, обладающих разнообразным фармакологическим действием. В связи с тем, что трава донника используется нами для получения масляного экстракта, важное значение имеет изучение липофильных веществ данного растения, которые обуславливают противовоспалительное и ранозаживляющее действие. Такой группой биологически активных веществ являются каротиноиды. Обнаружение их в траве донника осуществлялось с помощью качественной реакции с хлоридом сурьмы в хлороформе с образованием продуктов окрашенных в сине – зелёный цвет. Однако данная методика является не специфичной, поэтому для обнаружения каротиноидов и последующего их разделения нами был использован хроматографический метод: предварительно полученные хлороформные извлечения из анализируемых объектов наносили на пластинку «Silufol UV-254», затем помещали в камеру с системой растворителей «гексан – эфир (8:2)» и хроматографировали 20 минут. После высушивания и обработки хроматограммы раствором фосфорно – молибденовой кислоты в спирте ($T = 60^{\circ}\text{C}$) на пластинке проявлялись пятна синего цвета на желто-зеленом фоне со значениями R_f 0,61; 0,82, что свидетельствует о наличии α -каротина и β -каротина. Наряду с этим проявились также три неидентифицированных пятна со значениями R_f 0,41; 0,23 и 0,13.

Для получения масляного экстракта из травы донника лекарственного был апробирован способ прессования с предварительной экстракцией соевым маслом, позволяющий получать масляные экстракты, максимально приближенные по содержанию основных действующих веществ к нативному жирному маслу. Готовили 2 образца: в первом случае пор-

ция ЛРС с известным содержанием каротиноидов замачивалась в подогретом до 60-65°C соевом масле в соотношении 1:10 и настаивалась в течение часа при температуре 20-22°C (образец № 1 – масляный экстракт без термообработки); во втором случае настаивание проводилось при нагревании до 60-65°C также в течение часа (образец № 2 – масляный экстракт с термообработкой). Затем замоченный шрот загружался в перфорированный стакан пресса и подвергался прессованию под давлением 100–120 кг/см² на гидравлическом и шнековом прессе [13,14,15]. Полученный масляный экстракт донника лекарственного представлял собой маслянистую жидкость, ярко-желтого цвета с характерным запахом и вкусом.

Для подтверждения присутствия каротиноидов в масляном экстракте донника лекарственного использовали также качественную реакцию, хроматографический метод анализа и дополнительно метод УФ-спектроскопии. При этом масляные извлечения из травы донника растворяли в хлороформе и снимали спектральные характеристики в диапазоне длин волн 400-550 нм на спектрофотометре СФ-2000. В результате было установлено, что спектры поглощения имеют максимумы поглощения при 425±2 нм, 450±2 нм и 475±2 нм, что соответствует данным литературы по поглощению каротиноидов [21].

С целью изучения эффективности экстракции анализу подвергались масляные экстракты без термообработки (образец № 1) и с термообработкой (образец № 2). Точную навеску масляного извлечения около 0,05-0,08 г помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в хлороформе, доводили до метки, перемешивали. Измеряли оптическую плотность полученных растворов при длине волны 450 нм на спектрофотометре СФ-2000, в качестве раствора сравнения использовали хлороформ. Расчет содержания каротиноидов проводили по удельному показателю светопоглощения по формуле:

$$\frac{X_{\text{МГ}}}{\%} = \frac{A_x \times W_{\text{МК}} \times 1000}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times a}, \text{ где}$$

A_x – оптическая плотность стандартного образца,
 $A_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель светопоглощения (2500),
 a – навеска масляного извлечения, г.

Результаты количественного определения каротиноидов в масляном извлечении без термообработки приведены в табл. 1.

Таблица 1
 Результаты количественного определения каротиноидов в масляном извлечении без термообработки

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено, мг/%	Метрологические характеристики
0,0601	0,234	38,94	$\bar{X}=38,61$ $S^2 = 0,23$ $S = 0,48$ $S_x = 0,197$ $\epsilon = 1,31\%$
0,0599	0,228	38,06	
0,0615	0,237	38,53	
0,0586	0,230	39,25	
0,0618	0,240	38,83	
0,0591	0,225	38,07	

Согласно данным, приведенным в табл.1, в масляном извлечении из травы донника без термообработки содержание каротиноидов составляет около 38,61 мг/% при относительной погрешности ±1,31%.

По этой же методике проводили количественное определение в масляном извлечении после термообработки (табл. 2).

Таблица 2
 Результаты количественного определения каротиноидов в масляном извлечении после термообработки

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено, мг/%	Метрологические характеристики
0,0608	0,258	42,43	$\bar{X}=42,35$ $S^2 = 0,064$ $S = 0,25$ $S_x = 0,103$ $\epsilon = 0,62\%$
0,0621	0,264	42,54	
0,0591	0,252	42,67	
0,0605	0,255	42,11	
0,0616	0,261	42,35	
0,0647	0,271	42,01	

В масляном извлечении из травы донника после термообработки содержание каротиноидов составляет 42,35 мг/%, при относительной погрешности ±0,62%.

Полученные в результате эксперимента данные свидетельствуют о целесообразности термообработки при получении масляного экстракта донника, повышающей содержание основных действующих веществ в готовом продукте. При разработке состава и технологии мази на основе масляного экстракта из травы донника лекарственного были проведены исследования по выбору вспомогательных веществ для создания оптимальной композиции мази, содержащей масляный экстракт донника, с хорошими технологическими свойствами.

Были изучены следующие основы: состав № 1 (вазелин), состав № 2 (вазелин, эмульгатор Т-2, вода очищенная) и состав № 3 (Аэросил А-380). Выбор данных композиций основывался на физико-химических свойствах основного действующего вещества – масляного экстракта донника.

Способность к высвобождению БАВ масляного экстракта донника из различных мазевых основ оценивали по величине окрашенной зоны модельной среды. Результаты эксперимента представлены на рисунке.

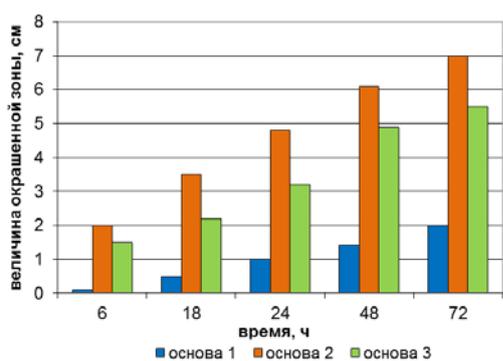


Рис. Результаты высвобождения каротиноидов из мазевых композиций

Из результатов проведенного эксперимента видно, что максимальное высвобождение каротиноидов наблюдается из мази с масляным экстрактом донника лекарственного, приготовленного на эмульсионной основе (состав № 2).

В ходе эксперимента по изучению осмотической активности обнаружено, что все составы поглощают воду, однако динамика этого процесса различна. Уже через 2 часа образец мази состава № 2 поглощал до 75% воды, а максимальное поглощение до 170% от первоначальной массы происходило через 10 часов, при этом наблюдалось сохранение агрегативной устойчивости и способность высвобождать действующие вещества. Это свидетельствует о том, что мазь на эмульсионной основе с масляным экстрактом донника лекарственного обладает достаточной осмотической активностью, поглощая почти двукратное количество воды с мало заметным изменением консистенции.

Одним из показателей реологических характеристик мягких ЛФ является способность мази намазываться и оставаться на поверхности кожных покровов (прилипать) [15,22,23].

Проведённые исследования позволили установить, что мазь обладает удовлетворительной намазывающей способностью (диаметр образовавшегося пятна составляет 3,8 см) и хорошей прилипаемостью (22 отпечатка).

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что наиболее рациональным составом мази, который удовлетворяет всем требованиям, предъявляемым к современным мягким лекарственным формам, является следующий (на 100,0 продукта, г.): масляный экстракт донника лекарственного 9,0; вазелин 55,0; эмульгатор Т-2 9,0 и вода очищенная 27,0.

Готовые образцы мазей с масляным экстрактом донника лекарственного были проанализированы по следующим показателям: опи-

сание, значение рН водного извлечения, подлинность и содержание каротиноидов.

В результате исследования было установлено, что все исследуемые образцы представляли собой мазь жёлтого цвета с характерным запахом и были однородны.

Для определения значений рН образцов к навеске мази, массой 5,0 г, прибавляли 20 мл воды и нагревали на водяной бане до расплавления основы, затем охлаждали, фильтровали и измеряли значения рН полученного раствора. Результаты укладывались в интервал от 5,2 до 6,0.

Для определения подлинности каротиноидов в мазях использовали цветную качественную реакцию с хлоридом сурьмы, хроматографический анализ и спектральные исследования, которые позволили подтвердить присутствие данной группы веществ в мази.

Количественное определение каротиноидов в образцах мазей проводили спектрофотометрическим методом: точную навеску мази на эмульсионной основе (около 0,6 г) помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в хлороформе, доводили до метки, перемешивали и фильтровали раствор через безводный сульфат натрия. Оптическую плотность полученного извлечения измеряли при длине волны 450 нм, в качестве раствора сравнения использовали хлороформ. Результаты количественного определения каротиноидов в мази приведены в табл. 3. Относительная погрешность опыта не превышает $\pm 1,87\%$.

Таблица 3

Результаты количественного определения каротиноидов в мази с масляным экстрактом донника

Навеска, г	Оптическая плотность	Найдено, мг/%	Метрологические характеристики
0,609	0,237	3,89	$\bar{X} = 3,88$ $S^2 = 0,0048$ $S = 0,69$ $S_x = 0,028$ $\varepsilon = \pm 1,87\%$
0,618	0,238	3,85	
0,600	0,234	3,90	
0,636	0,254	3,99	
0,598	0,231	3,86	
0,582	0,220	3,78	

Таблица 4

Нормы качества мази с масляным экстрактом донника

Показатели качества	Нормы и методы определения
Описание	Однородная мазь жёлтого цвета с характерным запахом входящих в её состав ингредиентов (визуально)
рН	От 5,2 до 6,0
Подлинность, каротиноиды	Максимумы поглощения при длинах волн 422-425 нм, 450-452 нм, 470-475 нм (УФ-спектрофотометрия) Цветная качественная реакция Метод ТСХ
Содержание каротиноидов, мг/%	Не менее 3,88 (метод спектрофотометрии)
Срок годности	12 месяцев при температуре 3-5°C (метод естественного хранения)

Для полученных образцов мазей с масляным экстрактом проведены исследования по установлению срока годности методом естественного хранения при температуре 3–5°C (в холодильнике установлен срок годности). Было установлено, что в течение 12 месяцев все образцы мази соответствовали требованиям и приведённым показателям качества.

Таким образом, оценку качества разра- ботанной мази на основе масляного экстракта

донника лекарственного предложено прово- дить по следующим показателям (табл. 4).

Заключение

По результатам проведенных исследо- ваний нами предложены способ получения масляного экстракта травы донника лекар- ственного, а также оптимальный состав, ра- циональная технология получения мази на основе масляного экстракта донника лекар- ственного и основные показатели качества мягкой ЛФ на его основе

Сведения об авторах статьи:

Чахирова Анна Анатольевна – к.ф.н., доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологи- и Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: annachahirova@icloud.com.

Благодарная Наталья Васильевна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Пяти- горского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пяти- горск, пр. Калинина, 11. E-mail: pharmacchemistry@mail.ru.

Масловская Екатерина Александровна – к.ф.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологиче- ской химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиал ФГБОУ ВолгГМУ Минздрава России. Адрес: 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11. E-mail: pharmacchemistry@mail.ru.

Пупыкина Кира Александровна – д.фарм.н., профессор кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии, профессор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pupykinaka@gmail.com.

Морозова Елизавета Владимировна – к.ф.н., доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО СОГУ им. К.Л. Хетагурова. Адрес: 362025, г. Владикавказ, ул. Ватутина, 44-46. E-mail: maychelo@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсеева, С.Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимент продукции, особенности получения (обзор)/С. Б. Евсеева, Б.Б. Сысуюв // Фармация и фармакология. – 2016. – Т. 4, № 3. – С. 4-37.
2. Shikov A.N. New effective phytopreparations from herbal oily extracts / A.N. Shikov [et al.] // Proc. Book of XXVI Symposium for medicinal and aromatic plants. – 26-30 September 2004. – Bajina Basta. – P.30-41.
3. Vorobyova, O.A. Analysis of the components of pumpkin seed oil in suppositories and the possibility of its use in pharmaceuticals / O.A.Vorobyova [et al.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research. – 2014. – No6(5). – P. 1106-1116.
4. Ong, ASH Natural sources of carotenoids from plants and oils / ASH Ong, ES Tee // Meth. Enzymol. – 1992. – V.213. – P. 142-167.
5. Kiokias S. Antioxidant properties of annatto carotenoids/ S. Kiokias, M. H. Gordon // Food Chemistry. – 2003. – Vol. 83. – P. 523-529.
6. Каромаратов, И.Д. Лекарственное растение донник лекарственный/ И.Д. Каромаратов, С.И. Каххорова // Эл. журнал Биология и интегративная медицина. – 2016. – №6. – С.209-218.
7. Харлампович, Т.А. Фитохимическое изучение и стандартизация донника лекарственного травы, произрастающего на террито- рии Алтайского края: автореф. дис..... канд. фарм. наук. – Пермь, 2014. – 21 с.
8. Пчельникова, А.В. Разработка технологии получения масляных экстрактов из растительного сырья/ А.В. Пчельникова [и др.]// Продукт.ВУ. – 2014. – №6 (133), март. – С. 234.
9. Новокрещенова, И.В. Анализ современных технологий масляных экстрактов/ И.В. Новокрещенова, Ю.Н. Гуляева // Инновации в здоровье нации: сборник материалов V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Го- род. – 2017. – С. 296-299.
10. Финкельштейн, Е.И. Современные методы анализа каротиноидов (обзор) / Е.И. Финкельштейн // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 2. – С. 29-40.
11. Курегян, А.Г. Сравнительный анализ каротиноидов облепихового масла методом тонкослойной хроматографии/А.Г. Курегян, С.В. Печинский, Е.А. Карандеева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №2-2. – С. 507.
12. Курегян, А.Г. Хроматографические методы, используемые в анализе каротиноидов (ОБЗОР)/А.Г. Курегян, С.В. Печинский, И.Н. Зилфикаров // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. – №11. – С. 3-16.
13. Шиков, А.Н. Растительные масла и масляные экстракты: технология, стандартизация, свойства/А.Н. Шиков, В. Г. Макаров, В.Е. Рыженков. – М.: Издат. дом «Русский врач», 2004. – С.100-112.
14. Болтовский, В.С. Получение экстрактов из растительного сырья с использованием метода масляной экстракции / В.С. Болтовский, Р.В. Французов //Инновационные технологии в пищевой промышленности: материалы IX Международной научно-практической конференции. Национальная академия наук Беларуси, РУП «Научно-практический центр Национальной академии наук Беларуси по продовольствию»; [редкол.: акад., д-р экон. наук, проф. В. Г. Гусаков (пред.) и др.]. – Минск. – 2010. – С. 256-260.
15. Ножко, Е.С. Получение масляных экстрактов пряно-ароматических растений / Е.С. Ножко, Е.Ю. Богодист-Тимофеева// Новая наука: стратегии и векторы развития международное научное периодическое издание по итогам международной научно-практической конференции: сборник. – Уфа. – 2017. – С. 193-196.
16. Дзюба, В.Ф. Биофармацевтические аспекты разработки мази с маслом амаранта для лечения ожоговых инфицированных ран/ В. Ф. Дзюба, Е. Ф. Сафонова, И. М. Коренская, И. А. Свешникова. // Вестник ВГУ, серия: Химия. Биология. Фармация. – 2007. – №1. – С. 142-146.
17. Благодарная, Н.В. Разработка технологии и определение показателей качества желатиновых капсул с масляными экстракта- ми/ Н.В. Благодарная, А. А. Чахирова, В.А. Чахирова, Е.Ю. Благодарная// Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник. – Ижевск: ООО «Принт-2», 2016. – С. 98-100.
18. Афанасьева, Ю.Г. Разработка состава мазей для применения в дерматологии и их исследование/ Ю.Г. Афанасьева, Т.В. Сысое- ва, Ф.Х. Кильдияров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 48-51.
19. Фармацевтическая технология: в 2 т. / под ред. В.И. Чуешова. – Харьков: МТК-Книга, 2002. – Т.2. – 715 с.
20. Тринеева, О.В. Экспресс-анализ в оценке растительных масел и масляных экстрактов/ О.В. Тринеева, Е.Ф. Сафонова, А.И. Сливкин // Здоровье и образование в XXI веке. Научные труды IX международного конгресса. – Москва. – 2008. – С. 199-200.
21. Курегян, А.Г. Спектрофотометрия в анализе каротиноидов/ А.Г. Курегян // Фундаментальные исследования. – 2015. – №2(23). – С. 5166-5172.

22. Михеева, Н.С. Выбор основы при технологии мазей / Н.С. Михеева, В.Ф. Охотникова, Т.А. Сокольская // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2013. – № 10. – С. 026-028.
23. Шикова, Ю.В. Сравнительное изучение реологических свойств мази на эмульсионной и гелевой основах / Ю.В. Шикова, В.А. Лиходед, А.И. Булгакова и др. // Медицинский альманах. – 2013. – № 2 – С.194-196.

REFERENCES

1. Evseeva S.B Ekstrakty rastitel'nogo syr'ya kak komponenty kosmeticheskikh i naruzhnykh lekarstvennykh sredstv: assortiment produkci, osobennosti polucheniya (obzor)/S. B. Evseeva, B.B. Sysuev // Farmaciya i farmakologiya. - 2016. -Т. 4.- № 3.- S. 4-37.(In Russ.).
2. Shikov A.N., Pozharitskaya O.N., Makarov V.G., Tihonov V.P New effective phytopreparations from herbal oily extracts / A.N. Shikov [et al.] // Proc. Book of XXVI Symposium for medicinal and aromatic plants. -26-30 September 2004.- Bajina Basta.- P.30-41.
3. Vorobyova, O.A. Analysis of the components of pumpkin seed oil in suppositories and the possibility of its use in pharmaceuticals / O.A.Vorobyova [et all.] // Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.–2014. –№6(5). –P. 1106-1116.
4. Ong, ASH Natural sources of carotenoids from plants and oils / ASH Ong, ES Tee // Meth. Enzymol. -1992. -V.213. - P. 142-167.
5. Kiokias S., Gordon M. H. Antioxidant properties of annatto carotenoids// Food Chemistry.- 2003.- Vol. 83.- P. 523-529.
6. Karomaratov I.D. Lekarstvennoe rastenie donnik lekarstvennyj/ I.D. Karomaratov, S.I. Kahkhorova // El. zhurnal Biologiya i integrativnaya medicina. -2016.- №6. –С.209-2018. (In Russ.).
7. Harlampovich T.A. Fitohimicheskoe izuchenie i standartizaciya donnika lekarstvennogo travy, proizrastayushchego na territorii Altajskogo kraja: avtoref.dis..... k-ta farm. nauk.- Perm', 2014. -21s.
8. Pchel'nikova A. V. Razrabotka tekhnologii polucheniya maslyanykh ekstraktov iz rastitel'nogosyr'ya/ A.V. Pchel'nikova [i dr.]// «Produkt.BY».-2014.- N6 (133), mart.- C.234.(In Russ.).
9. Novokreshchenova I.V. Analiz sovremennykh tekhnologij maslyanykh ekstraktov/ I.V. Novokreshchenova, YU.N. Gulyaeva // V sbornike: Innovacii v zdorov'e natsii Sbornik materialov V Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem.2017.- S. 296-299. (In Russ.).
10. Finkel'shtejn E.I. Sovremennye metody analiza karotinoidov (obzor) / E.I. Finkel'shtejn // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2016.- T. 50.- № 2. -S. 29-40.(In Russ.).
11. Kuregyan A.G. Sravnitel'nyj analiz karotinoidov oblepihovogo masla metodom tonkoslojnoj hromatografii/A.G. Kuregyan, S.V. Pechinskij, E.A. Karandeeva // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.- 2015.- №2-2. -S. 507.(In Russ.).
12. Kuregyan A.G. Hromatograficheskie metody, ispol'zuemye v analize karotinoidov (OBZOR)/A.G. Kuregyan, S.V. Pechinskij, I.N. Zil'fikator // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii.- 2015.- №11.- S. 3-16.(In Russ.).
13. SHikov A.N. Rastitel'nye masla i maslyanye ekstrakty: tekhnologiya, standartizaciya, svojstva./A.N. SHikov, V. G. Makarov, V.E. Ryzhenkov.M.:Izdat. dom «Russkij vrach»,2004.-s.100-112.(In Russ.).
14. Boltovskij V.S. Poluchenie ekstraktov iz rastitel'nogo syr'ya s ispol'zovaniem metoda maslyanoj ekstrakcii / V.S. Boltovskij, R.V. Francuzov //Innovacionnye tekhnologii v pishchevoj promyshlennosti: materialy IX Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii. Nacional'naya akademiya nauk Belarusi, RUP «Nauchno-prakticheskij centr Nacional'noj akademii nauk Belarusi po prodovol'stviyu» ; [redkol.: akad., d-r ekon. nauk, prof. V. G. Gusakov (pred.) i dr.].- 2010.- S. 256-260.(In Russ.).
15. Nozhko E.S. Poluchenie maslyanykh ekstraktov pryano - aromaticeskikh rastenij / E.S. Nozhko, E.YU. Bogodist - Timofeeva// V sbornike: Novaya nauka: strategii i vektory razvitiya mezhdunarodnoe nauchnoe periodicheskoe izdanie po itogam mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoy konferencii.- 2017. -S. 193-196. (In Russ.).
16. Dzyuba V.F. Biofarmaceuticheskie aspekty razrabotki mazi s maslom amaranta dlya lecheniya ozhogovyhi inficirovannykh ran/ V. F. Dzyuba, E F. Safonova, I. M. Korenskaya, I. A. Sveshnikova. // Vestnik VGU, seriya: Himiya. Biologiya. Farmaciya.- 2007.- №1. -S. 142-146. (In Russ.).
17. Blagorazumnaya N.V. Razrabotka tekhnologii i opredelenie pokazatelej kachestva zhelatinovykh kapsul s maslyanyimi ekstraktami/ N.V. Blagorazumnaya, A. A. CHahirova, V.A. CHahirova, E.YU. Blagorazumnaya// stat'ya v sbornike «Razrabotka, issledovanie i marketing novoj farmacevticheskoy produkcii» Izhevsk: Izd-vo :OOO «Print-2»,2016. -S. 98-100. (In Russ.).
18. Afanas'eva YU.G. Razrabotka sostava mazel dlya primeneniya v dermatologii i ih issledovanie/ YU.G. Afanas'eva, T.V. Sysoeva, F.H. Kil'diyarov // Medicinskij vestnik Bashkortostana. - 2012. - T. 7. № 4. – S. 48-51. (In Russ.).
19. Farmaceuticheskaya tekhnologiya: v 2 t. / pod red. V.I. CHueshova. - Har'kov: MTK-Kniga,2002.-T.2.-715s. (In Russ.).
20. Trineeva O.V. Ekspress-analiz v ocenke rastitel'nykh masel i maslyanykh ekstraktov./ O.V. Trineeva, E.F. Safonova, A.I. Slivkin //V sbornike: Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke Nauchnye trudy IX mezhdunarodnogo kongressa. -2008.- S. 199-200. (In Russ.).
21. Kuregyan A.G. Spektrofotometriya v analize karotinoidov/ A.G. Kuregyan // Fundamental'nye issledovaniya.- 2015.- №2(23).- S. 5166-5172. (In Russ.).
22. Miheeva N.S. Vybor osnovy pri tekhnologii mazel /N.S. Miheeva, V.F. Ohotnikova, T.A. Sokol'skaya // Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii. - 2013. - № 10. – S. 026-028. (In Russ.).
23. SHikova YU.V. Sravnitel'noe izuchenie reologicheskikh svojstv mazi na emul'sionnoj i gelevoj osnovah / YU.V. SHikova, V.A. Lihoded, A.I. Bulgakova i dr. // Medicinskij al'manah. – 2013. – № 2 –s.194-196. (In Russ.).

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.11.4

© Э.Б. Мурзабаева, И.З. Исмаилов, 2019

Э.Б. Мурзабаева, И.З. Исмаилов

ОЦЕНКА ДОСТУПНОСТИ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ПРИ СИНДРОМЕ ДИСПЕПСИИ В КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

Кыргызская государственная медицинская академия

им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек

В статье приводятся результаты анализа физической и экономической доступности лекарственных препаратов, применяемых при синдроме диспепсии, что является одним из приоритетных показателей, характеризующих адекватную работу системы лекарственного обеспечения страны. В качестве объектов исследования были взяты ключевые 8 лекарственных препаратов (ЛП), входящих в Перечень жизненно важных лекарственных средств Республики Кыргызстан в редакции 2018 года, цены на ЛП, применяемые при синдроме диспепсии по прайс-листам розничных аптечных учреждений; данные по заработной плате населения Национального статистического комитета Кыргызской Республики (КР).

В результате исследования было установлено, что в столице КР, городе Бишкек, а также Таласской, Джалал-Абадской и Баткенской областях физическая доступность 8-ми мониторируемых ЛП составила 100%. Анализ по ЛП, применяемым при язвенной болезни в соответствии с руководством, утвержденным МЗ КР, «Клиническое руководство по диагностике и лечению неосложненной язвенной болезни в активной фазе на первичном уровне здравоохранения Кыргызской Республики» показал, что 30-дневный курс терапии ингибиторами протонной помпы (торговое наименование Нольпаза, Омез, Стამик, Пантап и Улсепан), имеющие высокие значения коэффициента оборачиваемости, стоит значительно больше минимальной дневной заработной платы и является экономически недоступным. И только использование Нольпазы является экономически доступным для пациентов по отношению к средней дневной заработной плате.

Ключевые слова: синдром диспепсии, лекарственные препараты, Кыргызская Республика, физическая доступность, экономическая доступность.

E.B. Murzabaeva, I.Z. Ismailov

EVALUATION OF AVAILABILITY OF DRUGS USED FOR DYSPEPTIC SYNDROME IN THE KYRGYZ REPUBLIC

The article presents the results of the analysis of the physical and economic availability of drugs used for dyspepsia, which is one of the priority indicators characterizing the adequate functioning of the country's drug supply system. The key 8 drugs included in the 2018 edition of the List of Essential Medicines of the Kyrgyz Republic, the prices of drugs used for dyspepsia syndrome according to the price lists of retail pharmacy institutions and data of the National Statistical Committee of the Kyrgyz Republic on the wages of the population were taken as objects of study.

As a result of the study, it was found that in the Bishkek, Talas, Jalal-Abad and Batken regions, the physical availability of 8 monitored drugs was 100%. Analysis of drugs used for peptic ulcer in accordance with the guidelines approved by the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic «Clinical Guidelines for the diagnosis and treatment of uncomplicated peptic ulcer in the active phase at the primary level of health care in the Kyrgyz Republic» showed that a 30-day course of therapy with proton pump inhibitors under the trade names Nolpaza, Omez, Stamik, Pantap and Ulsepan, which have high turnover ratios, cost significantly more than the minimum daily wage and are economical inaccessible. And only the use of Nolpase is affordable for patients in relation to the average daily wage.

Key words: dyspepsia syndrome, drugs, Kyrgyz Republic, physical availability, economic accessibility.

Согласно современным литературным данным, синдром диспепсии встречается, как минимум, у 20% населения Земли. Большинство людей, столкнувшихся с данным синдромом, не обращаются за медицинской помощью. Диспепсия оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов и требует значительных затрат на фармакотерапию [1,2,3].

В этой связи немаловажным является оказание надлежащей фармацевтической помощи (ФП) пациентам с синдромом диспепсии. На современном этапе ФП отходит от традиционной выдачи лекарств к более всестороннему и целостному подходу в лечении заболеваний пациентов при одновременном систематическом и активном выявлении потенциальных проблем в фармакотерапии [4,5,6].

Доступность лекарственных препаратов (ЛП), применяемых при синдроме диспепсии, по цене, а также наличие их в аптечном ассортименте являются базовыми критериями, используемыми для оценки качества оказываемой ФП, что в свою очередь улучшает результаты фармакотерапии, снижает стоимость лечения и повышает качество жизни пациентов.

Цель исследования: изучение физической и экономической доступности препаратов, применяемых при синдроме диспепсии в Кыргызской Республике (КР).

Материал и методы

В качестве объектов исследования послужили ключевые 8 ЛП, входящих в Перечень жизненно важных лекарственных средств КР в редакции 2018 года (ПЖВЛС КР) [7], значения цены на ЛП, применяемые при синдроме диспепсии по прайс-листам

розничных аптечных учреждений, данные по заработной плате населения Национального статистического комитета КР [9].

Методы исследования. Для изучения физической и экономической доступности ЛС, применяемых при синдроме диспепсии, нами использовалась методология, изложенная в руководстве ВОЗ «Ключевые индикаторы для оценки фармацевтической ситуации в стране» [10].

Физическая и экономическая доступность ЛС оценивалась как показатель доступа к 8-ми ключевым ЛП для фармакотерапии синдрома диспепсии из ПЖВЛС КР 2018 года: метоклопрамид, панкреатин, урсодезоксихолевая кислота, омепразол, пантопразол, ранитидин, фамотидин, висмута трикалия дицитрат.

Изучение физической доступности ЛС было проведено в дизайне проспективного

срезового (одномоментного) фармакоэпидемиологического исследования, в ходе которого определяли наличие указанных ЛС во время посещений аптек, находящихся в непосредственной близости с организациями здравоохранения. Доступность ЛП, применяемых при синдроме диспепсии, оценивалась в четырех регионах КР: город Бишкек, Таласская, Джалал-Абадская и Баткенская области – методом прямого опроса фармацевтических работников в местах розничной продажи ЛП. Мониторинг розничных цен на указанные ЛП был проведен в 70 аптечных учреждениях Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

Для расчета показателя физической доступности ЛС нами использовалась формула 1 [10]; Экономическая доступность ЛП рассчитывалась по формуле 2: [10]:

Формула 1

$$\text{Физическая доступность ЛП} = \frac{\text{Количество ЛП, имеющих в аптеке}}{N} \times 100\%$$

где N – количество ЛП, включенных в исследование.

Формула 2

$$\text{Экономическая доступность ЛП} = \frac{\text{Стоимость месячного курса лечения}}{N \text{СМЗП}} \times 100\%$$

где СМЗП – среднемесячная заработная плата.

Полученные данные обрабатывались общепринятыми статистическими методами и программой Microsoft Office Excel 2016.

Результаты и обсуждение

При изучении степени реализации задач по совершенствованию доступности к ЛП у населения страны было установлено, что на момент анализа полученных данных физическая доступность 8-ми ключевых ЛС, применяемых в терапии синдрома диспепсии в городе Бишкек, Таласской, Джалал-Абадской и Баткенской областях, составила 100%. Этот результат позволяет заключить, что в указанных регионах КР в настоящее время не имеется проблем с физической доступностью ключевых ЛП, применяемых при синдроме диспепсии.

Далее была проведена оценка экономической доступности лекарственных препаратов при синдроме диспепсии, которая в свою очередь является еще одним важным показателем доступа к жизненно важным медикаментам.

Анализ экономической доступности основывался на расчете ценовой приемлемости ЛП, применяемых при синдроме диспепсии, включенных в ПЖВЛС КР 2018 года. Нами рассматривались цены как на генерические ЛС, так и ЛС под торговыми наименованиями. Для анализа были использованы цены на 8 изучаемых препаратов в виде твердых лекарственных форм для перорального применения (табл. 1).

Таблица 1

Минимальная стоимость ключевых ЛП, применяемых при синдроме диспепсии, по регионам КР (в \$ США)

МНН	Доза, мг	г. Бишкек	Таласская область	Джалал-Абадская область	Баткенская область
Метоклопрамид	10	0,64	0,71	0,68	0,70
Панкреатин	–	0,65	0,71	0,70	0,72
Урсодезоксихолевая кислота	250	10	8,50	6,35	7,15
Омепразол	20	0,61	0,35	0,60	0,35
Пантопразол	20	3,85	4	3,9	4
	40	2,14	7,14	-	6,5
Ранитидин	150	0,38	0,45	0,50	0,42
Фамотидин	40	0,28	2	2	2,42
Висмута трикалия дицитрат	120	3,48	18	8,28	17

При определении минимальной стоимости ключевых ЛП использовали среднюю оптовую цену одной условной упаковки или 10 единиц лекарственной формы. Расчет показателя экономической доступности выполнялся с учетом стоимости месячного курса лечения и цифровых данных Национального статистического комитета Кыргызской Республики по среднемесячной заработной плате (СМЗП) по состоянию на 2018 год. Стоимость месячного курса лечения определялась по формуле 3:

Формула 3

Месячный курс лечения = стоимость 1 табл. (доза приема) × кратность приема × 30 дней.

Информация по стоимости месячного курса лечения при синдроме диспепсии по 8-ми ключевым ЛП, имеющимся в 70 аптеках, показана в разрезе регионов республики (табл. 2).

Для анализа экономической доступности ключевых препаратов нами был проведен подсчет соотношения стоимости месячного курса лечения к СМЗП по регионам республики с использованием формулы 2. Следует отметить, что в 2018 году СМЗП по г. Бишкеку составляла 294\$ США, по Таласской области – 179\$ США, по Джалал-Абадской области – 209\$ США, по Баткенской области – 158\$ США. Данные, представленные в табл. 3 указывают, что самое низкое значение стоимости терапии в процентном соотношении к СМЗП наблюдается в г. Бишкеке – 0,28%. При применении фамотидина стоимость месячного курса лечения составляет 0,84\$ США. Самое высокое значение стоимости лечения в процентном соотношении к СМЗП выявлено в Баткенской области – 11,5% при использовании коллоидного висмута со стоимостью месячного курса лечения 18,2\$ США.

Таблица 2

Месячная стоимость лечения синдрома диспепсии по ключевым ЛП по регионам КР (в \$ США)

МНН	Доза, мг.	г. Бишкек	Таласская область	Джалал-Абадская область	Баткенская область
Метоклопрамид	10	1,16	1,28	1,23	1,26
Панкреатин	–	1,18	1,28	1,26	1,30
Урсодезоксихолевая кислота	250	15	12,7	9,5	10,7
Омепразол	20	1,22	0,7	1,24	0,7
Пантопразол	20	8,25	8,57	8,47	8,57
	40	9,17	15	–	14
Ранитидин	150	1,14	1,35	1,5	1,26
Фамотидин	40	0,84	8,57	8,57	10,37
Висмута трикалия дицитрат	120	14	19,28	8,87	18,2

Таблица 3

Экономическая доступность ключевых ЛП по отношению к СМЗП по регионам КР

МНН	Доза, мг.	г. Бишкек		Таласская область		Джалал-Абадская область		Баткенская область	
		стоимость мес. курса, \$	в % к СМЗП	стоимость мес. курса, \$	в % к СМЗП	стоимость мес. курса, \$	в % к СМЗП	стоимость мес. курса, \$	в % к СМЗП
Метоклопрамид	10	1,16	0,39	1,28	0,72	1,23	0,58	1,26	0,80
Панкреатин	–	1,18	0,40	1,28	0,72	1,26	0,60	1,30	0,82
Урсодезоксихолевая кислота	250	15	5,10	12,7	7	9,5	4,54	10,7	6,77
Омепразол	20	1,22	0,41	0,7	0,40	1,24	0,60	0,7	0,44
Пантопразол	20	8,25	2,80	8,57	4,78	8,47	4,05	8,57	5,42
	40	9,17	3,12	15	5,10	–	–	14	4,76
Ранитидин	150	1,14	0,38	1,35	0,75	1,5	0,72	1,26	0,80
Фамотидин	40	0,84	0,28	8,57	4,78	8,57	4,10	10,37	6,56
Висмута трикалия дицитрат	120	14	4,76	19,28	10,77	8,87	4,24	18,2	11,5

В настоящее время в КР имеется утвержденное МЗ КР «Клиническое руководство по диагностике и лечению неосложненной язвенной болезни в активной фазе на первичном уровне здравоохранения Кыргызской Республики» [11]. В целях более детальной оценки экономической доступности ЛП, применяемых при синдроме диспепсии, с расчетом коэффициента экономической доступности, нами был проведен анализ по

ЛП, применяемым при язвенной болезни в соответствии с указанным руководством.

Из противоязвенных препаратов в клиническом руководстве рекомендованы ингибиторы протонной помпы (ИПП) – омепразол и пантопразол. ЛП из руководства, не входящие в ПЖВЛС КР 2018 года, в данное исследование не включались.

Первым этапом исследования было изучение розничной стоимости ИПП в 20 аптечных учреждениях, локализованных поблизо-

сти к организациям здравоохранения, в 4-х регионах страны (табл. 4).

По продажам среди ИПП лидирующее положение занимает ЛП под торговым наименованием Стамик, цена на который варьирует от 5,6 до 7,3\$ США. Из данных табл. 4 видно,

что цены на ЛП в Джалал-Абадской области и г. Бишкеке отличаются незначительно. Достоверное повышение цены в 1,3 раза наблюдается при сопоставлении стоимости ЛП в г. Бишкеке с Баткенской и Таласской областями по принципу «чем дальше от центра, тем дороже».

Таблица 4

Данные по розничной стоимости ИПП по регионам, октябрь 2019 г. (\$ США)

Наименование ЛП	Доза, мг	Кол-во в упаковке	г. Бишкек	Таласская область	Джалал-Абадская область	Баткенская область
			Цена (\$ США)			
Нольпаза	20	28	3,86	4	3,92	4
Омез	20	30	7,12	8,32	7,65	8
Стамик	40	28	5,6	7	6	7,3
Пантап	40	28	13,7	14,2	14,1	14,6
Улсепан	40	14	6	6,5	6,2	7

Для определения значения стоимости месячного курса лечения ИПП под разными торговыми наименованиями нами была рассчитана средняя стоимость одной таблетки, базируясь на которую было найдено среднее значение стоимости месячного курса терапии одного пациента. Расчеты проведены по формуле 3 (табл. 5).

Данные табл. 5 показывают, что месячный курс лечения ИПП обойдется пациенту от 8,4 до 30\$ США.

Последним этапом нашего исследования была оценка экономической доступности месячного курса лечения ИПП с расчетом коэффициента доступности с учетом минимальной месячной заработной платы (17\$ США) и

средней заработной платы (235\$ США) по Кыргызской Республике.

Согласно методике ВОЗ, терапия может считаться экономически доступной тогда, когда пациент затрачивает на лечение меньше однодневной заработной платы для приобретения необходимого ЛП на 30-дневный курс.

В целях оценки коэффициента экономической доступности ИПП, исходя из рекомендаций клинического руководства, мы сопоставили стоимость 30-дневного курса фармакотерапии с минимальной дневной заработной платой (МДЗП) – 0,57\$ США и средней дневной заработной платой (СДЗП) – 8\$ США в день.

Таблица 5

Месячная стоимость лечения синдрома диспепсии ИПП под разными торговыми наименованиями

Препараты – ИПП	Доза 1 табл, мг	Кратность введения по КР	Кол-во табл. в упаковке	Средн. стоим. 1 уп./\$ США	Средн. стоим. 1 таб./\$ США	Сумма в мес./\$ США
Нольпаза	20	2 раза в день	28	3,94	0,14	8,4
Омез	20	2 раза в день	30	7,77	0,26	15,6
Стамик	40	2 раза в день	28	6,47	0,23	13,8
Пантап	40	2 раза в день	28	14,15	0,50	30
Улсепан	40	2 раза в день	14	6,42	0,46	28

Таблица 6

Данные по доступности ИПП под разными торговыми наименованиями

Препараты – ИПП	Стоимость курса лечения, мес./\$ США	Число дней работы за МДЗП для покупки ИПП на месячный курс	Число дней работы за СДЗП для покупки ИПП на месячный курс
Нольпаза	8,4	14,7	1,05
Омез	15,6	27,3	1,95
Стамик	13,8	24,2	1,7
Пантап	30	52,6	3,75
Улсепан	28	49	3,5

Из данных, представленных в табл. 6, видно, что при фармакотерапии ИПП согласно клиническому руководству по язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки лечение с использованием ИПП стоит значительно больше МДЗП на 30-дневный курс, т.е. для терапии данными препаратами пациент должен работать от 8,4 до 30 дней, т.е. лечение с оценкой по МДЗП не доступно для пациентов.

При оценке доступности фармакотерапии ИПП по СДЗП установлено, что фарма-

котерапия с использованием Нольпазы является экономически доступной, а лечение остальными препаратами из группы ИПП экономически не доступно.

Выводы

В г. Бишкеке, Таласской, Джалал-Абадской и Баткенской областях Кыргызской Республики полностью обеспечена физическая доступность 8-ми ключевых ЛС, применяемых в терапии синдрома диспепсии.

Самая низкая стоимость терапии синдрома диспепсии по отношению к СМЗП

наблюдается в г. Бишкеке (0,28%) с применением фамотидина в сравнении с другими регионами республики – стоимость месячного курса лечения составляет 0,84\$ США.

Тридцатидневный курс терапии ИПП под торговыми наименованиями Нольпаза, Омез, Стамик, Пантап и Улсепан, которые

имеют высокие значения коэффициента обрачиваемости, стоит значительно больше МДЗП и, следовательно, является экономически не доступным. И только использование Нольпазы является экономически доступным для пациентов по отношению к СДЗП.

Сведения об авторах статьи:

Мурзабаева Эльвира Болотбековна – ассистент кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. Адрес: г. Бишкек, ул. Исы Ахунбаева, 92. E-mail: elusya_kg@mail.ru.

Исмаилов Исабек Зайлидинович – д.фарм.н., доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. Адрес: г. Бишкек, ул. Исы Ахунбаева, 92. E-mail: ism-isa@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. George F. Longstreth, Brian E. Lacy Approach to the adult with dyspepsia [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-dyspepsia/>
2. Douglas Mapel, Melissa Roberts, Andrew Overhiser, Andrew Mason The Epidemiology, Diagnosis, and Cost of Dyspepsia and Helicobacter pylori Gastritis: A Case–Control Analysis in the Southwestern United States. // Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter. 2012. 18:54–65.
3. Nicholas J. Talley, Thomas Goodsall, Michael Potter Functional dyspepsia. // Aust Prescr. 2017 Dec; 40(6): 209–213.
4. Mauro L., Francesca C., Giovanni B., Behzad Nili-Ahmadabadi Pharmacist Cognitive Service and Pharmaceutical Care: Today and Tomorrow Outlook. // UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences 2015, Vol. 3(6), 67–72.
5. J. W. Foppe van Mil, Fernando Fernandez-Llimos What is 'pharmaceutical care' in 2013? // Pharm Pract (Granada). 2013 Jan-Mar; 11(1): 1–2.
6. Osama Mohammad Al-Quteimat, Amer Mostafa Amer Evidence-based pharmaceutical care: The next chapter in pharmacy practice. // Saudi Pharm J. 2016 Jul; 24(4): 447–451.
7. Постановление Правительства Кыргызской Республики от 6 июня 2018 года № 274 об утверждении национальных перечней жизненно важных лекарственных средств и медицинских изделий [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/11924>. – Загл. с экрана.
8. WHO Model List of Essential Medicines, 21st edition [Электронный ресурс] / WHO. – 2019. – Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>. – Загл. с экрана.
9. Национальный статистический комитет КР [Электронный ресурс] / - Режим доступа: <http://www.stat.kg/ru/opendata/category/112/>.
10. Using indicators to measure country pharmaceutical situations. Fact Book on WHO Level I and Level II monitoring indicators [Электронный ресурс] / WHO. – 2006. – Р. 111. – Режим доступа: <http://www.who.int/medicines/publications/WHOTCM2006.2A.pdf>. – Загл. с экрана.
11. Клиническое руководство по диагностике и лечению неосложненной язвенной болезни в активной фазе на первичном уровне здравоохранения Кыргызской Республики. – Бишкек. – 2010. – 76 с.

REFERENCES

1. George F. Longstreth, Brian E. Lacy Approach to the adult with dyspepsia [Elektronnyj resurs]. -Rezhim dostupa: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-dyspepsia/>
2. Douglas Mapel, Melissa Roberts, Andrew Overhiser, Andrew Mason The Epidemiology, Diagnosis, and Cost of Dyspepsia and Helicobacter pylori Gastritis: A Case–Control Analysis in the Southwestern United States. // Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter. 2012. 18:54–65.
3. Nicholas J. Talley, Thomas Goodsall, Michael Potter Functional dyspepsia. // Aust Prescr. 2017 Dec; 40(6): 209–213.
4. Mauro L., Francesca C., Giovanni B., Behzad Nili-Ahmadabadi Pharmacist Cognitive Service and Pharmaceutical Care: Today and Tomorrow Outlook. // UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences 2015, Vol. 3(6), 67–72.
5. J. W. Foppe van Mil, Fernando Fernandez-Llimos What is 'pharmaceutical care' in 2013? // Pharm Pract (Granada). 2013 Jan-Mar; 11(1): 1–2.
6. Osama Mohammad Al-Quteimat, Amer Mostafa Amer Evidence-based pharmaceutical care: The next chapter in pharmacy practice. // Saudi Pharm J. 2016 Jul; 24(4): 447–451.
7. Postanovlenie Pravitel'stva Kyrgyzskoj Respubliki ot 6 iyunya 2018 goda № 274 ob utverzhenii nacional'nyh perechnykh zhiznenno vazhnykh lekarstvennykh sredstv i medicinskih izdelij [Elektronnyj resurs] / Rezhim dostupa: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/11924>. – Zagl. s ekrana.
8. WHO Model List of Essential Medicines, 21st edition [Elektronnyj resurs] / WHO. – 2019. – Rezhim dostupa: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325771/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.06-eng.pdf?ua=1>. – Zagl. s ekrana.
9. Nacional'nyj statisticheskij komitet KR [Elektronnyj resurs] / - Rezhim dostupa: <http://www.stat.kg/ru/opendata/category/112/>.
10. Using indicators to measure country pharmaceutical situations. Fact Book on WHO Level I and Level II monitoring indicators [Elektronnyj resurs] / WHO. – 2006. – R. 111. – Rezhim dostupa: <http://www.who.int/medicines/publications/WHOTCM2006.2A.pdf>. – Zagl. s ekrana.
11. Klinicheskoe rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu neoslozhnennoj yazvennoj bolezni v aktivnoj faze na pervichnom urovne zdra-voohraneniya Kyrgyzskoj Respubliki. – Bishkek.- 2010. -76s.(In Russ.).

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.83

© Коллектив авторов, 2019

А.А. Атаманова¹, Ж.И. Бородина¹, О.В. Зеленцова²,
О.А. Кижватова², Н.П. Мамонова², Н.А. Перевощикова³
**СЛУЧАЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА С РАЗВИТИЕМ ОСТРОГО
РАССЕЯННОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА**

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Ижевск

²БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница
Минздрава Удмуртской Республики», г. Ижевск

³БУЗ УР «Воткинская районная больница
Минздрава Удмуртской Республики», г. Воткинск

В статье представлен случай клещевого энцефалита (КЭ) с развитием острого рассеянного энцефаломиелита (ОРЭМ). На его развитие у больного указывают особенность неврологической симптоматики (восходящее поражение ЦНС), наличие характерных изменений при нейровизуализации (множественные очаги в подкорковых структурах головного мозга), а также быстрая положительная клинико-морфологическая динамика заболевания в ответ на лечение глюкокортикостероидами.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, острый рассеянный энцефаломиелит, очаговая форма клещевого энцефалита.

A.A. Atamanova, Zh.I. Borodina, O.V. Zelentsova,
O.A. Kizhvatoва, N.P. Mamonova, N.A. Perevoshchikova
**A CASE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS WITH THE DEVELOPMENT
OF ACUTE DISSEMINATED ENCEPHALOMYELITIS**

The article presents a case of tick-borne encephalitis (TBE) with the development of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). The development of ADEM in a patient is indicated by a characteristics of neurological symptoms (ascending CNS lesion), the presence of characteristic changes in neuroimaging (multiple foci in the subcortical structures of the brain), as well as rapid positive clinical and morphological dynamics of the disease in response to treatment with glucocorticoids.

Key words: tick-borne encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, focal form of tick-borne encephalitis.

Клещевой энцефалит (КЭ) – природно-очаговая вирусная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой и преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Удмуртская республика (УР) является природным очагом КЭ. Уровень заболеваемости КЭ в УР превышает общероссийский показатель в 3,0 раза, в 2018 г. составил 3,50 на 100 тыс. населения. Очаговая форма заболевания зарегистрирована в 7,69% случаев (4 случая) [2].

Острый диссеминированный энцефаломиелит (ОРЭМ) – это иммуно-опосредованное воспалительное демиелинизирующее состояние, которое преимущественно поражает белое вещество головного и спинного мозга. ОРЭМ может развиваться на фоне некоторых инфекционных заболеваний или иммунизаций. Поступление инфекционного агента является триггерным фактором в запуске аутоиммунного процесса [3].

КЭ и ОРЭМ обладают сходной неврологической картиной и для уточнения диагноза широко используются инструментальные методы исследования. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является чувствительным методом в диагностике ОРЭМ [3]. Однако,

согласно литературным данным, изменения МРТ головного мозга при КЭ не являются специфичными и встречаются редко [4,5,6].

ОРЭМ, спровоцированный вирусом КЭ, в нашей практике встретился впервые, что вызвало диагностические трудности и послужило поводом для написания статьи. В качестве варианта течения ОРЭМ при КЭ приводим следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай. Пациент П. 36 лет был переведен в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (РКИБ) г. Ижевска из Центральной районной больницы (ЦРБ). Анамнез болезни: считает себя больным с 07.09.2019 г., когда появились общая слабость, озноб, резкое повышение температуры тела до 39,0°C. Принимал жаропонижающие препараты. 08.09.2019 г. продолжал лихорадить до 39°C. 09.09. температура тела – 39,2°C, самостоятельно обратился в ЦРБ, был госпитализирован, в этот же день почувствовал слабость в нижних конечностях, больше справа, 10.09 – самочувствие прежнее.

Проведены исследования: Р-графия органов грудной клетки – без патологии, УЗИ органов брюшной полости – умеренные изменения поджелудочной железы, УЗИ почек – незначительное уплотнение структур чашечно-

лоханочной системы, люмбальная пункция (в ликворе: цитоз – 48 клеток, глюкоза – 2,51, белок – 99 мг/л, лимфоциты – 71%, нейтрофилы – 27%, моноциты – 2%), ИФА на КЭ (3-й день болезни): IgM – положительный, КП-1,4, IgG – отрицательный, ИФА на ИКБ (иксодовые клещевые боррелиозы): IgM – отрицательный, IgG – отрицательный. 11.09 – нарастание слабости в правой нижней конечности, повышение температуры тела до 39,0°C. Больной переведен в РКИБ для дальнейшего лечения.

Из эпидемиологического анамнеза: присасывание клеща 31.08.2019 г. в область передней брюшной стенки. Клещ больным самостоятельно удалён, на вирусофорность не исследован. Пациент за медицинской помощью не обращался. Принимал самостоятельно доксициклин и йодофеназон (йодоантипирин) в течение 2-х дней, противозенцефалитный иммуноглобулин не вводил. От КЭ не вакцинирован, ранее КЭ не болел.

При поступлении в РКИБ больной предъявлял жалобы на общую слабость, повышение температуры тела до 39,0°C, умеренную головную боль, слабость в правой нижней конечности, чувство «ползания мурашек». Состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Умеренная гиперемия лица (лихорадочный румянец). Место присасывания клеща без признаков воспаления окружающих тканей. Неврологический статус: менингеальные симптомы отрицательные. Черепно-мозговые нервы: зрачки S=D, фотореакции живые. Язык по средней линии. Бульбарных нарушений нет. Сухожильные рефлексы: с рук S = D оживлены, с ног ослаблены справа. Патологических рефлексов нет. Мышечная сила снижена в правом бедре до 2-3 баллов. Мышечный тонус нормальный. Подошвенные рефлексы живые. Брюшные рефлексы отсутствуют. Чувствительных нарушений нет. Координаторные пробы выполняет неуверенно. Вегетативных нарушений нет. Присутствовали фасцикулляции в правом бедре. Тазовых нарушений нет.

Выставлен предварительный диагноз: клещевой энцефалит, одноволновое течение, полиомиелитическая форма?

Результаты лабораторного обследования. Общий анализ крови: эритроциты – $4,02 \times 10^{12}/л$; гемоглобин – 130 г/л; лейкоциты – $14,5 \times 10^9/л$; нейтрофилы палочкоядерные – 5%; нейтрофилы сегментоядерные – 73%; эозинофилы – 1%; моноциты – 5%; лимфоциты – 15%; базофилы – 1%; тромбоциты – $101 \times 10^9/л$; СОЭ – 10 мм/ч. ИФА на КЭ в динамике на 6-й день болезни: IgM – с нараста-

нием, КП-4,4, IgG – отрицательный; на 11-й день болезни: IgM – КП-14, IgG-1012Ед/мл; ИФА на ИКБ – отрицательный; через 2 месяца ИФА на КЭ: IgM – КП-2,1, IgG – 1600Ед/мл.

Несмотря на проводимую терапию в РКИБ, наблюдалась отрицательная динамика заболевания: больной продолжал лихорадить до 39-39,4°C, нарастала общая слабость, слабость в нижних конечностях, больше справа, появилась слабость в мышцах шеи, нарушение сознания (дезориентирован в месте и времени, засыпает во время беседы, критика снижена, сознание 14 баллов по шкале Глазго). Пациент переведен в ОРИТ. 16.09 состояние ухудшилось – нарастания очаговой симптоматики (нет движений в правой ноге, менее активно двигает левой рукой, поперхивается). Наблюдается нарушение сознания (в контакт не вступает, на осмотр реагирует, пытается открыть глаза, взгляд не фиксирует, сознание 10-11 баллов по шкале Глазго). Проведены инструментальные исследования для уточнения диагноза. На МРТ головного мозга (рис. 1) выявлены множественные сливные фокусы гиперинтенсивного МР-сигнала перивентрикулярно, в области базальных ядер, в обеих ножках ствола мозга. Учитывая полученные результаты МРТ-исследования и их сочетание с неврологической картиной, у больного предполагается ОРЭМ.

В результате проводимой патогенетической терапии 24.09 – состояние с положительной динамикой, больной активен, отвечает на вопросы, выполняет просьбы. Сохраняется некоторое снижение критики, слабость в правой нижней конечности, малый субфебрилитет, голову самостоятельно не держит, переведен в инфекционное отделение. 02.10 проведено повторное МРТ-исследование головного мозга (рис. 2), отмечается значительная положительная динамика.

За время нахождения в стационаре пациенту проводилась инфузионная, симптоматическая, антибактериальная и патогенетическая терапия с применением глюкокортикостероидов (ГКС). Больной получал ГКС с третьего дня заболевания и весь период госпитализации (дексаметазон в максимальной дозировке 24 мг/сутки). При выписке из РКИБ больному даны рекомендации о продолжении ГКС-терапии. Человеческий иммуноглобулин в лечении не применялся.

Для дальнейшего лечения 07.10 больной переведен в неврологическое отделение. Состояние пациента относительно удовлетворительное. Сохранялись слабость в правой нижней конечности и мышцах шеи, нарушение походки.

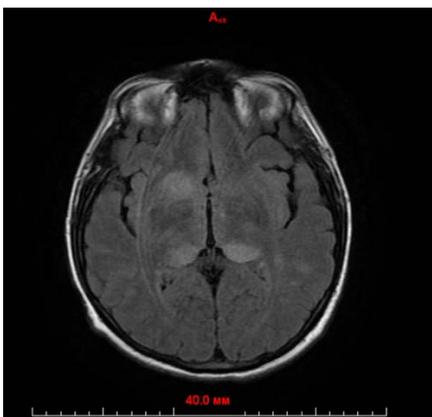


Рис. 1. МРТ головного мозга от 16.09.2019 г. Сканер GE BRIVO MR355 1,5Т. Режим T2. Множественные сливные фокусы гиперинтенсивного МР-сигнала перивентрикулярно, в области базальных ядер, в обеих ножках ствола мозга

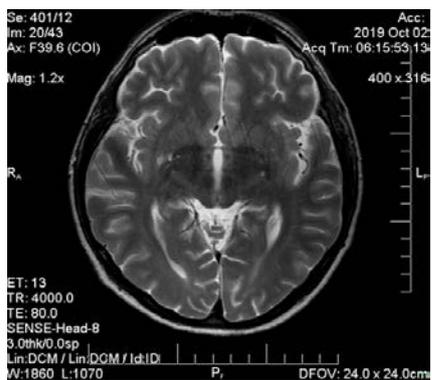


Рис. 2. Контрольная МРТ головного мозга от 02.10.2019 г. Сканер Philips Achieva 3T Quasar Dual TX. Режим T2. Немногочисленные зоны гиперинтенсивности белого вещества темных долей мозга и таламусов

Выставлен окончательный диагноз: клещевой энцефалит, одноволновое течение, полиомиелитическая форма в виде вялого

пареза правого бедра тяжелой степени тяжести. Сопутствующее заболевание: ОРЭМ с умеренными когнитивными, эмоциональными, глазодвигательными и координаторными нарушениями.

Обсуждение. Заболевание у больного П. протекало с развитием общеинтоксикационного синдрома и поражения ЦНС, отмечена связь заболевания с присасыванием клеща в эндемичном по КЭ районе. Получен положительный результат ИФА на КЭ, что позволило без сомнения установить диагноз КЭ. Однако начало заболевания с периферического пареза нижней конечности с восходящим поражением структур спинного и головного мозга редко встречается при КЭ и, вероятнее всего, является проявлением ОРЭМ.

Выводы

Вирус КЭ может быть триггером аутоиммунных поражений ЦНС в виде ОРЭМ. Учитывая возможные аутоиммунные механизмы поражения ЦНС, применение ГКС целесообразно в патогенетической терапии КЭ. Дебют заболевания с пареза нижних конечностей затрудняет диагностику, так как это не свойственно для КЭ [7]. Решающее значение для подтверждения диагноза атипичного течения КЭ имеют серологический и вирусологический методы диагностики. Вакцинопрофилактика КЭ в эндемичных районах – это основной способ предупредить тяжелое течение КЭ и иммуно-опосредованные повреждения ЦНС.

Сведения об авторах статьи:

Атаманова Анастасия Александровна – врач-ординатор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: nastina90@mail.ru.

Бородин Жанна Ивановна – к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: jannaborodina@yandex.ru.

Зеленцова Оксана Владиславовна – врач-невролог БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница Минздрава Удмуртской Республики». Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17. E-mail: oks.vlad@yahoo.com.

Кижатова Ольга Александровна – врач-инфекционист БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница Минздрава Удмуртской Республики». Адрес: 426000, г. Ижевск, ул. Труда, 17.

Мамонова Надежда Петровна – врач-инфекционист БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница Минздрава Удмуртской Республики». Адрес: 426000, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Труда, 17.

Первощикова Надежда Александровна – врач-инфекционист БУЗ УР «Воткинская РБ МЗ УР». Адрес: 427433, г. Воткинск, ул. 1 мая, 93. E-mail: kassi85@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 1104 с.
2. Информационный бюллетень «Анализ работы инфекционной службы Удмуртской Республики за 2017 год». – Ижевск, 2018.
3. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007. 68 (suppl 2): S23-S36.
4. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis / A. Pichler [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2017. Apr 15; 375:266-269. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.003. Epub 2017 Feb 3.
5. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of the brain in patients with tick-borne encephalitis / R. Zawadzki [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. Feb 26;9(1):2839. doi: 10.1038/s41598-019-39352-6.
6. Brain perfusion alterations in tick-borne encephalitis-preliminary report / Z. Tyrakowska-Dadello [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2018. Mar; 68:26-30. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.002. Epub 2018 Jan 11.
7. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. – Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. – 360 с.

REFERENCES

1. Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo / pod red. N. D. Yushchuka, Yu. Ya. Vengerova. – 2-e izd., pererab. i dop. – M.: GEOTAR-Media, 2019. – 1104 s. (In Russ.).

2. Informationsnyy byulleten' «Analiz raboty infektsionnoi sluzhby Udmurtskoi Respubliki za 2017 god», Izhevsk 2018. (In Russ.).
3. Tenenbaum S, Chitnis T, Ness J, Hahn JS. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2007. 68 (suppl 2): S23-S36.
4. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis / A. Pichler [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2017. Apr 15; 375:266-269. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.003. Epub 2017 Feb 3.
5. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) of the brain in patients with tick-borne encephalitis / R. Zawadzki [et al.] // *Sci Rep*. – 2019. Feb 26;9(1):2839. doi: 10.1038/s41598-019-39352-6.
6. Brain perfusion alterations in tick-borne encephalitis-preliminary report / Z. Tyrakowska-DadeHo [et al.] // *Int J Infect Dis*. – 2018. Mar; 68:26-30. doi: 10.1016/j.ijid.2018.01.002. Epub 2018 Jan 11.
7. Ierusalimskii A.P. Kleshchevoi entsefalit // *Rukovodstvo dlya vrachei*. – Novosibirsk, Gosudarstvennaya meditsinskaya akademiya MZ RF, 2001. – 360 s.

УДК 616.511+617.52

© А.М. Сулейманов, М.Б. Убайдуллаев, 2019

А.М. Сулейманов¹, М.Б. Убайдуллаев² МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА: ТРИАДА СИМПТОМОВ

¹ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №21» г. Уфа
²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

В статье приведен редкий случай сочетания кожных проявлений многоформной экссудативной эритемы с острым поднижнечелюстным лимфаденитом и эпидидимитом.

Цель исследования – информирование специалистов о возможной триаде симптомов при многоформной экссудативной эритеме.

До настоящего времени не установлена этиология многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ), заболевания, которое описал австрийский дерматолог Фердинанд фон Гебра в 1860 году. Считается, что это заболевание полиэтиологично и имеет многофакторные причины для его развития [1,2,3].

В доступной литературе мы не обнаружили описания сочетания кожных проявлений многоформной экссудативной эритемы с острым поднижнечелюстным лимфаденитом и эпидидимитом. Возможно, это связано с тем, что пациент обычно не хочет предавать гласности сведения интимного характера.

Многоформная экссудативная эритема диагностируется только по клиническим признакам (патогномичные поражения в виде мишеней, морфологические элементы на слизистых) и не нуждается, по мнению авторов, в подтверждении дополнительными методами исследований. При изучении гендерных различий заболевания выявлено превалирование мужчин [1].

Патогенетическая терапия позволила купировать воспалительный процесс с разрешением кожных элементов.

Ключевые слова: лимфаденит, мишеневидная, многоформная экссудативная эритема, эпидидимит.

A.M. Suleimanov, M.B. Ubaidullaev ERYTHEMA EXSUDATIVUM MULTIFORME: SYMPTOM TRIAD

The article presents a rare case of a combination of skin manifestations of erythema exsudativum multiforme with acute submandibular lymphadenitis and epididymitis.

The aim of the work is to inform specialists about a possible triad of symptoms with erythema exsudativum multiforme.

To date, the etiology of erythema exsudativum multiforme has not been established, the disease, which was described by the Austrian dermatologist Ferdinand von Gebra in 1860. This disease is considered to be polygenic and to have multifactorial reasons for its development.

In the available literature there is no description of the combination of skin manifestations of erythema exsudativum multiforme with acute submandibular lymphadenitis and epididymitis. Perhaps this is due to the fact that the patient usually does not want to make public information of an intimate nature.

Erythema exsudativum multiforme is diagnosed only by clinical signs (pathognomic lesions in the form of targets, morphological elements on mucous membranes) and, according to the authors, does not need to be confirmed by additional research methods. The study of gender revealed the prevalence of men.

The nosotropic therapy allowed to stop the inflammatory process with the elimination of skin elements.

Key words: lymphadenitis, target-like, erythema exsudativum multiforme, epididymitis.

До настоящего времени не установлена этиология многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ), заболевания, которое описал австрийский дерматолог Фердинанд фон Гебра в 1860 году. Считается, что это заболевание полиэтиологично и имеет многофакторные причины для его развития [1,2,3].

Многоформная экссудативная эритема диагностируется только по клиническим признакам (патогномичные поражения в виде мишеней, морфологические элементы на слизистых) и по мнению авторов, не нуждается в подтверждении дополнительными методами исследований. Чаще болеют мужчины [1].

В доступной литературе мы не обнаружили сочетания кожных проявлений многоформной экссудативной эритемы с острым поднижнечелюстным лимфаденитом и эпидидимитом.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент С., 26 лет, медицинская карта №10901, госпитализирован в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ №21 г. Уфы 28.04.2001г. с диагнозом: острый серозный лимфаденит поднижнечелюстной области справа.

Жалоба больного на болезненную отечность в области шеи справа, общую слабость,

недомогание, вечерние подъемы температуры тела. Заболел остро около трех суток назад, после развития болей при глотании обратился в поликлинику по месту жительства. Больной был направлен в приемное отделение Городской клинической больницы №21.

Общее состояние относительно удовлетворительное. Положение тела активное. Сознание ясное. Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные, АД 120/90 мм рт. ст., ЧСС – 84 уд/мин, температура тела 38,5°C.

Местный статус: лицо асимметричное за счет коллатерального отека мягких тканей верхней трети шеи справа. Кожа над ним в цвете не изменена. Пальпация данной области болезненна. При пальпации области верхней трети шеи определяется опухолевидное образование величиной 3,5×1,5 см, подвижное, не спаянное с окружающими тканями и без признаков флюктуации. Открывание рта в полном объеме, слизистая оболочка полости рта

физиологической окраски, зев умеренно гиперемирован, язык подвижный, покрыт белесоватым налетом.

30.04.2001 г. больной предъявил жалобу на резкое повышение температуры до 39,7° С, появление сыпи на теле. При осмотре выявлены на коже по всей поверхности тела пурпурного цвета розеолы размерами от 3,0×3,0 до 1,0×1,0 см мишеневидной формы (см. рисунок). Отмечается увеличение мошонки. Назначена консультация уролога.

Консультация уролога: жалоба на боль в области мошонки больше справа и наличие сыпи на коже. Со слов больного боль в области мошонки появилась 25 апреля 2001 г., в течение последних двух дней отмечает усиление интенсивности боли, преимущественно в правой половине мошонки. Правое яичко не напряжено, мягкоэластичное. Придаток уплотненный, болезненный в области головки. Участков размягчения нет. Диагноз: острый эпидидимит справа.



Рис. Элементы кожных проявлений многоформной экссудативной эритемы на нижней конечности

Общий анализ крови от 02.05.2001 г.: эритроциты – $3,7 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 112 г/л, тромбоциты – $264 \times 10^9/л$; лейкоциты – $10,0 \times 10^9/л$ л, СОЭ – 26 мм/ч; лейкоформула: сегментоядерные – 57, лимфоциты – 32, палочкоядерные – 3, эозинофилы – 3, моноциты – 5. Биохимический анализ крови от 03.05.2001 г.: общий белок – 71 г/л; билирубин общий – 8,3 мкмоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л.

Общий анализ мочи от 22.12.2016 г.: уд. вес – 1015, реакция кислая.

ЭКГ от 22.12.2016 г.: синусовый ритм, ЭОС не отклонена.

При осмотре 4 мая общее состояние больного относительно удовлетворительное. Жалобы: на общую слабость, повышенную температуру до 37,3°C. На коже нижних конечностей и предплечья определяются округлые розовые пятна (см. рисунок). Сохраняется отечность мошонки. Поднижнечелюстные

лимфоузлы справа увеличены и слабо болезненны при пальпации.

Общий анализ крови от 10.05.2001 г.: эритроциты – $4,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 130г/л, тромбоциты – $264 \times 10^9/л$; лейкоциты – $6,5,0 \times 10^9/л$, СОЭ – 15 мм/ч.

Проведены противовоспалительная терапия с использованием антибиотиков (доксциклин), препаратов трихопол, внутривенная инъекция 10% раствора глюконата кальция, внутривенные вливания 5% раствора глюкозы; симптоматическая терапия антигистаминным препаратом супрастин. На фоне проведенного лечения пациента на исходе второй недели явления воспаления исчезли, явления эритемы на коже разрешились. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Особенностью проявления болезни у пациента С. явилось сочетание поднижнечелюстного острого лимфаденита с острым эпидиди-

митом и кожными высыпаниями на конечностях мишеневидной формы. Необходим детальный осмотр пациентов при диагностировании многоформной экссудативной эритемы.

Сведения об авторах статьи:

Сулейманов Азат Мудасирович – к.м.н., заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21». Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Проезд Лесной, 3. E-mail: Suleimanov_azat@mail.ru.

Убайдуллаев Мухаммадхон Бурханович – д.м.н., профессор кафедры ортопедической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctormb@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова, А.И. Результаты исследования многоформной экссудативной эритемы полости рта в Республике Башкортостан / А.И. Булгакова, З.Р. Хисматуллина, М.В. Зацепина // Материалы V Приволжского стоматологического форума «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2019. – С. 116-119.
2. Зацепина, М.В. Диагностическая топография при многоформной экссудативной эритеме / М.В. Зацепина, А.И. Булгакова, З.Р. Хисматуллина // Материалы Республиканской научно-практической конференции стоматологов «Актуальные вопросы стоматологии». – Уфа, 2018. – С. 137-139.
3. Иванов, О.Л. Многоформная экссудативная эритема, клинические, иммунологические и терапевтические особенности/ О.Л. Иванов, М.В. Халдина// Лечащий врач. – 2003. – №9. URL:<https://www.lvrach.ru/2003/09/4530660/> (дата обращения 18.12.2019).

REFERENCES

1. Bulgakova A.I. Rezul'taty issledovaniya mnogofornnoy ekssudativnoj eritemy polosti rta v Respublike Bashkortostan / A.I. Bulgakova, Z.R. Hismatullina, M.V. Zacepina // Materialy V Privolzhsкого stomatologicheskogo foruma «Aktual'nye voprosy stomatologii». – Ufa, 2019g. – S. 116-119. (In Russ.).
2. Zacepina M.V. Diagnosticheskaya topografiya pri mnogofornnoy ekssudativnoj eriteme / M.V. Zacepina, A.I. Bulgakova, Z.R. Hismatullina // Materialy Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferencii stomatologov «Aktual'nye voprosy stomatologii». – Ufa, 2018g. – S. 137-139. (In Russ.).
3. Ivanov O.L. Mnogofornnaya ekssudativnaya eritema, klinicheskie, immunologicheskie i terapevticheskie osobennosti/ O.L. Ivanov, M.V. Haldina// Lechashchij vrach. – 2003. – №9. URL:<https://www.lvrach.ru/2003/09/4530660/> (data obrashcheniya 18.12.2019). (In Russ.).

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-005.755

© К.Р. Дорохина, О.М. Хромцова, М.И. Фоминых, 2019

К.Р. Дорохина, О.М. Хромцова, М.И. Фоминых
**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ
 В РАЗНЫХ СТРАНАХ МИРА**

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Екатеринбург*

Представлен обзор литературных данных, касающихся распространенности тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) в разных странах мира – Европы, США, России, Африки, Азии. Подчеркиваются актуальность данной проблемы на протяжении многих лет в связи с ростом числа венозных тромбозов (ВТЭ) во всем мире, отсутствие точных эпидемиологических данных даже в высокоразвитых странах и анализа структуры факторов риска. Рассмотрены основные факторы риска ВТЭ, структура заболеваемости и смертности в зависимости от возраста в акушерской, хирургической и терапевтической практиках. При анализе факторов риска более детально рассмотрены соматические заболевания, приводящие к ТЭЛА, мутации генетической тромбофилии и другие предрасполагающие к ВТЭ особенности.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, венозная тромбоз, факторы риска.

K.R. Dorokhina, O.M. Khromtsova, M.I. Fominykh
**THE PREVALENCE OF PULMONARY EMBOLISM
 IN DIFFERENT COUNTRIES OF THE WORLD**

The review article presents literature data showing the prevalence of pulmonary embolism in different countries of the world — Europe, the USA, Russia, Africa, and Asia. This problem is considered to be rather urgent for many years. It is associated with an increase in the number of venous thromboembolism around the world, the lack of accurate epidemiological data even in developed countries and no analysis of risk factors in different regions. The paper reveals main risk factors for venous thromboembolism, the structure of morbidity and mortality depending on age in obstetric, surgical and clinical practice. In the analysis of risk factors, somatic diseases leading to pulmonary embolism, mutations of genetic thrombophilia, and other features predisposing to venous thromboembolism are considered in more detail.

Key words: pulmonary embolism, venous thromboembolism, risk factors.

Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) остается одним из наиболее тяжелых острых сосудистых заболеваний, связанных с высоким уровнем смертности и является важнейшей мультидисциплинарной проблемой на протяжении многих лет. Эпидемиологическая картина ТЭЛА крайне вариабельна и неточна ввиду неспецифичной клиники, затрудненной прижизненной диагностики, отсутствия необходимых диагностических методов, особенно в малоразвитых странах.

Тромбоз легочной артерии – это окклюзия легочной артерии или ее ветвей тромботическими массами, приводящая к жизнеугрожающим нарушениям легочной и системной гемодинамики [1]. С проблемой ТЭЛА сталкиваются врачи большинства хирургических и терапевтических специальностей [2]. В настоящее время в европейских странах, США, России и странах Африки ТЭЛА является третьей причиной в структуре смертности от сердечно-сосудистых заболеваний после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта [2,11,24].

В большинстве случаев это заболевание характеризуется молниеносным тяжелым течением, затрудненной и своевременной диагностикой, непоправимостью последствий,

неблагоприятным прогнозом, высоким процентом летальности. Тромбозы в системе нижней полой вены, в основном тромбозы глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) в 70-90% случаев являются основной причиной ТЭЛА, в 10% случаев причиной ТЭЛА является тромбоз верхних конечностей. В 10–15% случаев ТЭЛА осложняет тромбоз вен нижних конечностей [7,16]. По клиническим и аутопсийным данным источник тромба при ТЭЛА удается установить в 50-70% случаев. В публикациях ученых разных стран на протяжении многих лет поднимается единая проблема – отсутствие точных эпидемиологических данных распространенности случаев ТЭЛА. Истинная распространенность ТЭЛА во всех странах в настоящее время неизвестна ввиду того, что прижизненная диагностика не всегда своевременна из-за неспецифичной клиники, иногда малосимптомного течения или развития внезапной смерти как первичного проявления заболевания [2,4,6,24]. В странах со слаборазвитой экономикой возникают большие трудности с диагностикой, лечением и последующим диспансерным наблюдением пациентов, перенесших ТЭЛА, а также высокие экономические затраты на лечение пациентов. Например, в США ежегодные расходы

на лечение ТЭЛА превышают 8,5 млрд. долларов [2]. По другим источникам ежегодные расходы на лечение венозных тромбозов (ВТЭ) в США варьируют от 13,5 до 69,3 млрд. долларов, при этом расходы в пределах 4,5–39,3 млрд. долларов могут быть предотвращены в случае улучшения профилактических мер. В европейских странах ежегодные расходы по лечению ТЭЛА составляют от 1,5 до 13,2 млрд. евро, а предотвратимые расходы – от 0,5 до 7,3 млрд. евро (в евро 2014 г.) [27].

Осведомленность населения о симптомах ТЭЛА и факторах риска ВТЭ остается низкой во всем мире. В целом доля респондентов, осведомленных о проблеме ТЭЛА, проживающих в странах Америки, Австралии, Японии и европейских странах составляет в среднем 54%. Намного выше процент осведомленности о других тромботических событиях – инфаркте миокарда и инсульте (88% и 85% соответственно). Для сравнения, о гипертонии, раке молочной железы и ВИЧ-инфекции знают соответственно 90, 85, 87% опрошенных [21,26]. Кампании по повышению осведомленности общественности о ВТЭ необходимы для снижения смертности от этого, в значительной степени предотвратимого, тяжелого тромботического события [20, 26].

Основные факторы риска ТЭЛА на протяжении многих лет остаются прежними – предшествующие оперативные вмешательства и внутрисосудистые инвазивные манипуляции, травмы, иммобилизация (вследствие пареза конечностей, после травм, в послеоперационном периоде, при частых и продолжительных перелетах в самолетах или поездках в автомобилях и т. д.), пожилой возраст, беременность и послеродовой период, наследственные тромбофилии, онкологические заболевания, прием оральных контрацептивов, химиотерапия, курение, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, хроническая венозная недостаточность и др. [7,14,24,25].

В настоящее время увеличилась доля ТЭЛА на фоне онкологических заболеваний, при которых неспровоцированная другими факторами риска ВТЭ может быть первым симптомом рака, паранеопластическим синдромом, что требует при подозрении на онкологическое заболевание углубленного обследования [22]. Имеются данные о том, что ТЭЛА ассоциируется также с такими проблемами, как ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, инсульт). По данным проспективных когортных исследований смертность от ТЭЛА в среднем состав-

ляет 11-30% [1,5]. По данным Фрамингемского исследования на долю ТЭЛА приходится 15,6% всей внутригоспитальной летальности, в 82% случаев причиной легочной эмболии являлись терапевтические заболевания [5]. К ним можно отнести хроническую сердечную недостаточность (ХСН), хроническую obstructивную болезнь легких (ХОБЛ) и хроническую дыхательную недостаточность, ожирение, полицитемию, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания кишечника, сепсис, тромбофилию, болезнь Бехчета, хроническую почечную недостаточность и хронический гемодиализ [8,9,24]. Так, тромботические осложнения, по данным разных авторов, встречаются у 30-60% больных с инсультами, обусловившими паралич нижних конечностей, у 5-35% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, более чем у 12% лиц с застойной сердечной недостаточностью [8].

Венозные тромбозы возникают в любом возрасте, большое количество случаев отмечено у пациентов старше 60 лет, у лиц пожилого возраста по ряду исследований максимальный процент летальности от ТЭЛА может превышать 66% [1,24]. Медиана возраста при ТЭЛА составляет 62 года, при этом большинство (не менее 65%) пациентов старше 60 и 80 лет ТЭЛА встречается в 8 раз чаще, чем у лиц моложе 50 лет [8]. Нередко ТЭЛА может стать причиной смерти в педиатрической и акушерской практике. Венозная тромбозы занимает одно из ведущих мест в структуре причин летальности в акушерской практике: смертность от ТЭЛА составляет 1,5-2,7%, а в структуре материнской смертности 2,8-9,2%. У детей заболеваемость ВТЭ составляет 53-57 случаев на 100 тысяч в год среди госпитализированных; в популяции 1,4-4,9 на 100 тысяч [24].

Точной статистики распространенности ВТЭ в России как и в других странах нет. По данным Российской ассоциации флебологов ежегодно в РФ происходит не менее 240 000 случаев тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, до 100000 из которых может осложниться ТЭЛА [3,5,6]. В условиях многопрофильного стационара ТЭЛА наблюдается примерно у 15-20 на 1000 госпитализированных, включая пациентов хирургического профиля. Точное количество нефатальных малосимптомных ТЭЛА неизвестно. Массивные тромбозы не диагностируются при жизни в 40-70% случаев.

По результатам российской части международного регистра ENDORSE факторы

риска ВТЭ выявлены у 52% хирургических и у 40% терапевтических больных, госпитализированных в многопрофильные стационары. В Регистр включались госпитализированные пациенты с соматической патологией старше 40 лет и с хирургическим заболеванием – старше 18 лет для оценки факторов риска ВТЭ – сопутствующие ХСН III-IV функционального класса (NYHA), ХОБЛ тяжелой степени, сепсис, эпизод ВТЭ в анамнезе, злокачественные новообразования, воспалительные заболевания кишечника, неврологических заболеваний. В глобальном Регистре ENDORSE наиболее частыми факторами риска ВТЭ, существовавшими до момента госпитализации больных, были ХОБЛ (16,7%) и ХСН (15,8%). Далее следовали ожирение (10,7%), варикозное расширение вен или венозная недостаточность нижних конечностей (6,9%), длительная иммобилизация (4,9%). В российском Регистре также наиболее частыми факторами риска ВТЭ, существовавшими до включения больных в исследование, были ХСН (23,5%) и хронические заболевания легких (11,8%). Аналогично глобальному Регистру по частоте факторов риска ВТЭ среди российских больных следовали ожирение (6,8%) и варикозное расширение вен, или венозная недостаточность (6,6%). Как и в глобальном Регистре, так и в российском Регистре ENDORSE частыми сопутствующими заболеваниями, выявленными в период госпитализации, были различные сердечно-сосудистые заболевания (19,9%) – ИБС, ХСН, артериальная гипертензия.

Более 90% смертельных исходов при ТЭЛА связано с отсутствием лечения вследствие недиагностируемой легочной эмболии. Летальность при своевременной и адекватной терапии немассивной ТЭЛА не превышает 10% [3,4]. Например, в Украине нет достоверной информации о распространенности ТЭЛА. После хирургических вмешательств ТЭЛА возникает в 0,1–0,3% случаев. В 20% всех случаев ТЭЛА развивается у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (при жизни диагностируется только в 25% случаев) [7].

Крайне мало данных по эпидемиологии ТЭЛА в странах Африки. За период 1986–2016 гг. опубликован один полный обзор заболеваемости ТЭЛА. В связи с ростом продолжительности жизни африканцев выросло количество неинфекционных заболеваний, ТЭЛА также входит в тройку лидирующих острых сердечно-сосудистых фатальных заболеваний после ИБС и инсульта. В 33% случаев ТГВ и ТЭЛА регистрировались как

послеоперационные осложнения полостных операций [11].

В Южной Корее заболеваемость за последние 5 лет в среднем составила 229,36 на 100000 населения. Показатель заболеваемости был значительно увеличен в 1,083 раза в год с 2006 года (105,96 на 100 000) по 2015 год (320,02 на 100 000). Корейскими учеными подчеркивается рост количество случаев ТЭЛА ввиду увеличения числа онкологических заболеваний с 20,0% в 2007 году до 42,8% в 2015 году; количество случаев ТЭЛА после оперативного вмешательства и травм осталось прежним [17].

В странах Европы и США также отсутствуют точные данные распространенности ТЭЛА. В США в 1980-1990 гг. ежегодная заболеваемость составила 600 000 случаев [2,16,24]. По данным европейских регистров в 2004 году более 317 тысяч случаев смерти в шести крупнейших странах Европейского Союза с общим населением 454,4 млн. человек были связаны с ВТЭ. В 34% представляли случаи внезапной смерти от ТЭЛА, в 59% случаев – в результате ТЭЛА, которая не была диагностирована в течение жизни, прижизненная правильная диагностика была проведена у 7% пациентов. Данные по некоторым европейским странам: во Франции ежегодно регистрируется 100 тысяч случаев ТЭЛА, 65 тысяч случаев среди госпитализированных пациентов в Англии и Уэльсе, 60 тысяч новых случаев в Италии. В Австралии и Новой Зеландии показатель заболеваемости составляет 50-75 случаев на 100 000 человек; тридцатидневная смертность колеблется от 0,5% до более 20% в разных регионах [16,24]. Таким образом, эпидемиологическая картина ТЭЛА имеет общие черты во многих европейских странах.

Заболеваемость ТЭЛА в Швеции составляет 0,8 на 1000 человек в год по данным одного исследовательского центра. Данные по региональной распространенности в настоящее время отсутствуют [10]. В Италии в 2016 году проведено исследование выявления ТЭЛА у пациентов, госпитализированных по поводу синкопального состояния. ТЭЛА обнаруживается примерно у одного из шести пациентов, госпитализированных в связи с первым эпизодом синкопального состояния, в 25% случаев в связи с обмороком неясного генеза [18]. В Португалии показатель заболеваемости ТЭЛА составил 35 на 100000 населения в год. Средний возраст возникновения ТЭЛА пожилой, что коррелирует с данными по миру – у мужчин 68,9 года, у женщин – 70,2 года. Португальские исследователи отме-

тили снижение внутригоспитальной смертности в 2003-2013 годы с 25 до 11,2% [13].

Одним из важных провоцирующих ВТЭ факторов остается генетический профиль пациента. Генетическая восприимчивость считается решающим фактором развития ВТЭ. Известные генетические факторы ТГВ включают дефицит антитромбина (АТ), белка С, белка S, лейденской мутации фактора V и мутации протромбина G20210A [8]. Эпидемиологические и генетические исследования выявили явные различия в распространенности ВТЭ и распределении генетических факторов ВТЭ в популяциях, стратифицированных по этническому признаку, во всем мире. В то время как полиморфизм усиления функции в генах прокоагулянтов является распространенным наследуемым фактором в популяции европейского происхождения. Подтверждено, что наиболее распространенная молекулярная основа венозного тромбоза у азиатов является дисфункциональным вариантом в генах антикоагулянтов [23].

На протяжении многих лет проводятся исследования, направленные на выявление ассоциированных с ВТЭ генов у лиц молодого возраста, во время беременности принимающих оральные контрацептивы. Факторы V Лейден (FVL), протромбин G20210A являются генами-провокаторами для ВТЭ во время беременности по данным обзорных статей и мета-анализов генетической ассоциации во время беременности [28]. Семейная кластеризация ВТЭ была описана еще в 1905 г. Бриггсом. В настоящее время семейный анамнез в исследовании случаев ВТЭ играет важную роль: случаи ВТЭ в семье у родственников первой степени (братьев и сестер и / или родителей) ассоциируются с повышенным семейным относительным риском в 2-3 раза [29]. Необходимы дальнейшие глубокие исследования среди различных этнических групп, чтобы раскрыть генетические особенности ВТЭ, что поможет в разработке моделей и стратегий прогнозирования отдельных рисков для минимизации ВТЭ во всех популяциях.

Еще одним из важных и актуальных факторов риска ВТЭ являются длительные авиаперелеты. Доступность авиаперелетов в любую точку мира растет с каждым годом. В 2017 году авиакомпании всего мира совершили

37 млн. рейсов и перевезли рекордное число пассажиров. Их услугами воспользовались 4,1 млрд. человек (рост по сравнению с 2016 г. на 7,1%) [30]. В течение последних 20 лет проводились единичные исследования в европейских странах, касающиеся влияния авиаперелетов на риск ВТЭ. По данным Gavish I. и Brenner V. (2011), риск венозного тромбоза увеличивается в 2 раза при длительных перелетах (более 8 ч). Он возрастает на 18% на каждый двухчасовой период роста продолжительности путешествия и на 26% (каждые 2 ч) только для путешествия по воздуху. Для венозного тромбоза, связанного с иммобилизацией в транспорте ведущий фактор риска - длительность путешествия. При продолжительных перелетах дольше 6 часов риск увеличивается в 2,3 раза в сравнении с более короткими интервалами, возраст старше 40 лет, прием оральных контрацептивов, варикозная болезнь нижних конечностей, генетическая тромбофилия, ожирение. Риск тромбоза для пассажиров эконом-класса и бизнес-класса одинаков. В соответствии с результатами исследования MEGA у носителей мутации V Лейдена риск венозного тромбоза увеличивается в 8 раз при перемещении машиной, автобусом или поездом и в 12 раз – самолетом. В соответствии с данными Martinelli авиаперелеты у людей с тромбофилиями увеличивают риск венозного тромбоза в 16 раз [12]. По данным исследования голландских ученых в 2014 году риск ВТЭ у пилотов коммерческих авиакомпаний такой же, что и в популяции в целом (0,3 на 1000 человек в сравнении с населением Нидерландов – 0,8 на 1000 человек) [15]. Показатель заболеваемости не увеличивался с увеличением количества летных часов в год и не различался по рангу пилота. Эффективными мерами профилактики ВТЭ при длительных авиаперелетах являются ношение компрессионного трикотажа, ходьба каждые 2 часа, потребление большого количества жидкости и минимум алкогольных напитков и кофе [12].

Заключение

В связи с ростом во всем мире людей пожилого возраста предполагается и рост случаев ТЭЛА в будущем, включая рост летальности от ВТЭ. Поэтому актуальность данной проблемы с годами не уменьшается во всем мире.

Сведения об авторах статьи:

Дорохина Ксения Родионовна – ассистент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: kd-ds@mail.ru.

Хромцова Оксана Михайловна – д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail:terapia4@yandex.ru.

Фоминных Мария Игоревна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: fominykh_m@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балацук, Е.В. Анализ летальности от тромбоэмболии легочной артерии / Е.В. Балацук, Е.В. Башкевич, В.Б. Поддубный // Год здравоохранения: перспективы развития отрасли: материалы 51-й межрегиональной научно-практической медицинской конференции. – Москва. – 2016. – С. 283-284.
2. Васильцева, О.Я. Закономерности возникновения, клинического течения и исходов тромбоэмболии легочной артерии по данным госпитального регистра патологии: дис. ... д-ра мед. наук / О.Я. Васильцева. – Томск, 2014. – 341 с.
3. Верткин, А.Л. Пациент с тромбоэмболией легочной артерии на приеме у терапевта / А.Л. Верткин, А.М. Грицанчук // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 4(18). – С. 12-16.
4. Верткин, А.Л. Тромбоэмболия: эпидемия, о которой все молчат / А.Л. Верткин, А.М. Грицанчук // Архив внутренней медицины. – 2014. – № 1(15). – С. 33-39.
5. Гуляева, Н.В. Клинико-функциональные особенности пациентов с тромбоэмболией легочной артерии среднего риска. Методические подходы к лечению: дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Гуляева. – Екатеринбург, 2009. – 191 с.
6. Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбоэмболией легочной артерии / Д.В. Дупляков [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – №3 (119). – С. 18-24.
7. Жукова, Н.В. Тромбоэмболия легочной артерии. Клиника, диагностика, подходы в лечении: клинический случай / Н.В. Жукова, М.А. Захарова, О.Н. Крючкова // Крымский терапевтический журнал. – 2012. – №1. – С.119-126.
8. Карелов, А.Е. Профилактика, диагностика и лечение послеоперационной тромбоэмболии легочной артерии / А.Е. Карелов, И.А. Хведелидзе // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 2. – С. 56.
9. Российские данные международного Регистра Endorse, посвященного выявлению больных с риском тромбоза глубоких вен в стационарах, располагающих возможностями оказания экстренной медицинской помощи / В.А. Сулимов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – №. – С. 6-18.
10. Andersson, T. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival analysis of a Swedish national cohort / T. Andersson, S. Söderberg // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017. – 17:155.
11. Epidemiology of venous thromboembolism in Africa: a systematic review and metaanalysis protocol / C. Danwang [et al.] // BMJ Open. – 2017. – 7:e016223. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016223.
12. Gavish, I. Air travel and the risk of thromboembolism / Gavish I., Brenner B. // Intern. Emerg. Med. – 2011. – V. 6. – P. 113-116.
13. Pulmonary embolism in Portugal: epidemiology and in-hospital mortality / M. Gouveia [et al.] // Acta Med Port 2016 Jul-Aug;29(7-8):432-440.
14. First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women / J. Hugon-Rodin [et al.] // Medicine, 2017.
15. The incidence of venous thromboembolism in commercial airline pilots: a cohort study of 2630 pilots / Kuipers S [et al.] // 2014 Aug;12(8):1260-5. DOI: 10.1111/jth.12627.
16. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients / Lim W. [et. al.] // Crit. Care. Med. – 2015. – Feb. 43 (2):401-10. DOI:10.1097/CCM.0000000000000713.
17. Epidemiological trend of pulmonary thromboembolism at a tertiary hospital in Korea / T.Y. Park [et al.] // Korean J Intern Med 2017; 32:1037-1044.
18. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients / P. Prandoni [et al.] // Hospitalized for Syncope. N Engl J Med 2016; 375:1524-1531.
19. A novel variation of SERPINC1 caused deep venous thrombosis in a Chinese family: A case report / Peng Y [et al.] // Medicine (Baltimore) 2019 Jan;98(1):e13999.
20. Raskob, G. Global public awareness of venous thromboembolism: reply / G. Raskob, A. M. Wendelboe // Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2016; 14:1111-1112.
21. Roberts, L.N. Annotation: Developing a national programme for VTE prevention / L.N. Roberts, M. Durkin, R. Arya // British Journal of Haematology 2016; 1:162-170.
22. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE / L. Robertson [et al.]//2017. – Cochrane Vascular Group. DOI: 10.1002/14651858.CD010837.pub3.
23. Tang, L. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism / Tang L, Hu Y// Thromb Haemost. 2015 Nov;114(5):901-9. DOI: 10.1160/TH15-04-0330.
24. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 3033–3069.
25. Comparison of PESI, echocardiogram, CTPA, and NT-proBNP as risk stratification tools in patients with acute pulmonary embolism / A. Vamsidhar [et al.] // Indian Heart Journal. – 2017. – Vol. 69. – P. 68-74.
26. Global public awareness of venous thromboembolism. / A.M. Wendelboe [et al.] // ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. J Thromb Haemost. 2015 Aug;13 (8):1365-71. DOI: 10.1111/jth.13031.
27. Pulmonary embolism in Europe - Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work / S.N. Willich [et al.] // Thromb Res. 2018 Oct;170:181-191. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.009.
28. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk / P.D. Ziakas [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Aug;191:106-11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.005.
29. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool / Zöllner B. [et al.] // Thromb Haemost. 2015 Nov;114(5):890-900. DOI: 10.1160/TH15-04-0306.
30. ICAO Journal Continued-passenger-traffic-growth-and-robust-air-cargo-demand-in-2017.

REFERENCES

1. Balatsyuk, E.V. Analiz letal'nosti ot tromboembolii legochnoi arterii / E.V. Balatsyuk, E.V. Bashkevich, V.B. Poddubnyi // God zdravookhraneniya: perspektivy razvitiya otrasli: materialy 51-i mezhregional'noi nauchno-prakticheskoi meditsinskoi konferentsii. – 2016. – S. 283-284 (in Russ).
2. Vasil'tseva, O.Ya. Zakonomernosti vozniknoveniya, klinicheskogo techeniya i iskhodov tromboembolii legochnoi arterii po dannym gosпитального регистра патологии: дис. ... dokt. med. nauk / O.Ya. Vasil'tseva. – Tomsk, 2014. – 341 s. (in Russ).
3. Vertkin, A.L. Patsient s tromboemboliei legochnoi arterii na prieme u terapevta / A.L. Vertkin, A.M. Gritsanichuk // Arkhiv" vnutrennei meditsiny № 4(18). – 2014. - s.12-16 (in Russ).
4. Vertkin, A.L. Tromboemboliya: epidemiya, o kotoroi vse molchat / A.L. Vertkin, A.M. Gritsanichuk // Arkhiv" vnutrennei meditsiny № 1(15). – 2014. - s. 33-39 (in Russ).
5. Gulyaeva, N.V. Kliniko-funktsional'nye osobennosti patsientov s tromboemboliei legochnoi arterii srednego riska. Metodicheskie podkhody k lecheniyu: dis. ... kand. med. nauk / N.V. Gulyaeva. – Ekaterinburg - 2009. – 191 s. (in Russ).
6. Razlichiya v klinicheskoi kartine i vedenii patsientov s podtverzhdennoi i nepodtverzhdennoi tromboemboliei legochnoi arterii / D.V. Duplyakov [i dr.] // Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal 2015, 3 (119): 18–24 (in Russ).
7. Zhukova, N.V. Tromboemboliya legochnoi arterii. Klinika, diagnostika, podkhody v lechenii: klinicheskii sluchai / N.V. Zhukova, M.A. Zakharova, O.N. Kryuchkova. – Krymskii terapevicheskii zhurnal. – 2012. - №1 – s. 119-126 (in Russ).
8. Karelov A.E. Profilaktika, diagnostika i lechenie posleoperatsionnoi tromboembolii legochnoi arterii / A.E. Karelov, I.A. Khvedelidze // Rossiiskii meditsinskii zhurnal, № 2, 2013, s. 56 (in Russ).

9. Rossiiskie dannye mezhdunarodnogo Registra Endorse, posvyashchennogo vyyavleniyu bol'nykh s riskom tromboza glubokikh ven v stacionarakh, raspolagayushchikh vozmozhnostyami okazaniya ekstrennoi meditsinskoi pomoshchi / Sulimov V. A [i dr.] // Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii, 2008g. (in Russ).
10. Andersson, T. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival analysis of a Swedish national cohort / T. Andersson, S. Söderberg // BMC Cardiovascular Disorders. – 2017. - 17:155 (in English).
11. Epidemiology of venous thromboembolism in Africa: a systematic review and metaanalysis protocol / C. Danwang [et al.] // BMJ Open. – 2017. - 7:e016223. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016223 (in English).
12. Gavish, I. Air travel and the risk of thromboembolism / Gavish I, Brenner B. // Intern. Emerg. Med. – 2011. – V. 6. – P. 113–116 (in English).
13. Pulmonary embolism in Portugal: epidemiology and in-hospital mortality / M. Gouveia [et al.] // Acta Med Port 2016 Jul-Aug;29(7-8):432-440 (in English).
14. First venous thromboembolism and hormonal contraceptives in young French women / J. Hugon-Rodin [et al.] // Medicine. 2017 (in English).
15. The incidence of venous thromboembolism in commercial airline pilots: a cohort study of 2630 pilots / Kuipers S [et al.] // 2014 Aug;12(8):1260-5. DOI: 10.1111/jth.12627 (in English).
16. Failure of anticoagulant thromboprophylaxis: risk factors in medical-surgical critically ill patients / Lim W. [et al.] // Crit. Care. Med. – 2015. – Feb. 43 (2):401-10. DOI:10.1097/CCM.0000000000000713 (in English).
17. Epidemiological trend of pulmonary thromboembolism at a tertiary hospital in Korea / T.Y. Park [et al.] // Korean J Intern Med 2017;32:1037-1044. (in English).
18. Prevalence of Pulmonary Embolism among Patients / P. Prandoni [et al.] // Hospitalized for Syncope. N Engl J Med 2016; 375:1524-1531(in English).
19. A novel variation of SERPINC1 caused deep venous thrombosis in a Chinese family: A case report / Peng Y [et al.] // Medicine (Baltimore) 2019 Jan;98(1):e13999 (in English).
20. Raskob, G. Global public awareness of venous thromboembolism: reply / G. Raskob, A. M. Wendelboe // Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2016; 14:1111-1112 (in English).
21. Roberts, L. N. Annotation: Developing a national programme for VTE prevention / L. N. Roberts, M. Durkin, R. Arya // British Journal of Haematology 2016; 1:162-170 (in English).
22. Effect of testing for cancer on cancer- and venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE / L. Robertson [et al.] // 2017. – Cochrane Vascular Group. DOI: 10.1002/14651858.CD010837.pub3 (in English).
23. Tang, L. Ethnic diversity in the genetics of venous thromboembolism / Tang L, Hu Y // Thromb Haemost. 2015 Nov;114(5):901-9. DOI: 10.1160/TH15-04-0330 (in English).
24. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) / A. Torbicki [et al.] // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 3033–3069 (in English).
25. Comparison of PESI, echocardiogram, CTPA, and NT-proBNP as risk stratification tools in patients with acute pulmonary embolism / A. Vamsidhar [et al.] // Indian Heart Journal. – 2017. – Vol. 69. – P. 68-74 (in English).
26. Global public awareness of venous thromboembolism. / A.M. Wendelboe [et al.] // ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day, J Thromb Haemost. 2015 Aug;13 (8):1365-71. DOI: 10.1111/jth.13031(in English).
27. Pulmonary embolism in Europe - Burden of illness in relationship to healthcare resource utilization and return to work / S.N. Willich [et al.] // Thromb Res. 2018 Oct;170:181-191. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.02.009 (in English).
28. Thrombophilia and venous thromboembolism in pregnancy: a meta-analysis of genetic risk / P.D. Ziakas [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015 Aug;191:106-11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.06.005 (in English).
29. Family history of venous thromboembolism as a risk factor and genetic research tool / Zöller B. [et al.] // Thromb Haemost. 2015 Nov; 114(5):890-900. DOI: 10.1160/TH15-04-0306 (in English).
30. ICAO Journal Continued-passenger-traffic-growth-and-robust-air-cargo-demand-in-2017.

УДК 618.714-005.1-06-036.88-084
© Коллектив авторов, 2019

А.М. Зиганшин, В.А. Кулавский, Э.М. Нагимова, А.Р. Шакиров, Г.С. Адигамова
МАТЕРИНСКАЯ СМЕРТНОСТЬ ОТ ПОСЛЕРОДОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Акушерские кровотечения являются одной из основных причин материнской смертности (МС), при этом более 2/3 акушерских кровотечений составляют послеродовые кровотечения (ПРК). Послеродовыми кровотечениями считаются потери крови после родов через естественные родовые пути объемом, превышающим 500 мл, или более 1000 мл после оперативных родов. Известно, что при оперативном родоразрешении риск кровотечения многократно возрастает. Согласно существующим клиническим рекомендациям Российской Федерации (2018), основным этиопатогенетическим механизмом ПРК являются «4Т» причины: тонус (в 90% случаев), травма (7%), ткань и тромб (3%). В доле ПРК гипо- и атония матки занимают лидирующее место, и обусловлены они факторами риска: нерациональным применением утеротоников, токолитиков, нестероидных противовоспалительных средств и других препаратов. Для диагностики ПРК на сегодня рекомендуются проведение сбора анамнеза, физикальное обследование, лабораторная диагностика и инструментальная диагностика. Несмотря на все предусмотренные технологии, снижения количества ПРК не наблюдается, и в структуре МС акушерские кровотечения в РФ составляют более 20%.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, материнская смертность, послеродовые кровотечения, диагностика.

А.М. Ziganshin, V.A. Kulavskiy, E.M. Nagimova, A.R. Shakirov, G.S. Adigamova
MATERNAL MORTALITY FROM POSTPARTUM HAEMORRHAGE

Obstetric hemorrhage is one of the leading causes of maternal mortality (MM), with more than 2/3 of obstetric hemorrhage being postpartum hemorrhage (PPH). PPH is a blood loss of more than 500 ml after vaginal delivery or more than 1000 ml after operative delivery. It is known that the risk of PPH increases significantly during operative delivery. According to the existing clinical recommendations of the Russian Federation (2018), the main etiopathogenetic mechanism of PPH is «4T» causes: tonus (in 90% of cases), trauma (7%), tissue and thrombus (3%). Hypo- and atony of the uterus occupy a leading place in the proportion of the PPH, and they are caused by such risk factors as: irrational use of oxytocics, tocolytics, NSAIDs and others. Today medical history, physical examination, laboratory diagnostics and instrumental diagnostics are recommended for the diagnosis of PPH. Despite all the

provided technologies, there is no decrease in the number of PPH, and in the Russian Federation obstetric hemorrhage takes occurs in more than 20% of cases in the structure of MM.

Key words: obstetric bleeding, maternal mortality, postpartum hemorrhage, diagnostics.

На сегодняшний день одной из основных причин материнской смертности (МС) являются акушерские кровотечения (АК), на долю которых в более 2/3 случаев приходится послеродовые кровотечения (ПРК) [1,2]. Общий уровень смертности от АК в мире равен 0,39 на 100000 родов, что составляет более 80000 смертей в год. При этом основную долю составляют ПРК [3]. Согласно существующим клиническим рекомендациям, послеродовым кровотечением считается потеря крови после родов через родовые пути объемом, превышающим 500 мл, или более 1000 мл после оперативных родов в течение 42 дней (6 недель) [4]. Риск кровотечения многократно возрастает при оперативном родоразрешении (особенно после кесарева сечения), частота кровотечения увеличивается в 3-5 и более раз [5]. Считается, что при кесаревом сечении риск МС увеличивается в 10 и более раз [6].

По данным ВОЗ (2015 г.) материнская смертность в развитых странах составляет 12 случаев на 100000 живорожденных детей, а в развивающихся странах – 239 на 100000 [7]. В Российской Федерации около 5% родов осложняются кровотечением, которое в 20% случаев являются причиной МС [3]. Несмотря на значительные успехи отечественного здравоохранения и уменьшение показателей материнской смертности за текущие годы (с 1990 по 2015), ее снижение произошло всего на 2,3%, что свидетельствует о неэффективности предпринятых мер по профилактике, диагностике и терапии, хотя и разработана государственная программа «Развитие здравоохранения», направленная на снижение МС до 15,0 на 100 тыс. живорожденных детей [7].

На сегодня основными этиопатогенетическими механизмами развития ПРК являются «4Т» причины: тонус – в 90% случаев (гипотонус матки), травма – 7% (разрывы родовых путей), ткань (остатки плаценты в полости матки) и тромб – 3% [4,8]. Основной причиной развития послеродовых кровотечений являются нарушения сократительной способности миометрия матки, а провоцирующими факторами – перерастяжение матки, осложнённое течение беременности, экстрагенитальные и соматические заболевания, а также нерациональное использование лекарственных средств [2,8,9].

На сегодня доказано неблагоприятное воздействие на миометрий матки лекарственных средств: противовоспалительных, токо-

литиков, утеротоников, магния сульфата и др. Нестероидные противовоспалительные средства оказывают токолитическое действие, ингибирующее циклооксигеназу и уменьшающее уровень простагландинов. В свою очередь простагландины Е и F усиливают родовую деятельность и синтез их физиологически увеличивается в начале родов [9]. Магния сульфат обладает токолитическим эффектом, вследствие чего он противопоказан перед родами и в раннем послеродовом периоде.

Нерациональное использование утеротоников (окситоцин, карбетоцин) также способно оказывать неблагоприятное действие и вызывать различные осложнения, что увеличивает риск развития кровотечения. При применении окситоцина необходимо помнить о его нежелательных эффектах на сердечную деятельность [10,11]. Так, применение 10 ЕД окситоцина в сравнении с 5 ЕД способно увеличивать вероятность депрессии сегмента ST более 0,5 мм в 9 раз, а объем кровопотери при этом возрастает на 21% и более. При этом имеется прямая корреляция между глубиной депрессии сегмента ST и объемом кровопотери. Введение окситоцина изменяет среднее значение гемоглобина до и после операции, увеличивая его показатели в 1,7 раза, что также может вызвать развитие артериальной гипотонии, риск которой возрастает в 2,5 раза. Эти факторы способны увеличивать ишемию миокарда в 11 и более раз [11].

Согласно зарубежным исследованиям, при продолжительном введении окситоцина в матке увеличивается концентрация маркера повреждения миокарда – тропонина, поэтому кардиоваскулярные осложнения при применении окситоцина в дозе 10МЕ наблюдаются чаще, что может привести к летальному исходу [5,10]. Установлено, что при применении карбетоцина риск развития осложнений меньше в сравнении с окситоцином, при этом могут наблюдаться сердечно-сосудистые осложнения, но они развиваются в меньшей степени.

По данным ВОЗ (2009) риск кровотечения наблюдается и при большом количестве родов. В отечественных клинических рекомендациях выделены следующие факторы риска кровотечения: предлежание плаценты, плотное прикрепление или врастание плаценты; гематокрит менее 30 %; кровотечение при госпитализации; дефект свертывающей системы; нарушение гемодинамики (тахикардия, гипотония); послеродовое кровотечение в

анамнезе; кесарево сечение или операция на матке в анамнезе; миома матки больших размеров; хориоамнионит; родостимуляция окситоцином; введение сульфата магния [4]. Некоторые исследователи дополняют данный список. Это первородящие после 40 лет; индекс массы тела выше 35; уровень гемоглобина менее 90г/л; использование репродуктивных технологий для развития беременности; беременная азиатской расы; преэклампсия/артериальная гипертензия во время беременности; отслойка плаценты; эмболия околоплодными водами; эпизиотомия; масса плода более 4 кг; роды длительностью больше 12 часов; высокая температура роженицы во время родов [12-14]. Другие авторы рекомендуют включать в группу риска беременных подростков 15-19 лет и беременных старше 35 лет, а также больных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, у которых риск кровотечений увеличивается в 1,7 раза [15].

На сегодня существует множество классификаций кровотечений в акушерстве. При этом единой классификации, отражающей все механизмы нарушений в миометрии и факторы риска, не существует. Рекомендуются методы оценки кровопотери по продолжительности, объему, скорости кровотечения, клиническому состоянию пациентки. Согласно отечественной классификации различают варианты кровотечения по времени возникновения: раннее, которое возникает на протяжении 2-х часов после родов; позднее – через 2 часа по завершении родов [4]. За рубежом к ранним кровотечениям относятся все кровотечения, происходящие до 24 часов после родов, считая их первичными кровотечениями, и более 24 часов до 12 недель после родов – вторичные [16]. При этом в ряде стран к вторичным кровотечениям относят кровотечения, которые наблюдаются в промежутке между 24 часами и 6 неделями послеродового периода [17].

При оценке кровопотери по объему выделяют следующие кровотечения: физиологические, патологические и массивные. Физиологическое кровотечение не превышает 10% объема циркулирующей крови, с объемом кровопотери в 500 мл при родах через естественные родовые пути и 1000 мл при кесаревом сечении. Патологическое кровотечение составляет 10–30% объема циркулирующей крови, с объемом кровопотери более 500 мл при вагинальных родах и более 1000 мл при кесаревом сечении. К массивному кровотечению относится кровопотеря объемом более 30% циркулирующей крови [4].

В зарубежной литературе принято различать первичные кровотечения: незначительные с объемом кровопотери 500-1000 мл, значительные – более 1000 мл и массивные – более 2000 мл при скорости кровотечения более 150 мл/мин, когда половина кровопотери произошла первые за 3 часа. В некоторых странах (Ирландия, Великобритания) значительным кровотечением считают объем, равный 1000-2000 мл, и тяжелым – при объеме кровопотери более 2000 мл [16]. Эти данные свидетельствуют о разногласии в мире по оценке объема кровопотери.

Нет единства и в диагностике послеродовой кровопотери, хотя существуют различные методы визуальной, физикальной, клинической, лабораторной и инструментальной оценки. Использование некоторых из рекомендованных методов требует от специалистов наличия времени, оборудования и умения правильно интерпретировать полученные результаты. Так, среднее время на проведение лабораторных исследований составляет: общий анализ крови – 4 минуты, проба Ли–Уайта – 15 минут, тромбозластография – в среднем 30 минут; экспресс-ТЭГ – 5 минут, концентрация фибриногена – 9 минут, протромбиновый индекс – 3 минуты, активированное частичное тромбопластиновое время – 11,5 минут, продукты деградации фибрина-фибриногена – 4 минуты [18,19]. Данные временные критерии не учитывают время на первоначальную оценку кровотечения и вызов специалиста по забору крови для проведения анализа.

Шкалы оценки тяжести состояния больных, используемые более 20 лет, общие для отделений реанимации и интенсивной терапии (APACHE, APACHE II, APACHE III, SIRS, SIRS II, SOFA, MODS и др.) ограничены в интеграции в акушерскую практику. В связи с этим применение этих систем в акушерстве не нашло широкого применения [3].

В существующих рекомендациях тяжесть кровопотери предложено оценивать по степеням [4]. При этом при кровопотере I-II степеней состояние больной характеризуется незначительными изменениями гемодинамических показателей, а при III и тем более IV степенях диагностика зачастую запаздывает. Ассоциацией анестезиологов-реаниматологов рекомендуется определение шокового индекса Альговера–Бурри (ШИ), но данный индекс не может являться абсолютным индикатором изменений сердечно-сосудистой системы, так как он объективен при появлении клинической картины развивающегося шока. Шоковый индекс может использоваться только в

качестве предиктора неблагоприятного исхода и служить ранним маркером нарушений гемодинамики.

Шоковый индекс определяют как отношение частоты сердечных сокращений к систолическому артериальному давлению. В норме он составляет до 1 (после родов 0,7–0,9) [4]. Отдельное же применение этих показателей (частота сердечных сокращений и систолическое артериальное давление) не дает точную картину клинического состояния больного. Шоковый индекс может иметь различные значения на разных сроках беременности и составляет в среднем 0,75–0,83. Установлено, что в прямой зависимости от ШИ находится необходимость проведения трансфузии при кровотечении. При высоких показателях ШИ (больше 0,9) требуется трансфузионная терапия. Применяемые в диагностике кровопотери визуальный и гравиметрический методы не совсем точные, поскольку объем кровопотери зачастую недооценивается [4].

Одним из методов диагностики ПРК является тромбоэластография, основанная на изучении вязкоэластических свойств тромба, когда проводится оценка на одном тесте всех этапов свертывания крови в отличие от других лабораторных методов. Это позволяет оценить свертывающую систему крови в целом, однако следует учитывать, что перед родами возможно повышение максимальной амплитуды кривой на 15–20% от нормы [19].

Для профилактики акушерских кровотечений рекомендуется оценивать факторы риска. Выделяют три группы риска: низкую, среднюю и высокую. Однако распределение на эти группы не может отвечать всем существующим проблемам, так как кровотечение в 20–40% случаев может возникнуть после родов у женщин с отсутствием факторов риска.

Для ранней диагностики послеродового кровотечения на сегодня рекомендуются методы автоматического мониторинга объема послеродовой матки, в частности 3D-моделирование. Данная технология, объединенная с компьютерной программой, позволяет в автоматическом режиме непрерывно проводить мониторинг изменяющегося объема полости матки [2,20,21]. Использование данной технологии имеет ограниченное применение и используется в научных исследованиях.

Заключение

Таким образом, проблема профилактики, диагностики и терапии послеродовых кровотечений на сегодня остается трудноразрешимой задачей, требующей детального изучения всех причин, способствующих кровотечению. Одним из способов снижения послеродового кровотечения является ранняя диагностика, желательно в непрерывном автоматическом режиме, что позволит своевременно приступить к лечебным мероприятиям по остановке кровотечения и снизить объем кровопотери, тем самым предотвратит материнскую смертность.

Сведения об авторах статьи:

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

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

Нагимова Эльвина Мухарамовна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: elvina.nagimova.97@mail.ru.

Шакиров Альберт Робертович – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albert_97.97@mail.ru.

Адигамова Гулира Сагадеевна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gulira..97@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков, В.Г. Акушерские кровотечения в структуре причин материнской смертности в Тульской области / В.Г. Волков, Н.Н. Гранатович, Е.М. Гусева // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – № 11(1). – С. 31–35.
2. Ультразвуковая сканер-приставка для мониторинга объема матки в послеродовом периоде / А.М. Зиганшин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2018. – Т. 25, № 2. – С. 156–161.
3. Роненсон, А.М. Массивное акушерское кровотечение / А.М. Роненсон // Вестник акушерской анестезиологии. – 2019. – № 1(15). – С. 4–10.
4. Профилактика. Алгоритм ведения. Анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях: клинические рекомендации. – М., 2018. – 83 с. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72186142/> (дата обращения 27.11.2019).
5. Безопасность применения утеротоников: что должен знать анестезиолог-реаниматолог? / Е.М. Шифман [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – № 62(3). – С. 220–224.
6. Краснопольский, В.И. Современная концепция родоразрешения и перинатальная смертность / В.И. Краснопольский, Л.С. Логотова // Медицинский совет. – 2014. – № 9. – С. 54–58.
7. Maternal mortality. – Mediacentre WHO: Fact sheet; Updated September 2019. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> (дата обращения 25.11.2019).
8. Акушерство: национальное руководство / Г.М. Савельева [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1088 с.
9. Иванова, А.А. Нестероидные противовоспалительные средства у беременных женщин: риски развития нежелательных явлений / А.А. Иванова, А.С. Колбин // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8, № 3. – С. 58–64.
10. Martínez-Quintana, E. Pregnancy and coronary artery Dissection / E. Martínez-Quintana, F. Rodríguez-González // Clin Investig Arterioscler. – 2015. – Vol. 27. – № 4. – P. 215–219. doi: 10.1016/j.arteri.2014.12.001. (In Spanish).

11. Влияние дозы окситоцина на объем интраоперационной кровопотери во время операции кесарева сечения / Е.Н. Дегтярёв [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 51-56.
12. Pregnancy Outcomes Among Obese Women and Their Offspring by Attempted Mode of Delivery / C.A. Clark-Ganheart [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – № 126(5). – P. 987-93. doi:10.1097/AOG.0000000000001084
13. Макасария, А.Д. Нарушения гемостаза и массивные послеродовые кровотечения / А.Д. Макасария, В.О. Бицадзе, А.Л. Мищенко // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 17-26.
14. Состояние клеточного гемостаза при действии острой барокамерной гипоксии / Д.А. Еникеев [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2019. – № 4. – С. 18.
15. Яшук, А.Г. Функционирование системы гемостаза у беременных на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А.Г. Яшук, А.В. Масленников, А.А. Ширяев // *Практическая медицина*. – 2016. – № 1(93). – С. 37-40.
16. Management of Postpartum Haemorrhage / Women's Health Committee (RANZCOG) // *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists*. – 2017. – P. 1-17.
17. *Obstetrics hemorrhage / Royal Cornwall Hospitals // Clinical Guideline*. – 2018. – № 2(1) – 36 s.
18. Приказ Минздрава РФ от 25 декабря 1997г. N 380 «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» URL: <https://base.garant.ru/4173965/> (дата обращения 25.11.2019).
19. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. Тромбоэластография в практике анестезии и интенсивной терапии в акушерстве. – М., 2018. – С. 460-468. URL: http://www.arfpointr.ru/wp-content/uploads/2014/06/24_Glava_24.pdf (дата обращения 25.11.2019).
20. Зиганшин, А.М. Комплексный метод определения объема раннего гипотонического кровотечения / А.М. Зиганшин, В.А. Мудров // XX юбилейный Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя: 2019. – Москва. – 2019. – С. 23.
21. Зиганшин, А.М. Трехмерная моделируемая система оценки объема раннего гипотонического кровотечения: пат. 2019617805 Рос. Федерация / А.М. Зиганшин, В.А. Мудров, А.К. Ляпунов // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019617805. Заявка № 2019616506 от 03.06.2019. – Оpubл. 20.06.2019.

REFERENCES

1. Volkov, V.G. Obstetric hemorrhages as a cause of maternal death in the Tula region / V.G. Volkov, N.N. Granatovitch, E.M. Guseva // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. – 2017. – № 11(1). – P. 31-35. (In Russ). doi: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.031-035.
2. Ultrasonic scanner-instruction for monitoring volume of uterine in the postpartum period / A.M. Ziganshin [et al.] // *Journal of new medical technologies*. – 2018. – V. 25, № 2. – P. 156-161. doi: 10.24411/1609-2163-2018-16007. (In Russ).
3. Ronenson, A.M. Massive obstetric bleeding / A.M. Ronenson // *Obstetric Anesthesia Digest*. – 2019. – № 1(15). – P. 4-10. (In Russ).
4. Klinicheskie rekomendatsii. Profilaktika. Algoritm vedeniya. Anesteziya i intensivnaya terapiya pri poslerodovykh krvotocheniyakh (Clinical recommendations. Prevention. The algorithm of reference. Anesthesia and intensive care for postpartum bleeding). – Moscow, 2018. – 83s. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/72186142/> (In Russ).
5. Safety of Uterotonics: what anaesthesiologist should know about them? / E.M. Shifman [et al.] // *Anesteziologiya i reanimatologiya (Anaesthesiology and Resuscitology)*. – 2017. – № 62(3). – P. 220-224. (In Russ). doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0201-7563-2017-62-3-220-224>
6. Krasnopol'skii, V.I. Sovremennaya kontseptsiya rodorazresheniya i perinatal'naya smertnost' (Modern conception of delivery and perinatal mortality) / V.I. Krasnopol'skii, L.S. Logutova // *Meditinskii sovet*. – 2014. – № 9. – P. 54-58. (In Russ).
7. Maternal mortality. – Mediacentre WHO: Fact sheet; Updated September 2019. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
8. *Obstetrics: national leadership / G. M. Saveleva [et al.] // M.: GEOTAR-Media*. – 2018. – 1088 s. (In Russ).
9. Ivanova, A.A. Nonsteroid inflammatory medicines in pregnant women: the risks of adverse events / A.A. Ivanova, A.S. Kolbin // *Pediatric pharmacology*. – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 58-64. (In Russ).
10. Martínez-Quintana, E. Pregnancy and coronary artery Dissection / E. Martínez-Quintana, F. Rodríguez-González // *Clin Investig Arterioscler*. – 2015. – Vol. 27. – № 4. – P. 215-219. doi: 10.1016/j.arteri.2014.12.001. (In Spanish).
11. Effect of oxytocin dose on intraoperative blood loss during caesarean section / Ye.N. Degtyaryev [et al.] // *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. — 2018. – Vol. 17, № 6. – P. 51-56. (In Russ).
12. Pregnancy Outcomes Among Obese Women and Their Offspring by Attempted Mode of Delivery / C.A. Clark-Ganheart [et al.] // *Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – № 126(5). – P. 987-93. doi: 10.1097/AOG.0000000000001084
13. Makatsariya, A.D. Hemostasis abnormalities and massive obstetric bleeding / A.D. Makatsariya, V.O. Bitsadze, A.L. Mishchenko // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. – 2014. – Vol. 8, № 2. – P. 17-26. (In Russ).
14. The state of a cell hemostasis in acute altitude action giochi / D.A. Enikeev [et al.] // *Modern problems of science and education*. – 2019. – № 4. – P. 18. (In Russ).
15. Yashchuk, A.G. Functioning of the hemostasis system in pregnant women with undifferentiated connective tissue dysplasia / A.G. Yashchuk, A.V. Maslennikov, A.A. Shiryaev // *Practical medicine*. – 2016. – № 1(93). – P. 37-40. (In Russ).
16. *Obstetrics hemorrhage / Royal Cornwall Hospitals // Clinical Guideline*. – 2018. – № 2(1) – 36 s.
17. Management of Postpartum Haemorrhage / Women's Health Committee (RANZCOG) // *The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists*. – 2017. – P. 1-17.
18. Order of the Ministry of health of the Russian Federation of December 25, 1997 №380 «About a condition and measures For improvement of laboratory providing diagnostics and treatment of patients in healthcare institutions of the Russian Federation». URL: <https://base.garant.ru/4173965/>. (In Russ).
19. Clinical recommendations. Treatment protocol. Thromboelastography in the practice of anesthesia and intensive care in obstetrics. – Moscow, 2018. – P. 460-468. URL: http://www.arfpointr.ru/wp-content/uploads/2014/06/24_Glava_24.pdf (In Russ).
20. Ziganshin, A.M. Complex method of determining the volume of early hypotonic bleeding / A.M. Ziganshin, V.A. Mudrov // *Materials of the forum XX Anniversary all-Russian scientific and educational forum Mother and Child 2019*. — Moscow, 2019. — P. 23. (In Russ).
21. Ziganshin, A.M. Trekhmernaya modeliruemaya sistema otsenki ob'ema rannego gipotonicheskogo krvotocheniya (Three-Dimensional simulated system for estimating the volume of early hypotonic bleeding): pat. 2019617805 Ros. Federatsiya / A.M. Ziganshin, V.A. Mudrov, A.K. Lyapunov // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2019617805. Заявка № 2019616506 от 03.06.2019. – Оpubл. 20.06.2019. (In Russ).

Ф.Ф. Муфазалов¹, К.В. Мансуров^{1,2}, В.С. Занега³, Д.Р. Гильманова⁴
**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
 НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

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

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

³ГБУЗ РБ «Городская больница № 1», г. Октябрьский

⁴АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга), г. Москва

Рак легкого – наиболее распространенное заболевание онкологической патологии. По статистике ежегодно регистрируется более 2 млн. новых случаев рака легкого по всему миру из них около 60 тыс. в России. Прослеживается тенденция к росту данного заболевания. По данным различных источников примерно 85% всех раков легкого составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ). Тактика его лечения и прогноз в отношении качества жизни пациента напрямую зависят от точности и быстроты (на ранних стадиях) выявления данного заболевания. Большое значение в диагностике и стадировании рака легкого имеют лучевые методы исследования. Стандарты лечения больных НМРЛ основаны на данных мета-анализов 1998 года, в которых не учитываются возможности современной лучевой терапии, а следовательно, есть необходимость в пересмотре имеющихся стандартов лечения, о чем упоминается во многих статьях различных авторов.

Большими темпами идет развитие клинической радиологии. Ежегодно совершенствуются технология и эффективность радиотерапии, уменьшается общая лучевая нагрузка на организм, что в свою очередь повышает качество послеоперационного локального контроля и способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациентов. В данном обзоре литературы представлены наиболее перспективные тенденции в лечении НМРЛ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адьювантная радиотерапия, химиолучевая терапия, стандарты лечения.

F.F. Mufazalov, K.V. Mansurov, V.S. Zanega, D.R. Gilmanova
**MODERN ASPECTS OF ADJUVANT RADIOTHERAPY OF NON-SMALL CELL
 LUNG CANCER**

Abstract: Lung cancer is the most common disease among cancer pathology. According to statistics, every year more than 2 million of new cases are registered around the world, of which about 60 000 in Russia. There is also a tendency of growth of the disease. According to various sources, approximately 85% of all lung cancers are non-small cell carcinomas (NSCLC). Tactics of its treatment and prognosis, in relation to the quality of life of the patient, depends on the accuracy and time (on the early stages) of detection of the disease. Radiation research methods are important in the diagnosis and staging of lung cancer. The treatment standards for NSCLC patients are based on the 1998 meta-analyses, which do not take into account the possibilities of modern radiotherapy, therefore, there is a need to reconsider the existing treatment standards, as mentioned in many articles by various authors.

The development of clinical radiology is progressing rapidly. Every year the technology and efficiency of radiotherapy is improved, the total radiation load on the body is reduced. This, in turn, improves the quality of postoperative local control and increases overall and relapse-free survival. This review presents the most promising trends in NSCLC therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, adjuvant radiotherapy, chemoradiotherapy, treatment standards.

Наиболее распространенным заболеванием онкологической патологии является рак легкого. По данным различных источников примерно 85% всех раков легкого составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ) [1,2]. По статистике ежегодно регистрируется более 2 млн. новых случаев рака легкого по всему миру (по данным GLOBOCAN, 2018), из них около 60 тыс. в России. Прослеживается тенденция к росту данного заболевания, при котором смертность составляет свыше 1,8 млн. человек [10].

Золотым стандартом лечения пациентов с НМРЛ на ранних стадиях (I, II и IIIA) считается хирургическое вмешательство с последующей адьювантной химиотерапией. Стоит отметить, что НМРЛ поддается хирургическому лечению лучше, чем мелкоклеточный рак легких. Пятилетняя выживаемость пациентов после радикальной операции составляет 60–90% при I стадии, 30–70% при II и 10–30% при IIIA стадии [9].

До настоящего времени роль послеоперационной (адьювантной) лучевой терапии (ПОЛТ) в лечении больных после радикальных хирургических вмешательств по поводу НМРЛ остается недостаточно изученной. Послеоперационная лучевая терапия дает возможность проведения максимального локального контроля. Принимая во внимание высокий процент локального рецидива после оперативного лечения и адьювантной химиотерапии, стоит задуматься о сочетании химио- и лучевой терапии.

Ввиду бессимптомности протекания некоторых форм НМРЛ на ранних стадиях около 70% пациентов обращаются за помощью на IIIB – IV стадиях заболевания. Они в большинстве случаев лечатся консервативно. Этим пациентам показано сочетанное применение лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ). Пятилетняя выживаемость при этом составляет 20–30%, а средняя продолжительность жизни варьирует от 17 до 28 месяцев [1].

PORT Meta-analysis, проведенный в 1998 г., значительно ограничил показания к проведению ПОЛТ у больных НМРЛ, что легло в основу большинства рекомендаций по лечению рака легкого. Это привело к снижению ПОЛТ у больных с распространением метастазов в регионарные лимфоузлы (стадия N2) с 65% пациентов в 1995 г. до 37% в 2002 г. [3].

На основании 11 рандомизированных исследований в базе данных Кохрановской библиотеки в 2010 г. опубликованы результаты мета-анализа, в котором показано, что проведение ПОЛТ ассоциировалось с увеличением риска смертности на 18% и снижением двухгодичной выживаемости на 5% [4]. Тем не менее отмечалось снижение частоты локальных рецидивов на 24%. Вопрос о ПОЛТ при раке в стадии pN2 оставался открытым и заслуживал дальнейших исследований.

Е. Chmielewska с соавт. указали на высокую эффективность адьювантной ЛТ у пациентов с НМРЛ I-II стадий при наличии микро- и макроскопической инвазии опухолевых клеток, что значительно увеличило безрецидивную выживаемость и уровень локального контроля. При этом однолетняя выживаемость была достигнута у 78,02±2%, а пятилетняя – у 31,03±2% пациентов [6].

Arag K. Ganti с соавт. в своем ретроспективном исследовании проанализировали результаты лечения 7328 пациентов с НМРЛ IIIA и IIIB стадий и отметили, что применение хирургического лечения совместно с химиолучевой терапией значительно улучшает результаты лечения [2].

Керка L. с соавт. изучили токсичность ПОЛТ. Проводился анализ результатов лечения 171 пациента с pN2 НМРЛ с применением 3D-конформной ЛТ и 120 пациентов с pN1 НМРЛ без ПОЛТ. За двухлетний период наблюдения существенных различий в легочно-сердечных осложнениях не обнаружено, частота летальных исходов от онкологических заболеваний в группе ПОЛТ составила 5,3% и 5,0% без ПОЛТ [7].

Опубликованные в 2014 г. данные мета-анализа показали, что проведение ПОЛТ с использованием современных технологий облучения у больных раком легкого IIIA стадии снижает число местных рецидивов и повышает выживаемость после хирургического лечения [5].

Ученые из университета Cattolica del Sacro Cuore (Италия) опубликовали результаты рандомизированного исследования показаний к проведению ПОЛТ. По представленным данным показаниями к ПОЛТ являются:

1) нерадикально выполненное оперативное вмешательство; 2) обнаружение клеток в проксимальном крае резекции; 3) морфологически диагностированное поражение N2 уровня. В исследовании участвовали 104 пациента с I стадией НМРЛ. Терапия проводилась с использованием современных методов планирования и проведения лучевой терапии (ЛТ). Для лечения использовались современные линейные ускорители электронов с коррекцией неоднородностей, лимитированные объемы облучения в режиме стандартного фракционирования – 1,8 Гр. Суммарная очаговая доза составила 50,4 Гр. В результате значительно снизился риск местных рецидивов на 23% в контрольной группе против 2,2% в группе ПОЛТ (p=0,002), 5-летняя выживаемость с ПОЛТ составила 67%, без ПОЛТ – 58% (p=0,048). Лучевая токсичность оставалась приемлемой и не требовала дополнительной коррекции [1].

На данный момент прогрессивными технологиями, которые успешно применяются в терапии НМЛР, являются: 1) ЛТ с модуляцией интенсивности (IMRT); 2) ЛТ с визуальным контролем (IGRT); 3) VMAT – ротационная объемно-модулированная ЛТ; 4) стереотаксическая ЛТ [1].

Продолжается исследование Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (Lung ART), организованное исследовательской группой с участием Intergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (IFCT 0503), United Kingdom group (UK 11/NW/0075) и EORTC (EORTC 22055-08053) (NCT00410683). При данном исследовании сравнивается радикальное оперативное лечение с 3D-конформной ЛТ с радикальным хирургическим лечением без последующей 3D-конформной ЛТ. Химиотерапия рассматривается как в адьювантном, так и в неоадьювантном режиме. Окончание исследования запланировано на 2022 г. [8].

На сегодняшний день показаниями к проведению ПОЛТ являются: нерадикально выполненное оперативное вмешательство, обнаружение клеток в проксимальном крае резекции, морфологически диагностированное поражение N2 уровня. Основанием к формированию данных показаний явились результаты ряда выполненных мета-анализов.

Заключение

Таким образом, в лечении НМРЛ на ранних стадиях лидирует радикальная хирургия. Для дальнейшего контроля над заболеванием, необходимо рационально совмещать возможности ПОЛТ и системной химиотерапии.

Последние исследования говорят о том, что применение ПОЛТ демонстрирует значительное повышение уровня локального контроля без рецидивной и общей выживаемости пациентов с НМЛР IV и IIIA стадий. Современные системы планирования позволяют добиться улучшения результатов лечения данной категории пациентов за счет целенаправленного интенсивного воздействия на

зоны поражения и одномоментного снижения повреждения окружающих здоровых тканей.

Исходя из вышеизложенного, является актуальным проведение исследований пациентов с НМРЛ с применением ПОЛТ, так как современные технические возможности ЛТ снижают риск рецидива, увеличивают выживаемость и нивелируют отдаленные лучевые осложнения.

Сведения об авторах статьи:

Муфазалов Фагим Фанисович – д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: prffm@mail.ru.

Мансуров Камилль Вахитович – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач рентгенолог ГБУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, пр. Октября, 73/1. E-mail: kamilvm@mail.ru.

Занега Вадим Сергеевич – врач-хирург ГБУЗ РБ ГБ №1 г. Октябрьский. Адрес: 452616, г. Октябрьский, ул. Кувькина, 30. E-Mail: vadr88@mail.ru.

Гильманова Дилара Раисовна – врач-радиотерапевт АО «Медицина» (Клиника академика Ройтберга). Адрес: г. Москва, 2-й Тверской-Ямской переулок, 10. E-mail: gilmanovadr@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гоголин, Д. Лучевая терапия в лечении немелкоклеточного рака легкого/Д. Гоголин, И. Гулидов, Ю. Рагулин // Врач. – 2016. – № 2. – С. 46-48.
2. Apar K. Ganti Effect of Surgical Intervention on Survival of Patients With Clinical N2 Non-Small Cell Lung Cancer A Veterans' Affairs Central Cancer Registry (VACCR) Database Analysis/ Apar K. Ganti, Wilson Gonsalves, Fausto R. Loberiza, [et al.] // American Journal of Clinical Oncology – V. 39. – № 2. – April 2016. – P. 142-146.
3. Bekelman J. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer/ Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P. [et al.] // Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 66 (2). – P. 492-499.
4. Billiet C. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis / Billiet C., Decaluwé H., Peeters S. [et al.] // Radiother. Oncol. – 2014. – Vol.110 (1). P. 3-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
5. Burdett S. A closer look at the effects of postoperative radiotherapy by stage and nodal status: updated results of an individual participant data meta-analysis in non-small-cell lung cancer/ Burdett S., Ryzewska L., Tierney J.F. [et al.] // Lung Cancer. – 2013. – V.80. – P:350-2.
6. Chmielewska E. Evaluation of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. A retrospective study/ Chmielewska E., Jodkiewicz M., Karwański Z. // Pneumonologiai Alergologia Polska. – 2012. – V. 80, no 2. – P. 109-119.
7. Kepka L., Bujko K., Orlowski T.M. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy // RadiotherOncol 2011;98:238-43.
8. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected nonsmall cell lung cancer: a reassessment based on new data / Le Péchoux C. // Oncologist. – 2011. – Vol. 16 (5). – P. 672-681. doi: 10.1634 / theoncologist.2010-0150.
9. Maeda R. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the 7th edition TNM classification/ Maeda R, Yoshida J, Ishii G [et al.] // Chest. – 2011. – V. 140. – P: 1494-1502.
10. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg

REFERENCES

1. Gogolin D. Luchevaya terapiya v lechenii nemelkokletochnogo raka legkogo/D. Gogolin, I. Gulidov, YU. Ragulin // Vrach. – 2016. – № 2. – S. 46-48.(In Russ.).
2. Apar K. Ganti Effect of Surgical Intervention on Survival of Patients With Clinical N2 Non-Small Cell Lung Cancer A Veterans' Affairs Central Cancer Registry (VACCR) Database Analysis/ Apar K. Ganti, Wilson Gonsalves, Fausto R. Loberiza, [et al.] // American Journal of Clinical Oncology – V. 39. – № 2. – April 2016. – P. 142-146.
3. Bekelman J. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer/ Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P. [et al.] // Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2006. – Vol. 66 (2). – P. 492-499.
4. Billiet C. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis / Billiet C., Decaluwé H., Peeters S. [et al.] // Radiother. Oncol. – 2014. – Vol.110 (1). P. 3-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
5. Burdett S. A closer look at the effects of postoperative radiotherapy by stage and nodal status: updated results of an individual participant data meta-analysis in non-small-cell lung cancer/ Burdett S., Ryzewska L., Tierney J.F. [et al.] // Lung Cancer. – 2013. – V.80. – P: 350-2.
6. Chmielewska E. Evaluation of postoperative radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. A retrospective study/ Chmielewska E., Jodkiewicz M., Karwański Z. // Pneumonologiai Alergologia Polska. – 2012. – V. 80, no 2. – P. 109-119.
7. Kepka L., Bujko K., Orlowski T.M. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy // RadiotherOncol 2011;98:238-43.
8. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected nonsmall cell lung cancer: a reassessment based on new data / Le Péchoux C. // Oncologist. – 2011. – Vol. 16 (5). – P. 672-681. doi: 10.1634 / theoncologist.2010-0150.
9. Maeda R. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the 7th edition TNM classification/ Maeda R, Yoshida J, Ishii G [et al.] // Chest. – 2011. – V. 140. – P: 1494-1502.
10. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg

А.И.Тарасенко¹, А.В. Алексеев², А.М. Пушкарев², А.А. Казихинуров²,
И.Р. Кабиров², М.А. Агавердиев², Р.В. Абдрахимов², Д.Р. Мусин²

ОСТРОЕ ПОЧЕЧНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

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

В статье представлен обзор последних исследований, посвященных острому почечному повреждению (ОПП) в периоперационном периоде различных заболеваний. Изложены данные об эпидемиологии, факторах риска, механизмах развития послеоперационного ОПП. Освещены проблемы своевременной диагностики и начала лечения почечного повреждения с учетом ранних обратимых и отсроченных стойких негативных последствий ОПП.

Ключевые слова: острое почечное повреждение, хроническая болезнь почек, хирургическая операция, послеоперационный стресс.

A.I. Tarasenko, A.V. Alekseev, A.M. Pushkarev, A.A. Kazikhinurov,
I.R. Kabirov, M.A. Agaverdiev, R.V. Abdrakhimov, D.R. Musin
ACUTE KIDNEY INJURY DURING SURGERY

The article provides an overview of recent studies on acute kidney injury (AKI) after surgical treatment of various diseases. The data on epidemiology, risk factors, and mechanisms of development of postoperative AKI are presented. The paper reveals problems of timely diagnosis and treatment of renal damage taking into account the early reversible and delayed persistent negative consequences of AKI.

Key words: acute kidney injury, chronic kidney disease, surgery, postoperative stress.

В последние десятилетия заболеваемость ОПП увеличилась и была связана с множеством факторов, таких как старение населения, увеличение числа сопутствующих заболеваний среди госпитализированного населения, рост распространенности хронических заболеваний почек и диабета, а также широкое использование внутривенного введения контрастных препаратов для улучшения визуализации при лучевой диагностике и при сердечно-сосудистых операциях. В зависимости от системы классификации, используемой в исследованиях, заболеваемость ОПП варьирует от 5,0 до 7,5% у госпитализированных пациентов, доходя до 50–60% у больных, находящихся в критическом состоянии [1]. Оперативное лечение является основной причиной возникновения ОПП у госпитализированных пациентов и составляет до 40% случаев в стационаре. Частота возникновения ОПП в этой группе пациентов варьирует в зависимости от вида хирургического вмешательства и используемого определения ОПП. При этом самые высокие показатели отмечаются после операций на сердце (18,7%), абдоминальных (13,2%) и торакальных (12,0%) операций [2]. ОПП оказывает негативное влияние на результаты лечения, ассоциируется с повышением затрат, продолжительности пребывания в стационаре и внутрибольничной смертностью [3]. ОПП связано увеличением ранней [4] и поздней послеоперационной смертности [5]. У пациентов с послеоперационным ОПП

отмечаются: значительно более длительное пребывание в стационаре (15,8 против 8,6 дня), более высокая частота повторных госпитализаций в течение 30 дней (21% против 13%) [2] и развитие в течение года терминальной стадии почечной недостаточности и смертности по сравнению с пациентами без ОПП. Кроме того, у пациентов с ОПП отмечается повышение сердечно-сосудистых осложнений (33,3% против 11,3%) и летального исхода (6,1% против 0,9%) [6].

Внутрибольничная и трехмесячная смертность у пациентов с ОПП была значительно выше, чем у пациентов без ОПП (3,5% против 0,2%, 3,8% против 0,3%), уровень внутрибольничной и трехмесячной смертности увеличивался с прогрессированием стадии ОПП [7]. О'Коннор сообщил о 12,6-кратном относительном риске смертности у пациентов с послеоперационным ОПП после абдоминальных операций [8]. Увеличение риска смертности через 30 дней после интраабдоминальной операции у пациентов с ОПП наблюдается даже после восстановления почечной функции [9].

Несмотря на высокую частоту, ОПП остается одним из самых недиагностируемых и недостаточно леченных послеоперационных осложнений. Два недавних исследования продемонстрировали связь между послеоперационным увеличением сывороточного креатинина и худшими клиническими исходами, и эта связь наблюдалась при более низких поро-

гах, чем в определении RIFLE [10]. Последствия ОПП сохраняются годами даже у тех пациентов, у которых наблюдаются частичное или даже полное восстановление почечной функции к моменту выписки из стационара. Периоперационная ОПП независимо связана с высоким риском сердечно-сосудистой смертности среди различных групп пациентов, сопоставимым с риском, наблюдаемым при хронической болезни почек (ХБП) [11].

У пациентов с ОПП нередко больше сопутствующих заболеваний, чем у пациентов без ОПП. Соответственно, ОПП все больше воспринимается как часть системного заболевания с основными механизмами, вызывающими полиорганную дисфункцию [12,13].

ОПП также негативно влияет на долгосрочные результаты, поскольку это связано с повышенным риском развития ХБП [14]. У кардиохирургических пациентов с ОПП, у которых к моменту выписки из больницы полностью восстановилась функция почек, через 2 года частота ХБП составила 6,8%, что значительно выше (0,2%), чем у пациентов, у которых не развивалась ОПП. Двухлетняя выживаемость также была значительно ниже у пациентов с послеоперационным ОПП (82,3% против 93,7%). Данные результаты получены даже при незначительном изменении почечной функции. Так, при повышении уровня креатинина до 0,3 мг/дл риск терминальной стадии почечной недостаточности в 3 раза выше [15]. Прогрессирование до ХБП является результатом персистирующего воспаления, усиленного превращения перицитов в миофибробласты в ответ на повреждение канальцев и последующего увеличения объема внеклеточного матрикса с уменьшением плотности сосудов, что приводит к почечному фиброзу и снижению почечной функции. Риск развития или прогрессирования ХБП увеличивается пропорционально тяжести ОПП [16].

Лучшее понимание факторов риска, которые способствуют периоперационному ОПП, позволит прогнозировать ОПП и приведет к улучшению профилактики, уменьшению выраженности и ускорению выздоровления у пациентов, перенесших ОПП. Разработка методов прогнозирования ОПП и новых способов визуализации, позволяющих более точно выявлять повреждение почек, изучение мочевых и сывороточных биомаркеров для раннего выявления ОПП, предоставит новые инструменты для достижения этих целей.

В свою очередь распространенность ХБП среди хирургических пациентов составляет до 30%. ХБП увеличивает риск после-

операционного ОПП, осложнений со стороны ССС и летального исхода. У кардиохирургических пациентов ХБП коррелирует с увеличением продолжительности нахождения в стационаре и 30-дневной смертностью как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний. Риск смерти увеличивается на 35-43% на каждые 10 мл/мин/1,73 м² снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). У пациентов с умеренной (3-я стадия) ХБП риск смерти в стационаре в 3,5 раза выше по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, увеличиваясь до 8,8 у пациентов с тяжелой (4-я стадия) и до 9,6 с диализзависимой (5-я стадия) ХБП.

ХБП также связана с неблагоприятными исходами у некардиохирургических пациентов, особенно при тяжелой почечной дисфункции. Связь ХБП с неблагоприятными исходами у пациентов, перенесших как сердечные, так и внесердечные хирургические вмешательства демонстрирует важность понимания этого риска, выявления пациентов с ХБП до операции и принятия мер по снижению риска [17,18].

Предложено несколько критериев для определения ОПП и его тяжести, среди них критерии KDIGO являются наиболее широко используемыми. ОПП определяется как увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови на 0,3 мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л) или более в течение 48 часов или, по меньшей мере, в 1,5 раза от исходного значения, определенного в течение предшествующих 7 дней, или объем мочи менее 0,5 мл/кг/ч в течение более 6 часов. Существует 3 степени тяжести: 1-я – повышение уровня креатинина в сыворотке в 1,5-1,9 раза по сравнению с исходным уровнем при диурезе менее 0,5 мл/кг/ч в течение от 6 до 12 часов; 2-я степень – повышение сывороточного креатинина в 2,0-2,9 раза по сравнению с исходным уровнем при диурезе менее 0,5 мл/кг/ч в течение 12 или более часов; 3-я степень – повышение сывороточного креатинина в 3 раза по сравнению с исходным уровнем, абсолютное увеличение не менее 4 мг/дл, начало заместительной почечной терапии, диурез менее 0,3 мл/кг/час в течение 24 или более часов или анурия в течение 12 или более часов [19].

Этиологические факторы риска ОПП делятся на факторы, связанные с пациентом, и факторы, связанные с оперативным вмешательством.

Факторы риска ОПП, связанные с пациентом более тесно ассоциируются с послеоперационной смертностью по сравнению с хирургическими факторами [2]. К ним относятся

мужской пол, ранее существовавшая ХБП, гипертония, диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, метастатический рак, гипоальбуминемия, использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецептора ангиотензина [20,21]. Кроме того, способность почек адаптироваться к гемодинамическим изменениям снижается с возрастом. Несмотря на то, что почечный кровоток с возрастом снижается, ответ на сосудорасширяющие стимулы также слабее у пожилых пациентов [22]. Пожилые пациенты чаще подвергаются воздействию лекарств, которые могут повлиять на функцию почек, таких как диуретики и контрастные вещества. В недавнем исследовании, проведенном у 9400 пациентов, женский пол также был отмечен как существенный фактор риска послеоперационного ОПП. Ожирение, особенно с индексом массы тела (ИМТ) >40 кг/м², связано с более высоким риском послеоперационного ОПП [23]. Предполагается, что это обусловлено с изменениями в почечной гемодинамике, вызванными жировой тканью, поскольку тип и расположение жировой ткани влияют на функцию почек после операции. В недавнем исследовании абдоминальное ожирение, количественно определенное с помощью компьютерной томографии, было связано с послеоперационным ОПП [24].

Многочисленные исследования выявили негативное влияние хирургического вмешательства или связанных с ним факторов на развитие ОПП при операциях на органах брюшной полости, в частности, использование внутривенного контраста для визуализации и вмешательства на органах сосудистой системы, диуретиков и вазопрессоров, любые инвазивные процедуры, эпизоды интраоперационной нестабильной гемодинамики, переливание крови, большой объем инфузии во время операции и неотложные хирургические вмешательства [7,20,25]. Кроме того, интраоперационная гипотензия связана с более высоким риском развития ОПП, серьезных неблагоприятных сердечных событий и 30-дневной смертности [26].

Патогенез послеоперационной ОПП сложный и многофакторный. Нужно учитывать не только снижение ОЦК, но и ответ нейроэндокринной системы на анестезию и операционную травму. Снижение ОЦК происходит в предоперационном периоде в результате ограничения потребления жидкости, а также периоперационно в результате кровопотери, незаметных потерь и эффекта третьего пространства. Вентиляция легких

обеспечивает дополнительный механизм для увеличения потери жидкости во время общей анестезии [27].

Почечная реакция на гипоперфузию заключается в дилатации афферентных и вазоконстрикции эфферентных артериол для поддержания клубочковой фильтрации в дополнение к нейрогормональным реакциям в качестве механизма поддержания нормального ОЦК. Действие симпатомиметических гормонов приводит к вазоконстрикции в корковом веществе почек, что является компенсаторной попыткой перераспределить кровотоки в мозговое вещество почки, однако оно вызывает ишемию, последствия которой особенно значимы из-за высокой метаболической активности [27,28].

Ишемизированные почки более восприимчивы к воздействию нефротоксинов и инфекции. Нефротоксины, такие как контрастные вещества, увеличивают внутривисочечную вазоконстрикцию, уменьшают медулярное кровоснабжение и повышают осмотическое давление в мозговом веществе, что приводит к увеличению потребности в кислороде при и без того низком напряжении кислорода в тканях. Контрастиндуцированная нефропатия (КИН) является осложнением после введения внутрисосудистого йодированного контрастного вещества. В большинстве исследований определение КИН представляет собой абсолютное ($\geq 0,5$ мг/дл) или относительное ($\geq 25\%$) повышение креатинина в течение 48–72 ч после введения йодированного контрастного вещества, когда такое повышение не может быть объяснено иначе [29]. Компьютерная томография с контрастом является стандартной и наиболее распространенной процедурой визуализации в онкологии для мониторинга и оценки терапевтического ответа. Таким образом, риск КИН у пациентов со злокачественными новообразованиями может быть увеличен.

Данные о влиянии анестетиков на функцию почек противоречивые. Некоторые исследования показали, что препараты для анестезии, а также хирургический стресс могут влиять на функцию почек, при этом косвенные эффекты больше выражены, чем прямые. Большинство анестетиков вызывают периферическую вазодилатацию и угнетение функции миокарда, что также ухудшает почечную перфузию. Эффектами операционной травмы являются выброс катаболических гормонов, цитокинов, увеличение секреции антидиуретического гормона, что приводит к задержке воды. Повышение уровня альдостерона за счет активации ренин-ангиотен-

зиновой системы, связанное с повышением уровня глюкокортикоидов, вызывает задержку натрия и воды и потерю калия. Активность ренина в плазме также повышается в результате уменьшения объема циркулирующей крови. Напротив, в других работах показано, что ряд анестетиков вызывают противовоспалительные, антинекротические и антиапоптотические эффекты, которые защищают от ОПП [27,30].

Тем не менее, в большинстве случаев изменения гемодинамики или воздействия токсинов оказываются недостаточными для развития ОПП. В настоящее время патогенезу негемодинамических факторов в развитии ОПП, таких как активизация воспалительных каскадов и проапоптотических путей, окислительного стресса и миграции лейкоцитов уделяется все больше внимания. Во время операций на органах брюшной полости провоспалительный ответ активируется высвобождением эндотоксинов из-за ишемии кишечника, нарушения висцеральной перфузии и портальной эндотоксемии. Кроме того, в постишемическом периоде происходит дальнейшее повреждение канальцев, вызванное активными формами кислорода и воспалением тканей. Иммуная активация после ОПП, по-видимому, негативно влияет на другие органы [31]. Интраоперационное переливание крови также может способствовать повреждению органов, активируя провоспалительные реакции, усугубляя окислительный стресс в тканях и активируя лейкоциты и каскад коагуляции, все это ухудшает доставку кислорода [32].

Почка, которая имеет самую высокую скорость перфузии тканей по отношению к массе органа, обычно получает 15–20% общего сердечного выброса. Высокая скорость перфузии делает почку уязвимой для гемодинамического повреждения. Кроме того, нарушение клубочковой гемодинамики, вызванное применением нестероидных противовоспалительных препаратов, диуретиков и блокаторов РААС, может усугубить повреждение почек.

Метаболический ацидоз индуцирует выработку аммиака в мозговом слое, что в свою очередь активирует альтернативный путь комплемента и усиливает воспаление канальцев и активацию интратенальной системы ренин-ангиотензин-альдостерон в модели ОПП на животных. Бикарбонат натрия увеличивает почечную доставку кислорода в мозговом слое и уменьшает опосредованное железом образование свободных радикалов. Основываясь на этих результатах, некоторые исследователи пытались предотвратить ОПП с помощью инфузии бикарбоната натрия, од-

нако результаты этих испытаний были противоречивы [33,34].

Тип операции оказывает существенное влияние на риск возникновения послеоперационного ОПП. Риск послеоперационного ОПП повышен в неотложной хирургии по сравнению с плановыми операциями. Известно, что по сравнению с другими хирургическими процедурами интраперитонеальная хирургия повышает риск развития ОПП после операции [21,35]. Создание пневмоперитонеума при лапароскопических операциях способствует повышению внутрибрюшного давления и связанных с ним гормональных изменений, которые приводят к снижению почечного кровотока и могут быть связаны с ОПП. Повышенное внутрибрюшное давление приводит к компрессии почечных сосудов, активируя симпатическую систему, что приводит к снижению почечной перфузии и может вызвать ишемическое повреждение почек. Во время лапароскопии из-за повышенного давления в брюшной полости в результате внутрибрюшной газовой инсуффляции отмечено уменьшение диуреза, хотя снижение объема мочи не повышает риск развития послеоперационного ОПП [36]. Teixeira et al. не показали различий в ОПП между пациентами, подвергающимися лапароскопии, по сравнению с лапаротомией [37].

Лекарства, блокирующие РААС, и нестероидные противовоспалительные препараты увеличивают риск послеоперационного ОПП, блокируя компенсаторные механизмы, которые поддерживают СКФ в условиях нарушенной гемодинамики [38]. Пациенты с длительной терапией АПФ имеют более высокий риск развития послеоперационной почечной дисфункции в результате потери способности ренин-ангиотензиновой системы компенсировать снижение почечной перфузии [27]. Аминогликозиды вызывают повреждение почек, вызывая митохондриальную дисфункцию. Было обнаружено, что комбинация двух или более нефротоксичных препаратов, состоящих из диуретиков с ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина и нестероидными противовоспалительными препаратами, значительно повышает риск развития ОПП [38].

Хирургический стресс вызывает биохимические и физиологические нарушения, включающие дисрегуляцию ОЦК, нейроэндокринную симпатическую активацию, синтез и секрецию белков острой фазы и модуляцию иммунного ответа. Целью реакции на стресс являются сохранение гомеостаза, адаптация

сердечно-сосудистой системы, поддержание ОЦК и перфузии ключевых систем органов. Другими последствиями реакции на стресс являются мобилизация субстратов для производства энергии и смещение метаболических путей от анаболизма в сторону ограничения повреждения тканей и последующего восстановления. Почка играет центральную роль в реакции на стресс, поскольку она участвует в поддержании водно-электролитного баланса и, следовательно, регуляции объемов внутриклеточных и внеклеточных компартментов, включая внутрисосудистый [39].

Выработка глюкокортикоидов увеличивается сразу после хирургического вмешательства, концентрация кортизола в крови может в четыре-пять раз превышать нормальное исходное значение в течение нескольких часов после начала хирургического лечения. Величина и продолжительность увеличения концентрации кортизола коррелируют с объемом операции. Основная роль глюкокортикоидов заключается в регуляции метаболизма углеводов и мобилизации запасов энергии. Однако кортизол также обладает умеренным минералокортикоидным действием, приводящим к задержке натрия и гипокалиемии, если высокие концентрации в плазме поддерживаются в течение продолжительного времени [40].

Стрессиндуцированная секреция кортикотропин-рилизинг-гормона и адренотропного гормона (АКТГ) также стимулирует выработку альдостерона, который обладает более сильным минералокортикоидным действием, чем кортизол. Устойчивая стимуляция коры надпочечников АКТГ по-разному влияет на минералокортикоиды и глюкокортикоиды. Через несколько часов выработка альдостерона начинает уменьшаться, и через 24 часа уровень альдостерона нормализуется или снижается [39].

Активация симпатической нервной системы приводит к увеличению секреции катехоламинов из мозгового слоя надпочечников в периферические ткани. В ответ на хирургический стресс реакция адреналина аналогична стимуляции гипоталамо-гипофизарной оси. Краткосрочные эффекты катехоламинов развиваются в течение нескольких минут и отражают быстрые изменения функционального состояния белковых мишеней, вызванные прежде всего реакциями фосфорилирования. Долгосрочные эффекты (несколько дней) являются результатом изменений экспрессии генов. В почках симпатическая активация стимулирует реабсорбцию натрия, высвобождение ренина и перераспре-

деление внутрисосудистого кровотока к юкстамедуллярным нефронам. Высвобождение ренина из юкстагломерулярных клеток приводит к превращению ангиотензина I в ангиотензин II, который стимулирует секрецию альдостерона из коры надпочечников. В отличие от высвобождения альдостерона в результате кратковременной стимуляции АКТГ, реакция альдостерона на ангиотензин II поддерживается и продолжается до тех пор, пока уровень ангиотензина II сохраняется на высоком уровне. РААС играет важную роль в регуляции экскреции натрия во время острого и хронического стрессов следующими путями: 1) увеличение локальной продукции ангиотензина II, которая увеличивает реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах путем эфферентной артериолярной вазоконстрикции, 2) повышение уровня ангиотензина II в плазме независимо вызывающее реабсорбцию натрия в почечных канальцах, 3) стимуляция секреции альдостерона. Ангиотензин II восстанавливает объем внеклеточной жидкости не только путем стимуляции альдостерона, но и путем вазоконстрикции, модулируя системное артериальное и почечное перфузионное давление. Ангиотензин II оказывает ингибирующее действие на высвобождение ренина и увеличивает секрецию катехоламинов из мозгового вещества надпочечников [41].

Хирургический стресс увеличивает высвобождение аргинин-вазопрессина (АВП) путем стимуляции ноцицептивного пути при гипоксии, тошноте и рвоте. Повышенное высвобождение АВП из задней доли гипофиза может действовать синергетически с кортикотропин-рилизинг-гормоном и стимулировать выработку АКТГ и β -эндорфина [42].

Морфологическим проявлением травмы почки являются повреждение канальцевых клеток и активация эндотелия сосудов. Повреждение канальцев характеризуется потерей микроворсинок апикальной мембраны клеток, нарушением целостности базальных мембран, повреждением межклеточных соединений, вызывающем потерю функции канальцев. Поврежденные канальцевые клетки продуцируют молекулы адгезии и хемокины, вызывая персистирующее локальное воспаление. Стартовым механизмом повреждения почечного эндотелия является ишемия-реперфузия. Повреждение эндотелия приводит к потере почечной ауторегуляции, увеличению чувствительности к вазоконстрикторам и снижению реакции на оксид азота с нарушением почечной перфузии и повреждением канальцев. Кортико-медуллярный переход и

мозговые нефроны являются наиболее восприимчивыми к повреждающим факторам. Конечными последствиями являются изменение барьерной функции, повышение проницаемости сосудов, увеличение отека и дальнейшее снижение кровотока [43].

Эпителиальные клетки почечных канальцев играют двойную роль как триггеры и мишени воспалительных реакций. Местная воспалительная активация канальцевых клеток усиливает системную воспалительную реакцию, вызванную хирургическим стрессом. Активация воспалительного каскада способствует повреждению канальцев, которое распространяется на эндотелий. Воспалительная реакция также способствует ишемическому – реперфузионному повреждению [44].

Снижение сердечного выброса, низкая почечная перфузия и экзогенные катехоламины усиливают ишемическое-реперфузионное повреждение, что способствует истощению клеточных фосфатов, накоплению кальция, образованию свободных кислородных радикалов, активации лейкоцитов и ядерного фактора- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). В свою очередь NF- $\kappa\beta$ опосредует дальнейшее локальное высвобождение почечных цитокинов с расширением воспалительного каскада. Конечным результатом является тубулярный и эндотелиальный некроз и апоптоз [45].

Возникновение послеоперационных осложнений, включая ОПП, определяется физиологической способностью противостоять стрессу, связанному с хирургическим вмешательством, и модулируется типом и объемом операции и анестезии. Оценка хирургического риска требует синтеза большого количества клинической информации для определения как подверженности острому стрессу, так и степени его влияния на физиологический гомеостаз.

Выраженность воздействия многих факторов риска ОПП у хирургических пациентов можно уменьшить. Предоперационная оценка функции почек, сочетающая в себе измерение скорости клубочковой фильтрации с использованием креатинина сыворотки и уровня альбуминурии, является одним из наиболее ценных, но часто недостаточно используемых клинических ресурсов. Связь между тяжестью ХБП и послеоперационной летальностью, сопоставимая с таковой при диабете, инсульте и ишемической болезни сердца, была обнаружена в обзоре 31 исследования пациентов, перенесших плановую операцию. Предоперационная протеинурия без ХБП была связана с риском развития ОПП

и была независимым предиктором смертности от всех причин после операции [46].

Многие потенциально модифицируемые факторы риска для ОПП при операциях включают гемодилюцию, уровень гемоглобина, переливание крови, любую гипотензию, неадекватную доставку кислорода, использование диуретиков, вазопрессоров и инотропов [47].

Предоперационное посещение является идеальным временем для оценки риска возникновения у пациента послеоперационной почечной дисфункции. Тем не менее базовая биохимическая панель имеет отклонения от нормы только у 8,2% пациентов и влияет на лечение только у 2,6%, что требует от клинициста целевого тестирования пациентов с высоким риском [48].

Ранняя диагностика – это первый шаг в профилактике ОПП, позволяющий вовремя принять меры для минимизации негативных последствий для функции почки.

В настоящее время наиболее распространенными методами оценки функции почек являются клиренс креатинина и формулы, основанные на измерении концентрации креатинина крови, такие как формула Кокрофта–Голта, MDRD и СКD-EPI [80]. К сожалению, креатинин не является надежным маркером при острых изменениях функции почек. Использование креатинина для оценки истинной функции почек имеет несколько ограничений. Во-первых, должно произойти значительное снижение СКФ, прежде чем это отразится на концентрации креатинина (до 50% функции почек может быть утрачено до повышения креатинина крови). Во-вторых, креатинин не отражает функцию почек во время острых изменений, задержка может достигать 48–72 часов. Следовательно, креатинин не является надежным маркером для диагностики ОПП в основном потому, что не может помочь диагностировать раннее ОПП и дифференцировать различные причины ОПП. Что касается уравнений, оценивающих СКФ, как формула MDRD, так и Кокрофта–Голта дают сопоставимые данные, согласующиеся со значениями, полученными при измерении клиренса инулина. Формула Кокрофта–Голта давала более высокие значения в более молодом возрасте и более низкие значения в возрасте старше 70 лет, чем полученные с помощью уравнения MDRD [125]. Формула СКD-EPI была разработана, чтобы обеспечить более точную оценку СКФ среди людей с нормальной или незначительно сниженной СКФ (> 60 мл/мин на $1,73$ м²). В настоящее время формула СКD-EPI рекомендуется для оценки функции почек, скрининга и

диагностики ХБП в соответствии с рекомендациями KDIGO [49].

Диурез является чувствительным и ранним маркером ОПП, независимым от сывороточного креатинина, поэтому он включен в качестве критерия для диагностики ОПП. Однако сообщается о физиологическом снижении диуреза в результате гиповолемии, анестезии и высвобождения альдостерона и вазопрессина в ответ на стресс, что делает диурез ненадежным критерием послеоперационного ОПП или требует снижения порога для диагностики ОПП по уровню диуреза [50].

Новым подходом к оценке повреждения почек является анализ сывороточных и/или мочевых биомаркеров. Раннее выявление повреждения почек с использованием сывороточного креатинина проблематично, поскольку креатинин является мерой почечной функции, а не травмы. Идеальный биомаркер покажет ранние признаки клеточного стресса еще до того, как произойдет стойкое повреждение. Многие биомаркеры не могут быть использованы из-за недостаточной чувствительности в диагностике раннего клеточного стресса, недостаточной специфичности к повреждению почек, невозможности дифференцировать ОПП от ХБП, а также потому, что они повышаются в результате основного заболевания, вызвавшего ОПП. Заболевание и/или хирургическая процедура часто приводят к клеточному стрессу и травмам в нескольких органах, осложненным гемодинамической нестабильностью, введением жидкости и вазопрессоров, переливанием крови и воздействием нефротоксичных лекарств.

Многие исследования сосредоточены на биомаркерах сыворотки и мочи, которые могли бы прогнозировать ОПП до возникновения функционального повреждения. Наиболее перспективным маркером является липокалин, связанный с желатиназой нейтрофилов в плазме и моче (NGAL) [51,52]. Плазменный NGAL рассматривался как ранний маркер ОПП у пациентов с ХБП, перенесших операцию на сердце. Показано, что при использовании NGAL вместо креатинина послеоперационный ОПП можно диагностировать в среднем на 20 часов раньше. Кроме того, NGAL помог выявить почечное восстановление раньше, чем креатинин [53].

Более специфичным для почек функциональным биомаркером является цистатин С, являющийся ингибитором протеазы, продуцируемым всеми ядродержащими клетками организма. Он высвобождается с постоянной скоростью, фильтруется клубочками и затем

полностью реабсорбируется в почечных канальцах. Цистатин С обычно не обнаруживается в моче и, следовательно, его наличие может отражать раннее повреждение почек. Из-за постоянной скорости выработки концентрация цистатина С в плазме может быть лучшим маркером, чем креатинин, и недавно он был предложен в качестве замены креатинина при оценке СКФ, а не в качестве биомаркера ОПП. Роль цистатина С в стратификации риска послеоперационной ОПП среди хирургических пациентов еще предстоит определить [54].

Были разработаны три инструментальных метода для оценки ОПП, включая почечный резистивный индекс (RRI), измеренный с помощью ультразвукового доплера, контрастное ультразвуковое исследование (CEUS) и MPT с определением уровня оксигенации крови (BOLD).

Почечный резистивный индекс, определяемый с помощью ультразвуковой доплерографии, является мерой пульсирующего кровотока, который отражает сопротивление потоку в микроциркуляторном русле. Он количественно определяет изменения почечного сосудистого сопротивления, повышение RRI связано с повышенным риском развития ОПП [55].

У пациентов, перенесших плановую операцию на сердце, которые считались подверженными риску ОПП, почечная перфузия, измеренная с помощью CEUS, значительно снизилась в течение 24 часов после операции [56].

MPT-BOLD использует дезоксигемоглобин в качестве нетоксичного и эндогенного контрастного вещества для изучения внутрипочечной оксигенации. Техника MPT-BOLD использовалась для демонстрации изменений в почечном кровотоке, связанных с использованием нефротоксинов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, внутривенные контрастные вещества и ингибиторы кальциневрина. Метод также использовался для изучения изменений почечного кровотока, связанных с ХБП и гипертонией. Другой метод MPT, известный как диффузионно-взвешенная визуализация (DWI), обнаруживает движение молекул воды в ткани и используется для оценки почечного фиброза как при ОПП, так и при ХБП [57,58]. Как и в случае с RRI, показания и полезность MPT-BOLD и DWI для прогнозирования ОПП у хирургических пациентов еще не изучены.

Основные усилия должны быть сосредоточены на профилактике ОПП, уменьшении прогрессирования уже развившегося ОПП, снижении негативных воздействий на другие

органы и облегчении восстановления почек у пациентов с установленным ОПП.

Специальной фармакологической терапии для улучшения функции почек или предотвращения возникновения ОПП не существует.

Мероприятия по предотвращению или ослаблению влияния ХБП и ОПП на результаты хирургического вмешательства наиболее интенсивно изучались у пациентов с кардиохирургическими операциями.

Ретроспективное исследование 3585 пациентов перенесших кардиохирургические операции на фоне ХБП показало, что дооперационное применение аспирина значительно снижало частоту послеоперационного ОПП и 30-дневную смертность по сравнению с пациентами, не принимавшими аспирин. Применение аспирина снизило 30-дневную смертность на стадиях 1, 2 и 3 ХБП на 23,3%, 58% и 70% соответственно.

В ретроспективном исследовании 98939 пациентов, перенесших серьезную хирургическую операцию, дооперационное использование статинов было связано с 20–26% снижением частоты ОПП [59]. Напротив, мета-анализ 8 исследований выявил повышенную частоту ОПП у пациентов, у которых статины использовались в терапии периоперационно. Было также установлено, что эритропоэтин неэффективен в профилактике периоперационного ОПП у пациентов с кардиохирургическими операциями [60].

Доказательства относительно других методов лечения также варьировались.

N-ацетилцистеин в высоких дозах снижал частоту возникновения ОПП у пациентов с ХБП 3- и 4-й стадий, перенесших АКШ. Другой мета-анализ 10 исследований, проведенных на пациентах после операций на сердце, не выявил каких-либо преимуществ N-ацетилцистеина в снижении ОПП [61].

Предсердный натрийуретический пептид человека, назначаемый пациентам с ХБП в предоперационном периоде, снижает уровень креатинина, а также количество сердечных осложнений после АКШ, однако это не снизило уровень смертности [62].

Ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, назначаемые до операции пациентам с

сердечной недостаточностью, были связаны со снижением частоты возникновения ОПП в 1 исследовании [63].

Левосимендан является инотропным вазодилататором, который улучшает сердечный выброс и почечную перфузию у пациентов с систолической сердечной недостаточностью и, как предполагается, снижает риск возникновения ОПП после операции на сердце. Показано, что этот препарат снижает ОПП и смертность, однако анализ был ограничен небольшим размером выборки и различными определениями ОПП. Недавний мета-анализ показал, что левосимендан был связан с более низкой частотой ОПП, но также был связан с повышенной частотой фибрилляции предсердий и отсутствием снижения 30-дневной смертности [64].

Дистанционное ишемическое preconditionирование – это процедура, при которой почки подвергаются кратким эпизодам ишемии перед операцией, подготавливая их к длительной ишемии и реперфузии. В рандомизированном контролируемом исследовании, включающем 240 пациентов с высоким риском ОПП, которые получали дистанционное ишемическое preconditionирование, частота ОПП составила 37,5% по сравнению с 52,5% в группе контроля ($P=0,02$); однако уровень смертности не изменился [65].

Почечная перфузия тесно связана с развитием ОПП, что является свидетельством того, как гиповолемия и чрезмерная нагрузка жидкостью могут повысить риск развития ОПП у пациентов, перенесших не кардиохирургические операции [66].

Каждому хирургическому пациенту должна проводиться предоперационная оценка состояния почек с акцентом на функциональный почечный резерв и подверженность ХБП. В послеоперационном периоде воздействие любого интраоперационного фактора риска и степень любого повреждения почек необходимо оценивать с использованием комбинации клинических параметров, новых биомаркеров и новых методов визуализации. По результатам обследования должно быть начато незамедлительное лечение и приняты меры по предотвращению дальнейшего повреждения и меры, способствующие восстановлению почек.

Сведения об авторах статьи:

Тарасенко Артем Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. Тел.: 8(499)248-05-53. E-mail: rektorat@sechenov.ru.

Алексеев Александр Владимирович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alekseevdl@mail.ru.

Пушкарев Алексей Михайлович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pushkar967@yandex.ru.

Казахинуров Альберт Альфритович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: alberturo@mail.ru.
Кабилов Ильядар Раифович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ildarkabirov@gmail.com.
Агавердиев Мурад Арифович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: isimbasium@bk.ru.
Абдрахимов Руслан Вахитович – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruslanuro@gmail.com.
Мусин Денис Расимович – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: denmus@list.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Case J Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit/ Case J, Khan S, Khalid R, Khan A.// Crit Care Res Pract. – 2013. – 2013:479730.
2. Grams ME Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of veteran's health administration data / Grams ME, Sang Y, Coresh J [et al.] // Am J Kidney Dis. – 2016. – V.67(6). – P:872-880.
3. Neves JB Acute kidney injury: epidemiology, diagnosis, prognosis, and future directions/ Neves JB, Jorge S, Lopes JA.// EMJ Nephrol. – 2015. –V.3(1). – P:90-96.
4. Hobson C Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury/ Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A [et al.]//Ann Surg. – 2015. – V.261. – P:1207-1214.
5. Biteker M Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery/ Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI [et al.] //Am J Surg. – 2014. – V.207. – P:53-59.
6. Biteker M Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery/ Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI [et al.]//Am J Surg. – 2014. – V. 207(1). – P:53-59.
7. Kambakamba P Epidural analgesia and perioperative kidney function after major liver resection/ Kambakamba P, Slankamenac K, Tschuur C [et al.]//Br J Surg. – 2015. – V.102. – P:805-812.
8. O'Connor M Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery/ O'Connor M, Kirwan C, Pearse R, Prowle JR.//Intensive Care Med. – 2016. – V.42(4). – P:521-530.
9. Klionsky DJ Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) Autophagy/ Klionsky DJ [et al.]//2016. – V.12. – P:1-222.
10. Bihorac A National Surgical Quality Improvement Program Underestimates the Risk Associated with Mild and Moderate Postoperative Acute Kidney Injury/ Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat Baslanti T [et al.]//Critical Care Medicine. – 2013. – V.41(11). – P:2570-2583.
11. Huber M Cardiovascular-specific mortality and kidney disease in patients undergoing vascular surgery/ Huber M [et al.]//JAMA surgery. – 2016. – V.151(5). – P:441-450.
12. Lai CF Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors/ Lai CF, Wu VC, Huang TM [et al.] // Crit Care. – 2012. – V.16. – P:123.
13. Li X Organ crosstalk: the role of the kidney/ Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H.//Curr Opin Crit Care. – 2009. – V.15. – P:481-487.
14. Cho E The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: a prospective observational study/ Cho E [et al.]//BMC Nephrol. – 2014. – V.15. – P:169.
15. Xu JR Risk factors for long-term mortality and progressive chronic kidney disease associated with acute kidney injury after cardiac surgery/ Xu JR, Zhu JM, Jiang J [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – V. 94(45). –P:e2025.
16. Ferenbach DA Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD/ Ferenbach DA, Bonventre JV.//Nat Rev Nephrol. – 2015. – V.11(5). – P:264-276. doi: 10.1038/nrneph.2015.3.
17. Prowle JR Preoperative renal dysfunction and mortality after non-cardiac surgery/ Prowle JR [et al.]//Br J Surg. – 2016. – V. 103(10). – P:1316-1325.
18. Mases A Preoperative estimated glomerular filtration rate and the risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in non-cardiac surgery/ Mases A [et al.] // Br J Anaesth. – 2014. – V. 113(4). – P:644-651.
19. Khwaja A KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury/ Khwaja A. // Nephron Clinical Practic. – 2012. – V.120(4). – P:179-184.
20. Vaught A, Ozrazgat-Baslanti T, Javed A, [et al.]. Acute kidney injury in major gynaecological surgery: an observational study/ Vaught A, Ozrazgat-Baslanti T, Javed A [et al.]//BJOG. – 2015. – V.122. – P:1340-1348.
21. Kim M, Brady JE, Li G. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures/ Kim M, Brady JE, Li G.//Anesth Analg. – 2014. – V.119. – P:1121-1132.
22. Fuiano G Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects/ Fuiano G [et al.]// Kidney Int. – 2001. – V.59. – P:1052-1058.
23. Kumar AB Obesity and post-cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a single-center retrospective analysis/ Kumar AB, Bridget Zimmerman M, Suneja M. //J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2014. – V.28. – P:551-556.
24. Shashaty MG Computed tomography-defined abdominal adiposity is associated with acute kidney injury in critically ill trauma patients/ Shashaty MG [et al.]// Crit Care Med. – 2014. – V.42. – P:1619-1628.
25. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery/ Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA [et al.]// Anesthesiology. – 2015. – V.123. – P:515-523.
26. Gu W-J Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: a meta-analysis of cohort studies/ Gu W-J, Hou B-L, Kwong JS [et al.]// Int J Cardiol. – 2018. – V. 258. – P:68-73.
27. Sear J. Kidney dysfunction in the postoperative period/ Sear J// Br J Anaesth. – 2005. – V.95(1). – P:20-32.
28. Calvert S Perioperative acute kidney injury/ Calvert S, Shaw A. //Perioper Med. – 2012. – V.4(1). – P:6.
29. Mehran R Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk/ Mehran R, Nikolsky E. //Kidney Int Suppl. – 2006. – P:S11-5.
30. Fukazawa K Volatile anesthetics and AKI: risks, mechanisms, and a potential therapeutic window/ Fukazawa K, Lee HT.// J Am Soc Nephrol. – 2014. – V. 25. – P: 884-892.
31. Grams ME The distant organ effects of acute kidney injury/ Grams ME, Rabb H.//Kidney Int. – 2012. – V.81. – P:942-948.
32. Karkouti K. Acute kidney injury after cardiac surgery. Focus on modifiable risk factors/ Karkouti K, Wijeyesundera D, Yau TM [et al.]//Circulation. – 2009. – V119(4). – P:495-502.
33. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period/ Sear JW.//Br J Anaesth. – 2005. – V.95. – P:20-32.
34. Bailey M Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient meta-analysis/Bailey M. [et al.]//Anesthesiology. – 2015. – V.122. – P:294-306.
35. Demarchi AC Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery Demarchi AC [et al.]//Ren Fail. – 2014. – V.36. – P:557-561.
36. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome and the open abdomen: any unresolved issues?/ Sugrue M.//Curr Opin Crit Care. – 2017. – V. 23. – P:73-78.

37. Teixeira C. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis //Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N [et al.]//Crit Care Res Pract. – 2014. – P:132175.
38. Lapi F Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study/Lapi F [et al.] //BMJ. – 2013. – V. 346. – P:e8525.
39. Giannoudis PV Surgical stress response/ Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. // Injury. – 2006. – V.37(Suppl 5). – P: 3-9.
40. Burton D Endocrine and metabolic response to surgery /Burton D, Nicholson G, Hall G. //Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. – 2004. – V. 4. – P: 144-147.
41. Holt NF Vasopressin: a review of therapeutic applications/ Holt NF, Haspel KL. //J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – V. 24. – P: 330-347.
42. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies/Garwood S.// J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – V. 24. – P:990-1001.
43. Stafford-Smith M Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery/ Stafford-Smith M //Adv. Chronic Kidney Dis. – 2008. – V.15. – P:257-277.
44. Hudson C Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery/ Hudson C//Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2008. – V.12. –P:320-330.
45. Rosner MH Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies/ Rosner MH, Portilla D, Okusa MD.// J Intensive Care Med. – 2008. –V.23. – P:3-18.
46. Wu VC Preoperative proteinuria is associated with long-term progression to chronic dialysis and mortality after coronary artery bypass grafting surgery/ Wu VC, Huang TM, Wu PC [et al.]//PLoS One. – 2012. – V.7(1). – P:e27687.
47. Haase M. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury/ Haase M, Bellomo R, Story D [et al.]//Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Jan;27(1). – P:153-160.
48. Smetana GW The case against routine preoperative laboratory testing/ Smetana GW, Macpherson DS. // Med Clin North Am. – 2003. – V. 87(1). – P:7-40.
49. Levey AS The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report/Levey AS [et al.]//Kidney Int. – 2011. – V.80. – P:17-28.
50. Goren O Perioperative acute kidney injury/ Goren O, Matot I. // Br J Anaesth. – 2015. – V.115(Suppl 2). – P:1113-1114.
51. Koyner JL Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness/ Koyner JL, Parikh CR.// Clin J Am Soc Nephrol. 2013. – V.8(6). – P:1034-1042.
52. Павлов, В.Н. Маркеры повреждения почек и нефропротективная терапия при радикальной цистэктомии/ В.Н. Павлов, А.М. Пушкарев, Я.В. Кондратенко // Урология. – 2015. – №5. – С.27-30.
53. Perrotti A Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in adults with chronic kidney failure/ Perrotti A, Miltgen G, Chevet-Noel A [et al.] //Ann Thorac Surg. – 2015. – V. 99(3). – P:864-869.
54. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, [et al.] Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery/ Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG [et al.] //JAMA pediatrics. – 2015. – V.169(6). – P:583-591.
55. Ninet S Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: / Ninet S [et al.] //A systematic review and meta-analysis. Journal of Critical Care. – 2015. – V.30 (3). – P:629-635.
56. Schneider AG Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study/ Schneider AG [et al.] //Critical Care. – 2013. – V.17(4). – P:1113.
57. Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution/ Bihorac A. // Nephron. – 2015. – V.131 (2). – P:118-122.
58. Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ, [et al.] Renal BOLD-MRI relates to kidney function and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients/ Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ [et al.]//Journal of Hypertension. – 2015. – V.33(3). – P:597-603.
59. Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, [et al.] Preoperative Statin Use and Postoperative Acute Kidney Injury/ Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT [et al.]//American Journal of Medicine. – 2012. – Dec. – V.125(12). –P:1195.
60. He SJ Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials/ He SJ// Ther Clin Risk Manag. – 2018. – V.14. – P:475-482.
61. Mei M Efficacy of N-acetylcysteine in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis study/ Mei M// J Invest Surg. – 2018. – V. 31(1). – P:14-23.
62. Sezai A Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP infusion therapy during cardiac surgery) trial for CKD/ Sezai A, Hata M, Niino T [et al.] //J Am Coll Cardiol. – 2011. – V. 58(9). – P:897-903.
63. Xu N Association between preoperative renin-angiotensin system inhibitor use and postoperative acute kidney injury risk in patients with hypertension/ Xu N, Long Q, He T. [et al.]// Clin Nephrol. – 2018. – V. 89(6). – P:403-414.
64. Zhou C Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials/ Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B// Am J Kidney Dis. – 2016. – V. 67(3). – P:408-416.
65. Zarbock A Renal RIPC Investigators. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial/ Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H [et al.] // JAMA. – 2015. – V. 313(21). – P:2133-2141.
66. Futier E Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: a prospective randomized trial / Futier E, Constantin JM, Petit A.[et al.]//Arch Surg. – 2010. – V.145(12). – P:1193-1200.

REFERENCES

1. Case J Epidemiology of acute kidney injury in the intensive care unit/ Case J, Khan S, Khalid R, Khan A.// Crit Care Res Pract. – 2013. – 2013:479730.
2. Grams ME Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of veteran's health administration data / Grams ME, Sang Y, Coresh J [et al] // Am J Kidney Dis. – 2016. – V.67(6). – P:872-880.
3. Neves JB Acute kidney injury: epidemiology, diagnosis, prognosis, and future directions/ Neves JB, Jorge S, Lopes JA.// EMJ Nephrol. – 2015. – V.3(1). – P:90-96.
4. Hobson C Cost and mortality associated with postoperative acute kidney injury/ Hobson C, Ozrazgat-Baslanti T, Kuxhausen A [et al.]//Ann Surg. 2015. – V.261. – P:1207-1214.
5. Biteker M Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery/ Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI [et al.] //Am J Surg. – 2014. – V.207. – P:53-59.
6. Biteker M Incidence, risk factors, and outcomes of perioperative acute kidney injury in noncardiac and nonvascular surgery/ Biteker M, Dayan A, Tekkesin AI [et al.]//Am J Surg. – 2014. – V. 207(1). – P:53-59.
7. Kambakamba P Epidural analgesia and perioperative kidney function after major liver resection/ Kambakamba P, Slankamenac K, Tschuor C [et al.]//Br J Surg. – 2015. – V.102. – P:805-812.
8. O'Connor M Incidence and associations of acute kidney injury after major abdominal surgery/ O'Connor M, Kirwan C, Pearse R, Prowle JR.//Intensive Care Med. – 2016. – V.42(4). – P:521-530.

9. Klionsky DJ Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) *Autophagy*/ Klionsky DJ [et al.]//2016. – V.12. – P:1-222.
10. Bihorac A National Surgical Quality Improvement Program Underestimates the Risk Associated with Mild and Moderate Postoperative Acute Kidney Injury/ Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat Baslanti T [et al.] //Critical Care Medicine. – 2013. – V.41(11). – P:2570-2583.
11. Huber M Cardiovascular-specific mortality and kidney disease in patients undergoing vascular surgery/ Huber M [et al.] //JAMA surgery. – 2016. – V.151(5). – P:441-450.
12. Lai CF Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors/ Lai CF, Wu VC, Huang TM [et al.] // Crit Care. – 2012. – V.16. – P:123.
13. Li X Organ crosstalk: the role of the kidney/ Li X, Hassoun HT, Santora R, Rabb H.//Curr Opin Crit Care. – 2009. – V.15. – P:481-487.
14. Cho E The incidence and risk factors of acute kidney injury after hepatobiliary surgery: a prospective observational study/ Cho E [et al.]//BMC Nephrol. – 2014. – V.15. – P:169.
15. Xu JR Risk factors for long-term mortality and progressive chronic kidney disease associated with acute kidney injury after cardiac surgery/ Xu JR, Zhu JM, Jiang J [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – V. 94(45). – P:e2025.
16. Ferenbach DA Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD/ Ferenbach DA, Bonventre JV.//Nat Rev Nephrol. – 2015. – V.11(5). – P:264-276. doi: 10.1038/nrneph.2015.3.
17. Prowle JR Preoperative renal dysfunction and mortality after non-cardiac surgery/ Prowle JR [et al.]//Br J Surg. – 2016. – V. 103(10). – P:1316-1325.
18. Mases A Preoperative estimated glomerular filtration rate and the risk of major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in non-cardiac surgery/ Mases A [et al.] // Br J Anaesth. – 2014. – V. 113(4). – P:644-651.
19. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury/ Khwaja A. // Nephron Clinical Practic. – 2012. – V.120(4). – P:179-184.
20. Vaught A, Ozrazgat-Baslanti T, Javed A, [et al.] Acute kidney injury in major gynaecological surgery: an observational study/ Vaught A, Ozrazgat-Baslanti T, Javed A [et al.]//BJOG. – 2015. – V.122. – P:1340-1348.
21. Kim M, Brady JE, Li G. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures/ Kim M, Brady JE, Li G.//Anesth Analg. – 2014. – V.119. – P:1121-1132.
22. Fuiano G Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects/ Fuiano G [et al.]// Kidney Int. – 2001. – V.59. – P:1052-1058.
23. Kumar AB Obesity and post-cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury: a single-center retrospective analysis/ Kumar AB, Bridget Zimmerman M, Suneja M. //J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2014. – V.28. – P:551-556.
24. Shashaty MG Computed tomography-defined abdominal adiposity is associated with acute kidney injury in critically ill trauma patients/ Shashaty MG [et al.]// Crit Care Med. – 2014. – V.42. – P:1619-1628.
25. Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA, Beattie WS. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery/ Sun LY, Wijeyesundera DN, Tait GA [et al.]// Anesthesiology. – 2015. – V.123. – P:515-523.
26. Gu W-J Association between intraoperative hypotension and 30-day mortality, major adverse cardiac events, and acute kidney injury after non-cardiac surgery: a meta-analysis of cohort studies/ Gu W-J, Hou B-L, Kwong JS [et al.]// Int J Cardiol. – 2018. – V. 258. – P:68-73.
27. Sear J. Kidney dysfunction in the postoperative period/ Sear J// Br J Anaesth. – 2005. – V.95(1). – P:20-32.
28. Calvert S Perioperative acute kidney injury/ Calvert S, Shaw A. //Perioper Med. – 2012. – V.4(1). – P:6.
29. Mehran R Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk/ Mehran R, Nikolsky E. //Kidney Int Suppl. – 2006. – P:S11-5.
30. Fukazawa K Volatile anesthetics and AKI: risks, mechanisms, and a potential therapeutic window/ Fukazawa K, Lee HT.// J Am Soc Nephrol. – 2014. – V. 25. – P: 884-892.
31. Grams ME The distant organ effects of acute kidney injury/ Grams ME, Rabb H.//Kidney Int. – 2012. – V.81. – P:942-948.
32. Karkouti K. Acute kidney injury after cardiac surgery. Focus on modifiable risk factors/ Karkouti K, Wijeyesundera D, Yau TM [et al.]//Circulation. – 2009. – V119(4). – P:495-502.
33. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period/ Sear JW.//Br J Anaesth. – 2005. – V.95. – P:20-32.
34. Bailey M Sodium bicarbonate and renal function after cardiac surgery: a prospectively planned individual patient meta-analysis/Bailey M. [et al.]//Anesthesiology. – 2015. – V.122. – P:294-306.
35. Demarchi AC Intra-abdominal pressure as a predictor of acute kidney injury in postoperative abdominal surgery Demarchi AC [et al.]//Ren Fail. – 2014. – V.36. – P:557-561.
36. Sugrue M. Abdominal compartment syndrome and the open abdomen: any unresolved issues?/ Sugrue M.//Curr Opin Crit Care. – 2017. – V.23. – P:73-78.
37. Teixeira C. Acute kidney injury after major abdominal surgery: a retrospective cohort analysis //Teixeira C, Rosa R, Rodrigues N [et al.]//Crit Care Res Pract. – 2014. – P:132-175.
38. Lapi F Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study/Lapi F [et al.] //BMJ. – 2013. – V.346. – P:e8525.
39. Giannoudis PV Surgical stress response/ Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B, Hall GM. // Injury. – 2006. – V.37(Suppl 5). – P:3-9.
40. Burton D Endocrine and metabolic response to surgery /Burton D, Nicholson G, Hall G. //Contin Educ Anaesth Crit Care Pain. – 2004. – V.4. – P:144-147.
41. Holt NF Vasopressin: a review of therapeutic applications/ Holt NF, Haspel KL. //J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – V.24. – P:330-347.
42. Garwood S. Cardiac surgery-associated acute renal injury: new paradigms and innovative therapies/Garwood S.// J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2010. – V.24. – P:990-1001.
43. Stafford-Smith M Acute kidney injury and chronic kidney disease after cardiac surgery/ Stafford-Smith M //Adv. Chronic Kidney Dis. – 2008. – V.15. –P:257-277.
44. Hudson C Emerging concepts in acute kidney injury following cardiac surgery/ Hudson C//Semin Cardiothorac Vasc Anesth. – 2008. – V.12. – P:320-330.
45. Rosner MH Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies/ Rosner MH, Portilla D, Okusa MD.// J Intensive Care Med. – 2008. – V.23. – P:3-18.
46. Wu VC Preoperative proteinuria is associated with long-term progression to chronic dialysis and mortality after coronary artery bypass grafting surgery/ Wu VC, Huang TM, Wu PC [et al.]//PLoS One. – 2012. – V.7(1). – P:e27687.
47. Haase M. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury/ Haase M, Bellomo R, Story D [et al.]//Nephrology Dialysis Transplantation. – 2012. – Jan;27(1). – P:153-160.
48. Smetana GW The case against routine preoperative laboratory testing/ Smetana GW, Macpherson DS. // Med Clin North Am. – 2003. – V. 87(1). – P:7-40.
49. Levey AS The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report/Levey AS [et al.]//Kidney Int. – 2011. – V.80. – P:17-28.
50. Goren O Perioperative acute kidney injury/ Goren O, Matot I. // Br J Anaesth. – 2015. – V.115(Suppl 2). – P:1113-1114.
51. Koyner JL Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness/ Koyner JL, Parikh CR.// Clin J Am Soc Nephrol. 2013. – V.8(6). – P:1034-1042.

52. Pavlov, V.N. Markery povrezhdeniya pochek i nefroprotektivnaya terapiya pri radikal'noj cistektomii/ V.N. Pavlov, A.M. Pushkarev, YA.V. Kondratenko // Urologiya. – 2015. – №5. – S.27-30.(In Russ.).
53. Perrotti A Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early predictor of acute kidney injury after cardiac surgery in adults with chronic kidney failure/ Perrotti A, Miltgen G, Chevet-Noel A [et al.] //Ann Thorac Surg – 2015. – V. 99(3). – P:864869.
54. Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG, [et al.] Association of definition of acute kidney injury by cystatin C rise with biomarkers and clinical outcomes in children undergoing cardiac surgery/ Zappitelli M, Greenberg JH, Coca SG [et al.] //JAMA pediatrics. – 2015. – V.169(6). – P:583-591.
55. Ninet S Doppler-based renal resistive index for prediction of renal dysfunction reversibility: / Ninet S [et al.] //A systematic review and meta-analysis. Journal of Critical Care. – 2015. – V.30 (3). – P:629-635.
56. Schneider AG Contrast-enhanced ultrasound to evaluate changes in renal cortical perfusion around cardiac surgery: a pilot study/ Schneider AG [et al.] //Critical Care. – 2013. – V.17(4). – P:1113.
57. Bihorac A. Acute Kidney Injury in the Surgical Patient: Recognition and Attribution/ Bihorac A. // Nephron. – 2015. – V.131 (2). – P:118-122.
58. Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ, [et al.] Renal BOLD-MRI relates to kidney function and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive patients/ Vink EE, de Boer A, Hoogduin HJ [et al.]//Journal of Hypertension. – 2015 – V.33(3). – P:597-603.
59. Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT, et al. Preoperative Statin Use and Postoperative Acute Kidney Injury/ Brunelli SM, Waikar SS, Bateman BT [et al.]//American Journal of Medicine. – 2012. – Dec. – V.125(12). – P:1195.
60. He SJ Role of statins in preventing cardiac surgery-associated acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials/ He SJ// Ther Clin Risk Manag. – 2018. – V.14. – P:475-482.
61. Mei M Efficacy of N-acetylcysteine in preventing acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis study/ Mei M// J Invest Surg. – 2018. – V. 31(1). – P:14-23.
62. Sezai A Results of low-dose human atrial natriuretic peptide infusion in nondialysis patients with chronic kidney disease undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose HANP infusion therapy during cardiac surgery) trial for CKD/ Sezai A, Hata M, Niino T [et al.] //J Am Coll Cardiol. – 2011. – V. 58(9). – P:897-903.
63. Xu N Association between preoperative renin-angiotensin system inhibitor use and postoperative acute kidney injury risk in patients with hypertension/ Xu N, Long Q, He T. [et al.]// Clin Nephrol. – 2018. – V. 89(6). – P:403-414.
64. Zhou C Levosimendan for prevention of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials/ Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B// Am J Kidney Dis. – 2016. – V. 67(3). – P:408-416.
65. Zarbock A Renal RPC Investigators. Effect of remote ischemic preconditioning on kidney injury among high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial/ Zarbock A, Schmidt C, Van Aken H [et al] // JAMA. – 2015. – V. 313(21). – P:2133-2141.
66. Futier E Conservative vs restrictive individualized goal-directed fluid replacement strategy in major abdominal surgery: a prospective randomized trial / Futier E, Constantin JM, Petit A.[et al.]//Arch Surg. – 2010. – V.145(12). – P:1193-1200.

УДК 616-006

© Коллектив авторов, 2019

Е.Р. Якупова¹, И.Р. Кабиров^{1,2}, Е.С. Капора¹, С.Ю. Максимова^{1,2},
З.Р. Ахмадеев¹, Т.Х. Акчулпанов^{1,2}, И.М. Насибуллин¹

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ В ЛЕЧЕНИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ) активно применяются в области регенеративной медицины, а также при трансплантации аутологичной жировой ткани. На современном этапе СКЖТ представляют собой особый интерес вследствие обнаружения взаимовлияний между прогрессией опухоли, ее стромальным микроокружением и высокодифференцированными мезенхимальными стволовыми клетками.

Цель исследования – оценить данные литературы о влиянии опухолевого микроокружения на СКЖТ, новые методы терапии рака на основе применения СКЖТ и определить безопасность применения стволовых клеток.

Материал и методы. Проведен анализ научной литературы путем исследования 60 статей за последние 5 лет по изучению мезенхимальных стволовых клеток. Были использованы зарубежные источники MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

Результаты и обсуждение: На данный момент клиническими исследованиями не доказана возможность стимулирования опухолевой прогрессии стволовыми клетками жировой ткани. Тем не менее некоторые доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что СКЖТ могут выступать в роли потенциального опухолевого активатора, поддерживать рост опухоли, способствовать инвазии в окружающие ткани за счет активации некоторых внутриклеточных сигналов. Наиболее изученными механизмами реализации проонкогенного потенциала СКЖТ являются взаимодействие их с микроокружением опухоли, ремоделирование внеклеточного матрикса, экзосомальное высвобождение проонкогенных факторов, а также индукция эпителиально-мезенхимального перехода. Однако стоит отметить, что СКЖТ также продемонстрировали способность к быстрому нахождению раковых клеток в организме, что делает их подходящим «носителем» для доставки противоопухолевых препаратов. С помощью нанотехнологий появляются новые методы противоопухолевой терапии, заключающиеся в высвобождении из СКЖТ внутриклеточных противоопухолевых наночастиц, которые могут более эффективно уничтожать опухолевые клетки путем создания локальных высоких концентраций фармакологических препаратов, сводя к минимуму системные побочные эффекты лекарств.

Заключение. Требуется дальнейшее изучение взаимодействий между СКЖТ и опухолевым микроокружением. Также большое значение имеет исследование возможных терапевтических подходов в противоопухолевом лечении на основе применения СКЖТ.

Ключевые слова: стволовые клетки жировой ткани (СКЖТ), опухолевое микроокружение, рак, лекарственная терапия на основе СКЖТ, метастазирование.

E.R. Yakupova, I.R. Kabirov, E.S. Kapora, S.Yu. Maksimova,
Z.R. Akhmadeev, T.Kh. Akchulpanov, I.M. Nasibullin

PROSPECTS FOR APPLICATION OF ADIPOSE TISSUE STEM CELLS IN THE TREATMENT OF NEOPLASMS

Introduction: Adipose tissue stem cells (ASCs) are being actively used in regenerative medicine, as well as in autologous adipose tissue transplant operations. However, at the present stage, ASCs are of great interest, since there has been revealed mutual interaction between the progression of the tumor, its stromal microenvironment and highly differentiated mesenchymal stem cells are found.

The aim of the work is to study literature data on the effect of the tumor microenvironment on ASCs, new cancer therapy methods based on the use of ASCs and to determine the safety of stem cells.

Material and methods: We analyzed scientific literature by studying 60 articles over the past 5 years on the investigation of stem mesenchymal cells using the following foreign sources: MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

Results and discussion: At the moment, the possibility to stimulate tumor progression by stem cells of adipose tissue has not been proven by clinical studies. Nevertheless, some preclinical *in vitro* and *in vivo* studies have shown that ASCs can act as a potential tumor activator and can support tumor growth and can invade surrounding tissues due to activation of some intracellular signals. The most studied mechanisms for realizing the pro-oncogenic potential of ASCs are the interaction of ASCs with the microenvironment of the tumor and remodeling of the extracellular matrix, exosomal release of pro-oncogenic factors, and the induction of epithelial-mesenchymal transformations. However, it is worth noting that ASCs also demonstrated the ability to quickly find cancer cells in the body, which makes them a suitable «carrier» for the delivery of antitumor drugs. With the help of nanotechnology, new methods of antitumor therapy appear, which consist in the release of intracellular nanoparticles from ASCs, which can more effectively destroy tumor cells by accumulating high local concentrations of pharmacological drugs, minimizing systemic side effects of drugs.

Conclusion: Further study of the interactions between ASCs and a tumor microenvironment is required. The study of possible therapeutic approaches in antitumor treatment based on the use of ASCs is also of great importance.

Key words: adipose tissue stem cells (ASCs), tumor microenvironment, cancer, drug therapy based on ASCs, metastasis.

В последнее десятилетие все большее внимание уделяется роли клеточного микроокружения опухоли в патогенезе рака. Это микроокружение состоит из различных типов клеток, взаимосвязанных между собой с помощью сложной сигнальной системы [1]. В микроокружении опухоли можно обнаружить иммунные клетки, адипоциты, миофибробласты, опухолевые клетки и мезенхимальные стволовые клетки (МСК) [2].

Плюрипотентные стволовые клетки обладают возможностью неограниченного самообновления и дифференцировки во все типы ткани. Для доказательства плюрипотентности МСК было проведено множество исследований. Например линия плюрипотентных стволовых клеток (НМУi001-А), индуцированная стромой роговицы человека, была создана из первичных культивируемых фибробластов роговицы человека. Перепрограммирование было осуществлено с использованием эписомальной доставки векторов OCT4, SOX2, KLF4, L-MYC и LIN28 [3,60].

Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (МСК КМ) составляют примерно 0,001-0,01% от всех ядродержащих клеток костного мозга. По этой причине жировая ткань была признана оптимальным источником для забора МСК как для доклинических исследований, так и в качестве клинической модели исследования [4]. Стволовые клетки жировой ткани обладают многочисленными преимуществами по сравнению с МСК КМ. Их забор менее инвазивен, при этом выход клеток в 1000 раз выше, чем у МСК КМ [5,6]. Кроме того, СКЖТ имеют более длительный срок выживания, более высокую

пролиферативную способность, более короткое время удвоения и более позднее старение на модели *in vitro* по сравнению с МСК КМ [7]. СКЖТ локализуются в периваскулярном пространстве и входят в состав стромально-васкулярной фракции, которая получается после ферментативной обработки (или механической диссоциации) и центрифугирования жировой ткани [8]. СКЖТ могут быть идентифицированы фенотипически по презентации таких поверхностных маркеров, как CD13+, CD29+, CD44+, CD73+, CD90+, CD105+. Кроме того, СКЖТ способны дифференцироваться *in vitro* в сторону адипогенных, хондрогенных и остеогенных клеток [9]. Стволовые клетки жировой ткани способны секретировать факторы роста (ФР), включая тромбоцитарный фактор роста (ТФР), сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), фактор роста фибробластов (ОФРФ), инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), факторы роста гепатоцитов (ФРГ) и трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [10]. Секреция ФР отвечает за проангиогенный и антиапоптотический эффекты СКЖТ [11]. Эти клетки также способны дифференцироваться в эндотелиальные клетки, которые участвуют в формировании новых сосудов [12]. Секреция ТФР- β 1 способствует иммуномодулирующему эффекту, а также внеклеточному накоплению матрикса и выработке коллагена [13].

Поскольку группа пациентов, которые будут получать лечение на основе СКЖТ, в основном складывается из онкологического профиля, использование СКЖТ в качестве возможного терапевтического агента вызывает некоторые вопросы по поводу возможного

проонкогенного риска. Опасения вызваны ангиогенными, антиапоптотическими свойствами СКЖТ, которые могут влиять на рост опухоли, ее агрессивность и метастазирование различными путями.

СКЖТ также способны влиять на эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), что является еще одним элементом опухолевой прогрессии. ЭМП определяет сдвиг фенотипа опухоли в сторону более инвазивного и метастатического пути развития [14].

Как уже упоминалось выше, СКЖТ секретируют ТФР- β , который регулирует ремоделирование внеклеточного матрикса ткани и выработку коллагена, что способствует скорейшему заживлению тканевых повреждений [13]. Однако секреция ТФР- β и индукция ТФР- β /SMAD сигнального пути способствуют ЭМП среди раковых клеток [15]. ТФР- β является одной из основных причин иммуномодулирующего действия СКЖТ, вследствие этого нарушается иммунно-опосредованный ответ в отношении опухоли.

Имеются данные, что опухолевые клетки способны стимулировать миграцию СКЖТ и определять их движение в опухолевом микроокружении. Основными медиаторами этого процесса являются такие факторы, как MCP-1 и SDF-1, секретируемые раковыми клетками [16].

Эти специфические проонкогенные свойства СКЖТ могут использоваться в терапевтических целях. СКЖТ способны доставлять противоопухолевые лекарственные вещества непосредственно в опухолевое микроокружение. Мезенхимальные стволовые клетки уже были протестированы в качестве векторов дифференцировки при нескольких инновационных методах лечения рака, таких как МСК с нагруженными наночастицами, микро-РНК, вирусными векторами, кодирующими гены опухолевого супрессора [17]. Несложное культивирование и высокая доступность СКЖТ дают им преимущество в качестве оптимального носителя препаратов по сравнению с другими МСК. Тем не менее данные об онкологической безопасности рутинного применения СКЖТ в клинических исследованиях по-прежнему противоречивы. В настоящее время это является основным препятствием для возможности широкого использования СКЖТ в качестве фармакологического носителя.

Материал и методы

Нами проанализированы 59 научных статей за последние 5 лет по изучению мезенхимальных стволовых клеток. Были использованы зарубежные источники MEDLINE, Ovid Medline, Web of Science Core Collection, Scopus.

Результаты и обсуждение

По данным литературы СКЖТ могут способствовать росту и прогрессированию опухоли. Перекрестный контакт между мезенхимальными клетками, включая СКЖТ, и раковыми клетками изучен еще не полностью. Проангиогенные факторы и хемокины, экспрессируемые СКЖТ, такие как c-Kit, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, способствуют эндотелиальной пролиферации и неоангиогенезу, тем самым поддерживая рост опухоли [18,19,20]. Как сообщалось выше, СКЖТ экспрессируют поверхностный маркер CD44, который связывается с некоторыми матриксными металлопротеиназами (ММП). В одном из исследований было продемонстрировано, что CD44, связанный с матриксными металлопротеиназами, влияет на реорганизацию внеклеточного матрикса [21]. Кроме того, эксперименты *in vivo* и *in vitro* показали, что СКЖТ способствуют росту опухоли и неоангиогенезу, а также участвуют в формировании сложной сети фибробластов [22]. Последние вызывают ремоделирование внеклеточного матрикса, что является клеточным ответом на инфильтрацию раковыми клетками [23]. Этот процесс требует активности ММП, которая повышается *in vitro* путем совместного культивирования СКЖТ человека и клеток рака молочной железы [24].

Стволовые клетки жировой ткани способствуют прорастанию сосудов при включении их клеток в 3D-гидрогель коллагена I типа [25]. Этот феномен был также отмечен в отношении клеток эпителиального рака яичников (ЭРЯ), пролиферация и инвазия которых были стимулированы культурой СКЖТ, индуцирующей секрецию высоких уровней ММП [26]. Такое же увеличение активности ММП, роста опухоли и увеличение ее инвазии было получено с помощью совместного культивирования СКЖТ с опухолевыми клетками остеосаркомы (ОС) через активацию STAT3 [27].

Известно, что СКЖТ, выделенные из подкожной жировой клетчатки брюшной области у людей с ожирением, демонстрировали повышенную инвазию через гель «Матригель», а также через хориоаллантоическую мембрану цыплят. Позже было выяснено, что этот эффект зависел от активности кальпаина-4, кальпастина и ММП-15 [28]. Анализ экспрессии генов в культурах СКЖТ выявил увеличение экспрессии различных опухолевых генов, CXCL12, PTGS2, ИЛ-6 и фактора роста фибробластов, а также повышенной экспрессии многочисленных опухолевых ассоциированных белков, например несколько проангио-

генных факторов, таких как фактор роста эндотелия сосудов, ИЛ-8, ССЛ-2 и различных типов ММР, особенно ММР-2 [29].

Изучение роли экзосом в прогрессии опухолевого роста занимает одно из центральных мест в борьбе с канцерогенезом. Экзосомы представляют собой небольшие внутриклеточные везикулы (<100 Нм), высвобождающиеся при их слиянии с плазматической мембраной клетки [30]. Они секретируются клетками, выполняя регуляторную функцию, и высвобождают биологически активные молекулы [31]. Seo и др. описали ингибирующее действие экзосомальной микроРНК-503-3р СКЖТ на пролиферацию клеток рака молочной железы. Эти микро-РНК снижают экспрессию маркеров низкой дифференцированности рака. В эксперименте экзосомы СКЖТ влияли и на рост опухоли у крыс с N1S1-индуцированной гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК). Экзосомы увеличивали количество циркулирующих и внутриопухолевых естественных киллерных Т-клеток, тем самым демонстрируя противоопухолевую и иммуномодулирующую функции экзосом СКЖТ [32]. Кроме того, экзосомы СКЖТ индуцировали апоптоз раковых клеток путем повышения экспрессии проапоптотических генов и снижали экспрессию антиапоптотического гена BCL2. Фактически путем секвенирования экзосомальных РНК была получена микро-РНК с противоопухолевой активностью [33]. Экзосомы СКЖТ ингибировали пролиферацию метастатического рака предстательной железы (РПЖ) путем индукции клеточного апоптоза через экзосомальную микро-РНК-145 [34].

Стоит отметить, что на взаимодействие между СКЖТ и раковыми клетками могут влиять гистотип рака, а также различные протоколы лечения (например соотношение СКЖТ/раковые клетки и способ введения лекарств) [35].

Сейчас активно обсуждается вопрос противоопухолевой терапии с доставкой антионкогенных агентов с помощью СКЖТ. Мезенхимальные стволовые клетки могут поглощать и впоследствии медленно высвободить противоопухолевый препарат «Паклитаксел» через экзосомы, при этом ингибируя основные звенья патогенеза развития множественной миеломы, мезотелиомы, остеосаркомы, карциномы предстательной железы, а также нейробластомы и лейкемии [36,37,38,39,40,41]. Паклитаксел является широко используемым химиотерапевтическим препаратом, который блокирует митоз рако-

вых клеток [42]. Как сообщает Scioli и др., СКЖТ могут поглощать и в нужный момент высвобождать Паклитаксел без существенного влияния на жизнеспособность и клеточный цикл самих стволовых клеток жировой ткани. Таким образом ингибируется пролиферация клеток рака молочной железы CG5 как *in vitro*, так и *in vivo* [43]. Основываясь на этой способности МСК, Wu Jet с соавт. было показано, что наночастицы золота, внедренные в полые мезопористые кремнийорганические наносферы (GNR@HPMOs), обладают высокой нагрузочной способностью Паклитаксела, отличной способностью к фототермическому переносу лекарств при облучении светом ближнего инфракрасного диапазона и хорошо сохраняются в МСК, не влияя на их жизнеспособность [44]. Эксперименты *in vitro* показали, что GNR@HPMOs – Паклитаксел нагруженные МСК, обладают химиофототермическим действием на клетки рака молочной железы и значительно ингибируют рост опухоли *in vivo* [45]. Эти данные открывают новые перспективы использования СКЖТ при раке молочной железы.

В настоящее время проводится тщательное исследование терапевтического применения СКЖТ при опухолях головного мозга. Нагрузка СКЖТ наночастицами из поли-(γ -глутаминовой кислотой-ко-дистеарил γ -глутаматом) с поли-(молочнокислой-ко-гликолевой кислотой), Паклитакселом и олеиновой кислотой, покрытой суперпарамагнитным оксидом железа, оказалась значительно более эффективной на мышцах с астроцитомой головного мозга (ALTS1C1) по сравнению с типичной химиотерапией с использованием Темозоломида [46].

Используя более высокую экспрессию ТФР- β в глиобластоме по сравнению с нормальной тканью головного мозга, некоторые исследователи разработали СКЖТ с повышенной экспрессией TRAIL, триггером которой является ТФР- β – сигнализация через smad4-контролируемый минимальный промотор [47]. Терапевтическая эффективность этого метода была доказана в анализах *in vitro* и *in vivo* с использованием модели глиобластомы пациентов. Достоверно уменьшался объем опухоли, увеличился период выживания пациентов, а вместе с этим уменьшилась цитотоксичность препаратов в отношении здоровых клеток головного мозга [47]. В одном из исследований СКЖТ были предварительно подвергнуты воздействию ТФР- β перед трансфекцией клеток лентивирусным вектором, содержащим TRAIL, с целью усиления

внедрения в глиобластома за счет повышения экспрессии рецептора-4 хемокина CXС (CXCR4) [48]. Генно-инженерные СКЖТ, сверхэкспрессирующие фактор некроза опухоли, способны индуцировать апоптоз через активацию каспазы 3/7 в клетках рака молочной железы человека и ксенотрансплантате меланомы, клетках рака яичников, глиобластома и в меньшей степени в толстой кишке [49]. Кроме того, СКЖТ человека, генетически модифицированные для экспрессии интерферона γ -индуцированного белка 10, мощного хемоаттрактанта с противоопухолевой активностью, оказались эффективными в ингибировании метастазирования меланомы на мышинной модели [50]. Другая возможная терапевтическая стратегия состоит в трансфекции бактериального и/или дрожжевого ферментов цитозиндезаминазы (ЦД), который преобразует гораздо менее токсичный субстрат 5-фторцитозин (5-ФЦ) в высокотоксичный 5-фторурацил (5-ФУ) [51]. Экспрессия ЦД сенсibiliзирует трансфецированные СКЖТ к 5-ФЦ только в его самой высокой концентрации в отличие от раковых клеток, которые гораздо более чувствительны к 5-ФЦ и 5-ФУ [51]. Таким образом, доказано, что совместное введение 5-ФЦ с трансфецированными СКЖТ является эффективной терапией микрометастазов рака толстой кишки, а также глиобластома и меланомы человека [51,52,53]. Исходя из этого же принципа, соединение вируса простого герпеса тимидинкиназы (HSV-tk), экспрессирующейся СКЖТ, оказывает цитотоксическое действие на клетки глиобластома при лечении Ганцикловиром [54]. Lu с соавт. подчеркивают, что сконструированные СКЖТ с модифицированным антигеном E6/E7 (неонкогенный антиген), полученным из вируса папилломы человека 16 типа, могут доставить этот антиген в опухолевое микроокружение и вызвать противоопухолевую иммунную реакцию, как показано в реакции CD4+ Т, CD8+ Т и NK-клеток у мышей с раком толстой кишки и легких [55].

Также сообщается, что СКЖТ, трансфецированные с помощью плазмиды микро-РНК-122, способны доставлять микро-РНК-122 через свои экзосомы, влияя на прогрессию, апоптоз и клеточный цикл гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, СКЖТ, трансфецированные с помощью микро-РНК-122, также сенсibiliзируют ксенотрансплантат ГЦК к Сорафенибу *in vivo*. Известно, что ГЦК проявляет высокую резистентность к традиционной химиотерапии, и микро-РНК-122 показал свою незаменимость для повышения хемочувствительности [56].

Онкологическая безопасность терапии на основе применения СКЖТ- важный вопрос, который остается открытым. Дальнейшее существование этих клеток после доставки препарата к опухоли неизвестно.

Американское общество пластических хирургов в 2009 году пришло к выводу, что пересадка жировой ткани является безопасной операцией без риска развития злокачественных новообразований [57]. В 2015 году общество выпустило клинические рекомендации, в которых сообщается, что пересадка жировой ткани не увеличивает риск рецидива опухоли. Таким образом, в ряде клинических исследований было изучено влияние трансплантации жировой ткани на местный и отдаленный рецидивы рака.

В 2015 году опубликовано большое ретроспективное исследование, в которое были включены 719 пациентов. Из них 79 находились на консервативном лечении и 639 пациентов перенесли мастэктомию как радикальное лечение рака молочной железы. Эта группа (719 чел.) проходила лечение с помощью трансплантации жировой ткани. Контрольная группа состояла из 670 пациентов, без трансплантации жировой ткани (73 пациента находились на консервативном лечении и 591 пациентка перенесла мастэктомию по поводу рака молочной железы). Средний срок наблюдения составил 60 месяцев для первой группы и 44 месяца для контрольной группы [58]. Частота случаев местного рецидива (МР) и отдаленных метастазов (ОМ) была примерно одинаковой между группами: 1,3% МР в опытной группе против 2,4% в контрольной; 2,4% ОМ в опытной группе против 3,6% в контрольной. Таким образом, не было никаких доказательств повышенного онкологического риска, связанного с трансплантацией жировой ткани.

В 2017 году Cohen с соавт. опубликовали исследование, в котором сравнивались две группы пациентов, перенесших мастэктомию с трансплантацией жировой ткани или без нее. Число пациентов, перенесших трансплантацию жировой ткани (ЖТ) составило 248, не подверглись трансплантации 581 пациент. Частота встречаемости МР составила 2,5% у пациентов после трансплантации ЖТ против 1,9% пациентов контрольной группы и встречаемость ОМ 1,9% у пациентов после трансплантации ЖТ против 3,1% пациентов контрольной группы. По полученным данным группы достоверно не различались [59].

Заключение

Различные данные литературы указывают на то, что СКЖТ могут способствовать

росту и прогрессированию опухоли. Объяснение этому можно найти во множестве факторов, влияющих на взаимодействие СКЖТ с раковыми клетками. Точные механизмы, связанные с инвазией рака и метастазированием, далеко не полностью определены. Это в основном связано со сложностью задействованных здесь сигнальных путей и ограниченностью доклинических исследований. Для этого в исследованиях должны быть разработаны соответствующие модели, учитывающие не только присутствие опухолевых клеток, но и их микроокружение.

С другой стороны, проонкогенные свойства СКЖТ могут использоваться в терапевтических целях. СКЖТ могут доставлять противоопухолевые агенты непосредственно в опухолевое микроокружение. Это особенно важно в случае опухолей, расположенных в хирургически не доступных областях и «фар-

макологических убежищах». В этом смысле терапия на основе СКЖТ представляет собой перспективную стратегию при лечении опухолей головного мозга. СКЖТ были протестированы в качестве векторов в инновационных методах лечения рака, таких как транспорт стволовыми клетками жировой ткани экзосом и наночастиц, микро-РНК, вирусных плазмид, кодирующих гены опухолевого супрессора, и других методах, которые значительно эффективнее борются с раком, чем традиционные химиотерапевтические методы.

Тем не менее современные клинические данные не позволяют однозначно утверждать о безопасности применения СКЖТ у онкологических больных. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения онкологической безопасности терапии на основе СКЖТ с тем, чтобы в полной мере использовать их обладающий потенциал в лечении рака.

Сведения об авторах статьи:

Якупова Екатерина Ришатовна – студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: katu.yakupova1@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5496-0766.

Кабилов Ильдар Раифович – доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-уролог урологического отделения Клиники БГМУ. Адрес: г. Уфа, Ул. Шафиева, 2. E-mail: ildarkabirov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9581-8918.

Капора Елена Сергеевна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ, аспирант кафедры акушерства и гинекологии Харбинского медицинского университета. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: carorix@yandex.ru.

Максимова Серафима Юрьевна – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, врач-уролог урологического отделения Клиники БГМУ. Адрес: 450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: maksimova-serafima@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4169-9124.

Ахмадеев Загир Рустамович – ассистент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Z.ahmadeev@gmail.com.

Акчулпанов Тимур Хасанович – аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО, врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии клиники БГМУ. Адрес: 450008 г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tim.akchulpanov@gmail.com.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Adipose-Derived Stem Cells in Novel Approaches to Breast Reconstruction: Their Suitability for Tissue Engineering and Oncological Safety [Электронный ресурс] / N. O'Halloran [et al.]/Breast Cancer Basic Clin. Res. – 2017. – 11:1178223417726777. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29104428/> (дата обращения: 27.01.2020).
2. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: A challenge for scientists, oncologists and surgeons [Электронный ресурс] / F. Bertolini [et al.] //Biochim. Biophys. Acta. – 2014. – 1826:209. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22546620/> (дата обращения: 27.01.2020).
3. Human induced pluripotent stem cell line HMu001-A derived from corneal stromal cells [Электронный ресурс] / T. Bikkuzin [et al.]/ Stem Cell Research – 2019. – 101409. URL: <http://repo.bashgmu.ru/xmlui/handle/123456789/885/>(дата обращения: 27.01.2020).
4. Fat tissue: An underappreciated source of stem cells for biotechnology[Электронный ресурс] / J.K. Fraser [et al.]/Trends Biotechnol. – 2016. – 24:150. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=16488036%5Buid%5D/> (дата обращения: 27.01.2020).
5. Locke, M. Human adipose-derived stem cells: Isolation, characterization and applications in surgery [Электронный ресурс] / M. Locke, J. Windsor, P.R. Dunbar //ANZ J. Surg. – 2019. – 79:235. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19432707/> (дата обращения: 27.01.2020).
6. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression [Электронный ресурс] / I. Martin-Padura [et al.] Cancer Res. – 2014. – 72:325. URL: <https://www.pubfacts.com/detail/22052460/The-white-adipose-tissue-used-in-lipotransfer-procedures-is-a-rich-reservoir-of-CD34-progenitors-abl/> (дата обращения: 27.01.2020).
7. Hass, R. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment [Электронный ресурс] / R. Hass, A. Otter// Cell Commun. Signal. CCS. – 2014.-10:26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943670/> (дата обращения: 27.01.2020).
8. Identification of perivascular mesenchymal stromal/stem cells by flow cytometry [Электронный ресурс] / M. Corselli [et al.]/ Cytometry. Part A J. Int. Soc. Anal. Cytol. – 2013. – 83:714. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23818229/> (дата обращения: 27.01.2020).
9. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT) [Электронный ресурс] / P. Bourin [et al.]/ Cytotherapy. – 2013. – 15:641. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570660/>(дата обращения: 27.01.2020).
10. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine [Электронный ресурс] / A.J. Salgado [et al.]/ Curr. Stem Cell Res. – 2014. – 5:103. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941460/> (дата обращения: 27.01.2020).

11. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells [Электронный ресурс] / J. Rehman [et al.]// *Circulation*. – 2014. – 109:1292. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993122/> (дата обращения: 27.01.2020).
12. A bilayer construct controls adipose-derived stem cell differentiation into endothelial cells and pericytes without growth factor stimulation [Электронный ресурс] / S. Natesan [et al.]// *Tissue Eng. Part A*. – 2014. – 17:941. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083419/> (дата обращения: 27.01.2020).
13. Adipose-derived stem cells: Effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing [Электронный ресурс] / M. Gadelkarim [et al.]// *Biomed. Pharm. Biomed. Pharm.* – 2018. – 107:625. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30118878/> (дата обращения: 27.01.2020).
14. Campbell, K. Contribution of epithelial-mesenchymal transitions to organogenesis and cancer metastasis [Электронный ресурс] / K. Campbell// *Curr. Opin. Cell Biol.* -2018.-55:30. URL: (дата обращения: 27.01.2020).
15. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF-beta signaling [Электронный ресурс] / Y. Yu [et al.]// *Br. J. Cancer*. – 2014. – 110:724. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30006053/> (дата обращения: 27.01.2020).
16. Mesenchymal stromal cells for bone sarcoma treatment: Roadmap to clinical practice [Электронный ресурс] / A. Stamatopoulos [et al.]// *J. Bone Oncol.* – 2019. – 16:100231. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30956944/> (дата обращения: 27.01.2020).
17. Application of Mesenchymal Stem Cells for Therapeutic Agent Delivery in Anti-tumor Treatment [Электронный ресурс] / D.S. Chulpanova [et al.]// *Front. Pharmacol.* – 2018. – 9:259. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29615915/> (дата обращения: 27.01.2020).
18. Li, W. C-Kit-Positive Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote the Growth and Angiogenesis of Breast Cancer [Электронный ресурс] / W. Li, H. Xu, C. Qian // *BioMed Res. Int.* – 2017. – 2017:7407168. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28573141/> (дата обращения: 27.01.2020).
19. PDGF regulated migration of mesenchymal stem cells towards malignancy acts via the PI3K signaling pathway [Электронный ресурс] / S. Salha [et al.]// *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2018. – 70:543. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347613/> (дата обращения: 27.01.2020).
20. Impact of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Malignant Melanoma Cells in An In Vitro Co-culture Model [Электронный ресурс] / F. Preisner [et al.]// *Stem Cell Rev.* – 2018. – 14:125. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29064018/> (дата обращения: 27.01.2020).
21. Hass, R. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment [Электронный ресурс] / R. Hass, A.Otte// *Cell Commun. Signal. CCS.* – 2014. – 10:26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22943670/> (дата обращения: 27.01.2020).
22. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors [Электронный ресурс] / A.H. Klopp [et al.]// *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* – 2014. – 18:771. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167410/> (дата обращения: 27.01.2020).
23. The Role of the Extracellular Matrix and Its Molecular and Cellular Regulators in Cancer Cell Plasticity [Электронный ресурс] / V. Poltavets [et al.]// *Front. Oncol.* – 2018. – 8:431. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30356678/> (дата обращения: 27.01.2020).
24. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts [Электронный ресурс] / B.G Rowan [et al.]// *PLoS ONE*. – 2014. – 9:e89595. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0089595> (дата обращения: 27.01.2020).
25. Adipose-derived stem cells increase angiogenesis through matrix metalloproteinase-dependent collagen remodeling [Электронный ресурс] / Y.H Song [et al.]// *Integr. Biol. Quant. Biosci. Nano Macro.* – 2016. – 8:205. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26758423/> (дата обращения: 27.01.2020).
26. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer [Электронный ресурс] / Y. Chu [et al.]// *Exp. Cell Res.* – 2015. – 337:16. URL: <https://www.osti.gov/biblio/22462324-adipose-derived-mesenchymal-stem-cells-promote-cell-proliferation-invasion-epithelial-ovarian-cancer/> (дата обращения: 27.01.2020).
27. Coexistent genetic alterations involving ALK, RET, ROS1 or MET in 15 cases of lung adenocarcinoma [Электронный ресурс] / Z. Tang [et al.]// *Mod. Pathol.* – 2018. – 31:307. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28914263/> (дата обращения: 27.01.2020).
28. Gelsolin in complex with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate inhibits caspase-3 and -9 to retard apoptotic progression [Электронный ресурс] / T. Azuma [et al.]// *J. Biol. Chem.* – 2014. – 275:3761. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10660524/> (дата обращения: 27.01.2020).
29. Impact of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Malignant Melanoma Cells in An In Vitro Co-culture Model/ F. Preisner [et al.]// *Stem Cell Rev.* – 2018.-14:125. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29064018/> (дата обращения: 27.01.2020).
30. Thery, C. Membrane vesicles as conveyors of immune responses [Электронный ресурс] / C. Thery M. Ostrowski, E. Segura// *Nat. Rev. Immunol.* – 2019. – 9:581. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19498381/> (дата обращения: 27.01.2020).
31. Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species [Электронный ресурс] / S.R. Baglio [et al.]// *Stem Cell Res. Ther.* – 2015. – 6:127. URL: <https://stemcellres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13287-015-0116-z> (дата обращения: 27.01.2020).
32. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes Suppress Hepatocellular Carcinoma Growth in a Rat Model: Apparent Diffusion Coefficient, Natural Killer T-Cell Responses, and Histopathological Features [Электронный ресурс] / S.F. Ko [et al.]// *Stem Cells Int.* – 2015. – 2015:853506. URL: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2015/853506/> (дата обращения: 27.01.2020).
33. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells [Электронный ресурс] / A. Reza [et al.]// *Sci. Rep.* – 2016. – 6:38498. URL: <https://www.pubfacts.com/detail/27929108/Human-adipose-mesenchymal-stem-cell-derived-exosomal-miRNAs-are-critical-factors-for-inducing-anti-p> (дата обращения: 27.01.2020).
34. Collagen production in fat-sorting cells after carbon tetrachloride intoxication in the rat. Immunoelectron microscopic observation of type I, type III collagens, and prolyl hydroxylase [Электронный ресурс] / T. Takahara [et al.]// *Lab. Investig.* – 2014. – 59:509 URL: (дата обращения: 27.01.2020).
35. Mesenchymal stem cell secretome and regenerative therapy after cancer [Электронный ресурс] / L. Zimmerlin [et al.] // *Biochimie.* – 2013. – 95:2235. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2845191/> (дата обращения: 27.01.2020).
36. Mesenchymal stromal cells primed with Paclitaxel attract and kill leukaemia cells, inhibit angiogenesis and improve survival of leukaemia-bearing mice [Электронный ресурс] / A. Pessina [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 2013. – 160:766. URL: <https://moh-pure.elsevier.com/en/publications/mesenchymal-stromal-cells-primed-with-paclitaxel-attract-and-kill> (дата обращения: 27.01.2020).
37. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: A new approach for drug delivery [Электронный ресурс] / L. Pascucci [et al.] // *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* – 2014. – 192:262. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Paclitaxel-incorporated-by-mesenchymal-stromal/25084218.html> (дата обращения: 27.01.2020).
38. Adipose tissue-derived stromal cells primed in vitro with paclitaxel acquire anti-tumor activity [Электронный ресурс] / A. Bonomi [et al.] // *Int. J. Immunopathol. Pharm.* – 2013. – 26:33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24046947/> (дата обращения: 27.01.2020).
39. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit the growth of multiple myeloma cells in a dynamic 3D culture system [Электронный ресурс] / A. Bonomi [et al.] // *Hematol. Oncol.* – 2017. – 35:693. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27283119/> (дата обращения: 27.01.2020).

40. Fluorescent immortalized human adipose derived stromal cells (hASCs-TS/GFP+) for studying cell drug delivery mediated by microvesicles [Электронный ресурс]/ V. Cocce [et al.]/*Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2017. – 17:1578. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28356007> (дата обращения: 27.01.2020).
41. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit in vitro proliferation of human mesothelioma cells [Электронный ресурс]/ F. Petrella [et al.]/*Biomed. Pharm. Biomed. Pharm.* – 2017. – 87:755. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28153512/> (дата обращения: 27.01.2020).
42. Weaver, B.A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells [Электронный ресурс]/ B.A. Weaver // *Mol. Biol. Cell.* – 2014. – 25:2677. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213191> (дата обращения: 27.01.2020).
43. Adipose-derived stem cell-mediated paclitaxel delivery inhibits breast cancer growth [Электронный ресурс]/ M.G. Scioli [et al.] // *PLoS ONE.* – 2018. – 13:e0203426. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0203426> (дата обращения: 27.01.2020).
44. Synergistic Chemo-Photothermal Therapy of Breast Cancer by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell GNR@HPMO-PTX Nanospheres [Электронный ресурс]/ J. Wu [et al.] // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* – 2016. 8:17927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356586> (дата обращения: 27.01.2020).
45. Photothermal Therapy by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell Nanospheres [Электронный ресурс]/ Y. Liu [et al.]// *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016. 8:17927. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27356586> (дата обращения: 27.01.2020).
46. Tumortropic adipose-derived stem cells carrying smart nanotherapeutics for targeted delivery and dual-modality therapy of orthotopic glioblastoma [Электронный ресурс]/ W.C. Huang [et al.]// *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* – 2017. – 254:119. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336375> (дата обращения: 27.01.2020).
47. Exploiting tumor-intrinsic signals to induce mesenchymal stem cell-mediated suicide gene therapy to fight malignant glioma [Электронный ресурс]/ M. Li [et al.]// *Stem Cell Res. Ther.* – 2019. – 10:88. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30867058/> (дата обращения: 27.01.2020).
48. Transforming Growth Factor-beta Promotes Homing and Therapeutic Efficacy of Human Mesenchymal Stem Cells to Glioblastoma [Электронный ресурс]/ M. Li [et al.]// *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2019. – 78:315. URL: <https://www.pubfacts.com/detail/30863846/Transforming-Growth-Factor-%CE%B2-Promotes-Homing-and-Therapeutic-Efficacy-of-Human-Mesenchymal-Stem-Cell> (дата обращения: 27.01.2020).
49. Genetically engineered mesenchymal stromal cells producing TNFalpha have tumour suppressing effect on human melanoma xenograft [Электронный ресурс]/ S. Tuciakova [et al.]// *J. Gene Med.* – 2015. – 17:54. URL: <https://www.pubfacts.com/detail/25677845/Genetically-engineered-mesenchymal-stromal-cells-producing-TNF%CE%B1-have-tumour-suppressing-effect-on-h/> (дата обращения: 27.01.2020).
50. The therapeutic potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells producing CXCL10 in a mouse melanoma lung metastasis model [Электронный ресурс]/ H. Mirzaei [et al.]// *Cancer Lett.* – 2018. – 419:30. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29331419/> (дата обращения: 27.01.2020).
51. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy [Электронный ресурс]/ L. Kucerova [et al.]// *Cancer Res.* – 2017. – 67:6304. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Adipose-tissue-derived-human-mesenchymal/17616689.html> (дата обращения: 27.01.2020).
52. Complete regression of glioblastoma by mesenchymal stem cells mediated prodrug gene therapy simulating clinical therapeutic scenario [Электронный ресурс]/ C. Altaner [et al.]// *Int. J. Cancer.* – 2014. – 134:1458. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038033/> (дата обращения: 27.01.2020).
53. Long-term efficiency of mesenchymal stromal cell-mediated CD-MSC/5FC therapy in human melanoma xenograft model [Электронный ресурс]/ L. Kucerova [et al.]// *Gene Ther.* – 2014. – 21:874. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25056607/> (дата обращения: 27.01.2020).
54. HSV-tk expressing mesenchymal stem cells exert bystander effect on human glioblastoma cells [Электронный ресурс]/ M. Matuskova [et al.]// *Cancer Lett.* – 2014. – 290:58. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765892/> (дата обращения: 27.01.2020).
55. Tumor-Targeted Immunotherapy by Using Primary Adipose-Derived Stem Cells and an Antigen-Specific Protein Vaccine [Электронный ресурс]/ J.H. Lu [et al.]// *Cancers.* – 2018. – 10:446. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30445793/> (дата обращения: 27.01.2020).
56. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma [Электронный ресурс]/ G. Lou [et al.]// *J. Hematol. Oncol.* – 2015. – 8:122. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514126/> (дата обращения: 27.01.2020).
57. Gutowski, K.A. Current applications and safety of autologous fat grafts: A report of the ASPS fat graft task force [Электронный ресурс]/ K.A. Gutowski. // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2019. – 124:272. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19346997/> (дата обращения: 27.01.2020).
58. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study [Электронный ресурс]/ S.J. Kronowitz [et al.]// *Plast. Reconstr. Surg.* – 2016. – 137:385. URL: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Abstract/2016/02000/Lipofilling_of_the_Breast_Does_Not_Increase_the_Risk_of_Recurrence_of_Breast_Cancer.aspx (дата обращения: 27.01.2020).
59. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes [Электронный ресурс]/ O.Cohen [et al.]// *Plast. Reconstr. Surg.* – 2017. – 140:382e. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28841600/> (дата обращения: 27.01.2020).
60. Биккузин, Т.И. Методы получения индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [Электронный ресурс]/ Т.И. Биккузин, В.Н. Павлов, И.Ф. Гареев // *Медицинский вестник Башкортостана.* – 2018. – Т. 13, № 2 (74). С. 91-96. URL: https://mvb-bsmu.ru/files/journals/2_2018.pdf (дата обращения: 27.01.2020).

REFERENCES

1. O'Halloran N., Courtney D., Kerin M.J., Lowery A.J. Adipose-Derived Stem Cells in Novel Approaches to Breast Reconstruction: Their Suitability for Tissue Engineering and Oncological Safety. *Breast Cancer Basic Clin. Res.* 2017;11:1178223417726777. doi: 10.1177/1178223417726777. (in English).
2. Bertolini F., Lohsiriwat V., Petit J.Y., Kolonin M.G. Adipose tissue cells, lipotransfer and cancer: A challenge for scientists, oncologists and surgeons. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1826:209. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.04.004. (in English).
3. Bikkuzin T., Shia Y., Sun B., Yiyuan Guoa, Jin X., Han Z., Pavlov V., Zhang H. (2019). Human induced pluripotent stem cell line HMu001-A derived from corneal stromal cells. *Stem Cell Research*, 101409. doi:10.1016/j.scr.2019.101409 (in English).
4. Fraser J.K., Wulur I., Alfonso Z., Hedrick M.H. Fat tissue: An underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol.* 2016;24:150. doi: 10.1016/j.tibtech.2006.01.010. (in English).
5. Locke M., Windsor J., Dunbar P.R. Human adipose-derived stem cells: Isolation, characterization and applications in surgery. *ANZ J. Surg.* 2019;79:235. doi: 10.1111/j.1445-2197.2009.04852.x. (in English).
6. Martin-Padura I., Gregato G., Marighetti P., Mancuso P., Calleri A., Corsini C., Pruneri G., Manzotti M., Lohsiriwat V., Rietjens M., et al. The white adipose tissue used in lipotransfer procedures is a rich reservoir of CD34+ progenitors able to promote cancer progression. *Cancer Res.* 2014;72:325. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-1739. (in English).
7. Hass R., Otte A. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment. *Cell Commun. Signal. CCS.* 2014;10:26. doi: 10.1186/1478-811X-10-26 (in English).

8. Corselli M., Crisan M., Murray I.R., West C.C., Scholes J., Codrea F., Khan N., Peault B. Identification of perivascular mesenchymal stromal/stem cells by flow cytometry. *Cytometry. Part A J. Int. Soc. Anal. Cytol.* 2013;83:714. doi: 10.1002/cyto.a.22313. (in English).
9. Bourin P., Bunnell B.A., Casteilla L., Dominici M., Katz A.J., March K.L., Redl H., Rubin J.P., Yoshimura K., Gimble J.M. Stromal cells from the adipose tissue-derived stromal vascular fraction and culture expanded adipose tissue-derived stromal/stem cells: A joint statement of the International Federation for Adipose Therapeutics and Science (IFATS) and the International Society for Cellular Therapy (ISCT) Cytotherapy. 2013;15:641. (in English).
10. Salgado A.J., Reis R.L., Sousa N.J., Gimble J.M. Adipose tissue derived stem cells secretome: Soluble factors and their roles in regenerative medicine. *Curr. Stem Cell Res.* 2014;5:103. doi: 10.2174/157488810791268564. (in English).
11. Rehman J., Traktuev D., Li J., Merfeld-Claus S., Temm-Grove C.J., Bovenkerk J.E., Pell C.L., Johnstone B.H., Considine R.V., March K.L. Secretion of angiogenic and antiapoptotic factors by human adipose stromal cells. *Circulation.* 2014;109:1292. doi: 10.1161/01.CIR.0000121425.42966.F1. (in English).
12. Natesan S., Zhang G., Baer D.G., Walters T.J., Christy R.J., Suggs L.J. A bilayer construct controls adipose-derived stem cell differentiation into endothelial cells and pericytes without growth factor stimulation. *Tissue Eng. Part A.* 2014;17:941. doi: 10.1089/ten.tea.2010.0294. (in English).
13. Gadelkarim M., Abushouk A.I., Ghanem E., Hamaad A.M., Saad A.M., Abdel-Daim M.M. Adipose-derived stem cells: Effectiveness and advances in delivery in diabetic wound healing. *Biomed. Pharm. Biomed. Pharm.* 2018;107:625. doi: 10.1016/j.biopha.2018.08.013. (in English).
14. Campbell K. Contribution of epithelial-mesenchymal transitions to organogenesis and cancer metastasis. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2018;55:30. doi: 10.1016/j.ceb.2018.06.008. (in English).
15. Yu Y., Xiao C.H., Tan L.D., Wang Q.S., Li X.Q., Feng Y.M. Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through paracrine TGF-beta signalling. *Br. J. Cancer.* 2014;110:724. doi: 10.3390/ijms19030707. (in English).
16. Stamatopoulos A., Stamatopoulos T., Gamie Z., Kenanidis E., Ribeiro R.D.C., Rankin K.S., Gerrand C., Dalgarno K., Tsiridis E. Mesenchymal stromal cells for bone sarcoma treatment: Roadmap to clinical practice. *J. Bone Oncol.* 2019;16:100231. doi: 10.1016/j.jbo.2019.100231. (in English).
17. Chulpanova D.S., Kitaeva K.V., Tazetdinova L.G., James V., Rizvanov A.A., Solovyeva V.V. Application of Mesenchymal Stem Cells for Therapeutic Agent Delivery in Anti-tumor Treatment. *Front. Pharmacol.* 2018;9:259. doi: 10.3389/fphar.2018.00259. (in English).
18. Li W., Xu H., Qian C. C-Kit-Positive Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote the Growth and Angiogenesis of Breast Cancer. *BioMed Res. Int.* 2017;2017:7407168. doi: 10.1155/2017/7407168. (in English).
19. Salha S., Gehmert S., Brebant V., Anker A., Loibl M., Prantl L., Gehmert S. PDGF regulated migration of mesenchymal stem cells towards malignancy acts via the PI3K signaling pathway. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2018;70:543. doi: 10.3233/CH-189319. (in English).
20. Preisner F., Leimer U., Sandmann S., Zoernig I., Germann G., Koellensperger E. Impact of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Malignant Melanoma Cells in An In Vitro Co-culture Model. *Stem Cell Rev.* 2018;14:125. doi: 10.1007/s12015-017-9772-y. (in English).
21. Hass R., Otte A. Mesenchymal stem cells as all-round supporters in a normal and neoplastic microenvironment. *Cell Commun. Signal. CCS.* 2014;10:26. doi: 10.1186/1478-811X-10-26(in English).
22. Klopp A.H., Zhang Y., Solley T., Amaya-Manzanares F., Marini F., Andreff M., Debeb B., Woodward W., Schmandt R., Broaddus R., et al. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2014;18:771. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1916. (in English).
23. Poltavets V., Kochetkova M., Pitson S.M., Samuel M.S. The Role of the Extracellular Matrix and Its Molecular and Cellular Regulators in Cancer Cell Plasticity. *Front. Oncol.* 2018;8:431. doi: 10.3389/fonc.2018.00431. (in English).
24. Rowan B.G., Gimble J.M., Sheng M., Anbalagan M., Jones R.K., Frazier T.P., Asher M., Lacayo E.A., Friedlander P.L., Kutner R., et al. Human adipose tissue-derived stromal/stem cells promote migration and early metastasis of triple negative breast cancer xenografts. *PLoS ONE.* 2014;9:e89595. doi: 10.1371/journal.pone.0089595(in English).
25. Song Y.H., Shon S.H., Shan M., Stroock A.D., Fischbach C. Adipose-derived stem cells increase angiogenesis through matrix metalloproteinase-dependent collagen remodeling. *Integr. Biol. Quant. Biosci. Nano Macro.* 2016;8:205. doi: 10.1039/C5IB00277J. (in English).
26. Chu Y., Tang H., Guo Y., Guo J., Huang B., Fang F., Cai J., Wang Z. Adipose-derived mesenchymal stem cells promote cell proliferation and invasion of epithelial ovarian cancer. *Exp. Cell Res.* 2015;337:16. doi: 10.1016/j.yexcr.2015.07.020. (in English).
27. Tang Z., Zhang J., Lu X., Wang W., Chen H., Robinson M.K., Cheng J., Tang G., Medeiros L.J. Coexistent genetic alterations involving ALK, RET, ROS1 or MET in 15 cases of lung adenocarcinoma. *Mod. Pathol.* 2018;31:307. doi: 10.1038/modpathol.2017.109. (in English).
28. Azuma T., Koths K., Flanagan L., Kwiatkowski D. Gelsolin in complex with phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate inhibits caspase-3 and -9 to retard apoptotic progression. *J. Biol. Chem.* 2014;275:3761. doi: 10.1074/jbc.275.6.3761. (in English).
29. Preisner F., Leimer U., Sandmann S., Zoernig I., Germann G., Koellensperger E. Impact of Human Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Malignant Melanoma Cells in An In Vitro Co-culture Model. *Stem Cell Rev.* 2018;14:125. doi: 10.1007/s12015-017-9772-y. (in English).
30. Thery C., Ostrowski M., Segura E. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2019;9:581. doi: 10.1038/nri2567. (in English).
31. Baglio S.R., Rooijers K., Koppers-Lalic D., Verweij F.J., Perez Lanzon M., Zini N., Naaijens B., Perut F., Niessen H.W., Baldini N., et al. Human bone marrow- and adipose-mesenchymal stem cells secrete exosomes enriched in distinctive miRNA and tRNA species. *Stem Cell Res. Ther.* 2015;6:127. doi: 10.1186/s13287-015-0116-z. (in English).
32. Ko S.F., Yip H.K., Zhen Y.Y., Lee C.C., Lee C.C., Huang C.C., Ng S.H., Lin J.W. Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Exosomes Suppress Hepatocellular Carcinoma Growth in a Rat Model: Apparent Diffusion Coefficient, Natural Killer T-Cell Responses, and Histopathological Features. *Stem Cells Int.* 2015;2015:853506. doi: 10.1155/2015/853506. (in English).
33. Reza A., Choi Y.J., Yasuda H., Kim J.H. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells. *Sci. Rep.* 2016;6:38498. doi: 10.1038/srep38498. (in English).
34. Takahara T., Kojima T., Miyabayashi C., Inoue K., Sasaki H., Muragaki Y., Ooshima A. Collagen production in fat-sorting cells after carbon tetrachloride intoxication in the rat. *Immunoelectron microscopic observation of type I, type III collagens, and prolyl hydroxylase.* *Lab. Investig.* 2014;59:509(in English).
35. Zimmerlin L., Park T.S., Zambidis E.T., Donnenberg V.S., Donnenberg A.D. Mesenchymal stem cell secretome and regenerative therapy after cancer. *Biochimie.* 2013;95:2235. doi: 10.1016/j.biochi.2013.05.010. (in English).
36. Pessina A., Cocce V., Pascucci L., Bonomi A., Cavicchini L., Sisto F., Ferrari M., Ciusani E., Crovace A., Falchetti M.L., et al. Mesenchymal stromal cells primed with Paclitaxel attract and kill leukaemia cells, inhibit angiogenesis and improve survival of leukaemia-bearing mice. *Br. J. Haematol.* 2013;160:766. doi: 10.1111/bjh.12196. (in English).
37. Pascucci L., Cocce V., Bonomi A., Ami D., Ceccarelli P., Ciusani E., Vignano L., Locatelli A., Sisto F., Doglia S.M., et al. Paclitaxel is incorporated by mesenchymal stromal cells and released in exosomes that inhibit in vitro tumor growth: A new approach for drug delivery. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 2014;192:262. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.07.042. (in English).
38. Bonomi A., Cocce V., Cavicchini L., Sisto F., Dossena M., Balzarini P., Portolani N., Ciusani E., Parati E., Alessandri G., et al. Adipose tissue-derived stromal cells primed in vitro with paclitaxel acquire anti-tumor activity. *Int. J. Immunopathol. Pharm.* 2013;26:33. doi: 10.1177/03946320130260S105. (in English).
39. Bonomi A., Steimberg N., Benetti A., Berenzi A., Alessandri G., Pascucci L., Boniotti J., Cocce V., Sordi V., Pessina A., et al. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit the growth of multiple myeloma cells in a dynamic 3D culture system. *Hematol. Oncol.* 2017;35:693. doi: 10.1002/hon.2306.(in English).

40. Cocce V., Balducci L., Falchetti M.L., Pascucci L., Ciusani E., Brini A.T., Sisto F., Piovani G., Alessandri G., Parati E., et al. Fluorescent Immortalized Human Adipose Derived Stromal Cells (hASCs-TS/GFP+) for Studying Cell Drug Delivery Mediated by Microvesicles. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017;17:1578. doi: 10.2174/1871520617666170327113932. (in English).
41. Petrella F., Cocce V., Masia C., Milani M., Sale E.O., Alessandri G., Parati E., Sisto F., Pentimalli F., Brini A.T., et al. Paclitaxel-releasing mesenchymal stromal cells inhibit in vitro proliferation of human mesothelioma cells. *Biomed. Pharm. Biomed. Pharm.* 2017;87:755. doi: 10.1016/j.biopha.2017.01.118 (in English).
42. Weaver B.A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol. Biol. Cell.* 2014;25:2677. doi: 10.1091/mbc.e14-04-0916. (in English).
43. Scioli M.G., Artuso S., D'Angelo C., Porru M., D'Amico F., Bielli A., Gentile P., Cervelli V., Leonetti C., Orlandi A. Adipose-derived stem cell-mediated paclitaxel delivery inhibits breast cancer growth. *PLoS ONE.* 2018;13:e0203426. doi: 10.1371/journal.pone.0203426. (in English).
44. Wu J., Liu Y., Tang Y., Wang S., Wang C., Li Y., Su X., Tian J., Tian Y., Pan J., et al. Synergistic Chemo-Photothermal Therapy of Breast Cancer by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell GNR@HPMO-PTX Nanospheres. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016;8:17927. doi: 10.1021/acsami.6b05677. (in English).
45. Wu J., Liu Y., Tang Y., Wang S., Wang C., Li Y., Su X., Tian J., Tian Y., Pan J., et al. Synergistic Chemo-Photothermal Therapy of Breast Cancer by Mesenchymal Stem Cell-Encapsulated Yolk-Shell GNR@HPMO-PTX Nanospheres. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2016;8:17927. doi: 10.1021/acsami.6b05677. (in English).
46. Huang W.C., Lu I.L., Chiang W.H., Lin Y.W., Tsai Y.C., Chen H.H., Chang C.W., Chiang C.S., Chiu H.C. Tumortropic adipose-derived stem cells carrying smart nanotherapeutics for targeted delivery and dual-modality therapy of orthotopic glioblastoma. *J. Control. Release Off. J. Control. Release Soc.* 2017;254:119. doi: 10.1016/j.jconrel.2017.03.035. (in English).
47. Li M., Sun S., Dangelmajer S., Zhang Q., Wang J., Hu F., Dong F., Kahlert U.D., Zhu M., Lei T. Exploiting tumor-intrinsic signals to induce mesenchymal stem cell-mediated suicide gene therapy to fight malignant glioma. *Stem Cell Res. Ther.* 2019;10:88. doi: 10.1186/s13287-019-1194-0. (in English).
48. Li M., Zeng L., Liu S., Dangelmajer S., Kahlert U.D., Huang H., Han Y., Chi X., Zhu M., Lei T. Transforming Growth Factor-beta Promotes Homing and Therapeutic Efficacy of Human Mesenchymal Stem Cells to Glioblastoma. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2019;78:315. doi: 10.1093/jnen/nlz016. (in English).
49. Tyciakova S., Matuskova M., Bohovic R., Polakova K., Toro L., Skolekova S., Kucerova L. Genetically engineered mesenchymal stromal cells producing TNFalpha have tumour suppressing effect on human melanoma xenograft. *J. Gene Med.* 2015;17:54. doi: 10.1002/jgm.2823. (in English).
50. Mirzaei H., Salehi H., Oskuee R.K., Mohammadpour A., Mirzaei H.R., Sharifi M.R., Salarinia R., Darani H.Y., Mokhtari M., Mousoudifar A., et al. The therapeutic potential of human adipose-derived mesenchymal stem cells producing CXCL10 in a mouse melanoma lung metastasis model. *Cancer Lett.* 2018;419:30. doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.029. (in English).
51. Kucerova L., Altanerova V., Matuskova M., Tyciakova S., Altaner C. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy. *Cancer Res.* 2017;67:6304. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4024. (in English).
52. Altaner C., Altanerova V., Cihova M., Ondicova K., Rychly B., Baciak L., Mravec B. Complete regression of glioblastoma by mesenchymal stem cells mediated prodrug gene therapy simulating clinical therapeutic scenario. *Int. J. Cancer.* 2014;134:1458. doi: 10.1002/ijc.28455. (in English).
53. Kucerova L., Skolekova S., Demkova L., Bohovic R., Matuskova M. Long-term efficiency of mesenchymal stromal cell-mediated CD-MSC/5FC therapy in human melanoma xenograft model. *Gene Ther.* 2014;21:874. doi: 10.1038/gt.2014.66. (in English).
54. Matuskova M., Hlubinova K., Pastorakova A., Hunakova L., Altanerova V., Altaner C., Kucerova L. HSV-tk expressing mesenchymal stem cells exert bystander effect on human glioblastoma cells. *Cancer Lett.* 2014;290:58. doi: 10.1016/j.canlet.2009.08.028. (in English).
55. Lu J.H., Peng B.Y., Chang C.C., Dubey N.K., Lo W.C., Cheng H.C., Wang J.R., Wei H.J., Deng W.P. Tumor-Targeted Immunotherapy by Using Primary Adipose-Derived Stem Cells and an Antigen-Specific Protein Vaccine. *Cancers.* 2018;10:446. doi: 10.3390/cancers10110446. (in English).
56. Lou G., Song X., Yang F., Wu S., Wang J., Chen Z., Liu Y. Exosomes derived from miR-122-modified adipose tissue-derived MSCs increase chemosensitivity of hepatocellular carcinoma. *J. Hematol. Oncol.* 2015;8:122. doi: 10.1186/s13045-015-0220-7. (in English).
57. Gutowski K.A. Current applications and safety of autologous fat grafts: A report of the ASPS fat graft task force. *Plast. Reconstr. Surg.* 2019;124:272. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181a09506. (in English).
58. Kronowitz S.J., Mandujano C.C., Liu J., Kuerer H.M., Smith B., Garvey P., Jagsi R., Hsu L., Hanson S., Valero V. Lipofilling of the Breast Does Not Increase the Risk of Recurrence of Breast Cancer: A Matched Controlled Study. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016;137:385. doi: 10.1097/01.prs.0000475741.32563.50. (in English).
59. Cohen O., Lam G., Karp N., Choi M. Determining the Oncologic Safety of Autologous Fat Grafting as a Reconstructive Modality: An Institutional Review of Breast Cancer Recurrence Rates and Surgical Outcomes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2017;140:382e. doi: 10.1097/PRS.00000000000003576. (in English).
60. Bikkuzin T.I., Pavlov V.N., Gareev I.F. Methods of obtaining induced pluripotent stem cells. *Bashkortostan Medical Journal.* 2018; (74): 91-96. (In Russ).

УДК 616.596-002.828

© И.Ю. Ермолаева, А.С. Нестеров, 2019

И.Ю. Ермолаева, А.С. Нестеров
**АКТУАЛЬНОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
 ОНИХОМИКОЗОВ ПРИ НАРУШЕНИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ К УГЛЕВОДАМ**
ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

Статья посвящена современному представлению о патогенезе, клинической картине и лечении онихомикозов у больных с нарушенной толерантностью к глюкозе. По данным литературы онихомикозы очень распространены во всем мире, а лечение их достаточно длительное и не всегда эффективное, особенно при сочетании с нарушением углеводного обмена. На сегодняшний день требуется тщательное изучение этиологической структуры грибов, вызывающих развитие заболеваний ногтевых пластинок у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, для дальнейшей разработки комплексной терапии.

Ключевые слова: онихомикоз, виды грибов, нарушение толерантности к глюкозе, индекс КИОТОС.

I.Yu. Ermolaeva, A.S. Nesterov

RELEVANCE OF STUDYING THE ETIOLOGICAL STRUCTURE OF ONYCHOMYCOSIS IN CASE OF IMPAIRED CARBOHYDRATE TOLERANCE

The article is devoted to the modern understanding of the pathogenesis, clinical picture and treatment of onychomycosis in patients with impaired glucose tolerance. According to the literature, onychomycosis is very common in the world, and its treatment is very long and not always effective, especially when combined with a violation of carbohydrate metabolism. To date, a thorough study of the etiological structure of fungi involved in the development of diseases of the nail plates in patients with impaired glucose tolerance is required for further development of complex therapy.

Key words: onychomycosis, types of fungi, glucose tolerance disorder, index KYOTOS.

Онихомикоз – инфекционное (грибковое) заболевание ногтевых пластинок, вызванное представителями различных классов патогенной и условно-патогенной грибковой микрофлоры [1,2]. Распространенность онихомикозов чрезвычайно высока [2-4]. Во всех странах мира это одно из наиболее распространенных заболеваний придатков кожи. По данным европейского сообщества дерматологов грибковыми заболеваниями ногтей страдают около 9% населения планеты [3,9,28], в России каждый четвертый пациент с грибковым заболеванием ногтей обращается за помощью к дерматовенерологу [1-4,20].

Поражение грибами ногтевых пластинок негативно влияет на больных, снижая их социальную активность и качество жизни [4,6-8,22,29-31].

Грибковые поражения ногтей известны человечеству очень давно. С течением времени актуальность проблемы не снижается [4,5,14,17,27]. Заболеваемость в России составляет примерно 15% случаев и определяется экологическими и социальными факторами, а также индивидуальными особенностями организма: пол и возраст, состояние сердечно-сосудистой, иммунной и эндокринной систем и наличие других патологических состояний [4,11,19,24-28]. Как правило, заболевание развивается на фоне микоза стоп, реже при грибковых поражениях других участков тела [1,15,19,29].

Возбудителями онихомикоза могут быть дерматофиты, дрожжеподобные и плесневые грибы [11,14,13]. Основными возбудителями микозов ногтевых пластин нижних конечностей являются дерматомицеты рода *Trichophyton* – 77-92%, вторым по частоте встречаемости после дерматофитов возбудителем онихомикоза являются грибы рода *Candida* spp. – 0,8-8,4%, на третьем месте – плесневые микромицеты (*Acremonium*, *Fusarium*, *Scopulariopsis*) – 9-15% [1,10-12,17,19].

Цель работы – анализ литературных данных об особенностях патогенеза, клинической картины и медикаментозного лечения онихомикозов у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе.

Проблема онихомикозов у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам и страдающих сахарным диабетом.

Анализируя данные литературы последних 5 лет по этой теме, мы выявили, что частота встречаемости онихомикозов среди взрослого населения во всем мире колеблется от 6 до 40% [1-3,16,20]. В России заболеваемость достигает 15 млн. человек [14]. Статистические исследования, проведенные в Европе, выявили поражение ногтевых пластин возбудителями грибковой этиологии у 31% населения в возрастной группе старше 40 лет [18,20-21]. Заболеваемость онихомикозами увеличивается пропорционально возрасту – у лиц старше 60-70 лет составляет около 60% [1,2,22,30]. Этому способствуют нарушение трофики ногтевого ложа, снижение скорости роста ногтевых пластин, ангиопатии [3,5,14,23,31].

В результате анализа полученных данных по распространенности микозов ногтевых пластин установлено, что проблема онихомикозов является одной из наиболее острых проблем здравоохранения во всем мире.

Актуальность данного заболевания обусловлена не только широкой распространенностью во всем мире, но и сложностями терапии, которые связаны с анатомо-физиологическими особенностями ногтевых пластин, различной этиологией, гепатотоксическим действием антимикотических препаратов, присутствием различных сопутствующих заболеваний у данной категории пациентов [1-4,18,24,28].

Анатомо-физиологические особенности ногтей заключаются в их тесной связи с ногтевым ложем и матриксом. Ногтевая пластинка представлена кератинизированным слоем роговых клеток, которые плотно прилегают к ногтевому ложу. Клетки матрикса (онихобласты) постоянно делятся и ороговевают, за счет чего ноготь растет от проксимального конца к дистальному [2-4,25,29].

Заражение грибковыми заболеваниями происходит чаще всего в местах общественного пользования (бассейны, бани, сауны), где имеются благоприятные условия с повышенной влажностью, в которых грибы могут дли-

тельное время сохраняться и активно размножаться. Особенно благоприятными условиями для их размножения являются мокрые деревянные поверхности [7-9,12,31].

Клинические проявления онихомикоза различны и определяются в зависимости от места внедрения грибковой инфекции, свойств патогенного гриба, сопротивляемости макроорганизма. Одним из главных факторов, способствующих проникновению грибковой инфекции в ногтевую пластинку, является нарушение ее целостности. Это может произойти в результате постоянного ношения тесной обуви, механического воздействия или спортивной травмы, микроповреждения при процедурах по косметическому уходу (маникюр, педикюр) [2-4,21,27].

Главными факторами патогенности грибов являются: выживаемость в среде макроорганизма, выработка ферментов инвазивности и широкий спектр токсинов [4,17].

Клиника грибкового поражения ногтей разнообразна и определяется видом возбудителя. Чаще всего поражаются ногти на стопах (до 85%), реже кистях, отмечается также и одновременное поражение ногтевых пластинок верхних и нижних конечностей [11-13].

В российской и зарубежной микологии принято различать три типа онихомикозов: нормотрофический, гипертрофический и онихолитический (атрофический) [1,20-22].

При нормотрофическом типе изменение ногтей иногда клинически незаметно, так как происходят частичное изменение краевой части ногтя или появление белых полос в толще ногтевой пластинки [8,19,29].

При гипертрофическом типе наблюдается утолщение ногтей за счет подногтевого гиперкератоза – ноготь тускнеет, теряет прежний блеск, утолщается и деформируется. Нередко такая деформация приводит к онихогрифозу. Ногти частично разрушаются, особенно с боков, появляются болезненность и дискомфорт при ходьбе [3-5,20].

Для атрофического типа характерно значительное разрушение ногтевых пластинок, которые приобретают сероватый оттенок и практически отходят от ногтевого ложа [8-11,29].

Эпидемиологическая значимость онихомикоза в том, что у многих пациентов заболевание протекает в вялотекущей, бессимптомной форме, и эти пациенты становятся активными распространителями патогенной флоры – источником заражения для окружающих [1,17,23].

Немаловажной особенностью грибкового процесса в ногтевых пластинках является

длительное ограниченное поражение в местах внедрения возбудителя [1]. С течением времени дерматомикозы поражают все большие участки ногтя или переходят на соседние ногти. Нельзя не отметить факт возможного лимфогематогенного распространения грибов-возбудителей, особенно при иммунодефицитных состояниях. Источником такого распространения будет служить ногтевое ложе, в котором находится много сосудов мелкого калибра [15,16,24].

Главными факторами, предрасполагающими к онихомикозу, являются различные периферические ангиопатии, особенно сахарный диабет (СД), ожирение, вредные привычки (курение), способствующие спазмированию мелких сосудов, и различные деформации стопы. При сахарном диабете распространенность заболевания возрастает в несколько раз [3,5].

В основе патогенеза онихомикозов лежат расстройства в углеводном обмене, а также особое место занимают эндокринные, неврологические нарушения и изменения в иммунной системе. Длительный прием цитостатиков, антибиотиков, глюкокортикостероидов и других препаратов, подавляющих защитные силы организма, способствует быстрому внедрению грибов [4-7]. У макроорганизма имеется несколько факторов защиты от возможного инфицирования. Это прежде всего барьерная функция кожных покровов, наличие кислотной среды (ундециленовая кислота кожного сала), лизоцим, лактоферрин и другие факторы, влияющие на фагоцитарную активность макрофагальной системы, а также активность Т- и В-клеточного иммунитета [3,13].

Ежегодная заболеваемость сахарным диабетом (СД) составляет 4-5% [5-6]. К началу 21-го века в мире было зарегистрировано более 151 млн. больных СД 2 типа, что составило 85-90% от общего количества больных с СД [6-9].

Встречаемость микозов ногтей у больных СД по данным различных авторов варьирует. Это объясняется различными методами обследования и отличием пациентов по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии, степени выраженности процесса и объема поражения [5,16].

Сахарный диабет 2 типа – распространенное заболевание, однако у значительной части населения этот диагноз не установлен или наблюдаются состояния, которые входят в понятие «преддиабет» – нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушение

гликемии натошак [6]. Данные пациенты имеют также высокий риск неблагоприятных клинических исходов. В одном из многоцентровых исследований удалось найти информацию о том, что из обследованных 3000 человек с ониомикозами стоп у 29% пациентов были выявлены нарушения толерантности к углеводам [5-7].

По данным литературы в мире на 2017 год насчитывается свыше 350 млн. человек с НТГ, и с каждым годом их число продолжает расти на 1,5-7,5% [5-6].

Ангиопатии ведут к повышенной проницаемости капилляров, снижению их защитной и барьерной функций и даже к развитию необратимых дистрофических процессов. В результате нарушения углеводного обмена в клетках постепенно и в большом количестве накапливается гликоген. Клетки тканей становятся вместилищами полисахаридов, утрачивая свои барьерные функции, и оптимальной средой для размножения грибковой микрофлоры [7,17].

Имеются данные, свидетельствующие о наличии нарушенной толерантности к глюкозе у 44,3% больных со сквамозно-гиперкератотической формой микоза стоп и ониомикозом и у 33,6% с везикуло-экссудативным вариантом течения микоза стоп [5,10]. Однако отсутствуют какие-либо данные об этиологии возбудителей у больных с НТГ.

Для уточнения этиологии возбудителей грибковой микрофлоры используется микроскопический метод, который проводится с помощью обработки исследуемого материала

10-20% раствором едкого калия для растворения кератина, после чего образец исследуют с помощью светового микроскопа. Данное обследование малоинформативно. Оно только подтверждает или опровергает грибковую природу возбудителя. Поэтому для дальнейшего уточнения этиологии проводится культуральное исследование – посев исследуемого материала на питательную среду Сабуро.

В результате данного метода возможно провести идентификацию выросшей культуры. Однако следует отметить, что чувствительность культурального метода не превышает 20-50% [14,26]. Таким образом, в большинстве случаев все ониомикозы лечатся по единому стандарту без учета идентификации возбудителя.

Заключение

Средняя длительность течения ониомикоза стоп составляет 9 лет. При этом у части пациентов болезнь продолжается от нескольких месяцев до 2-3 лет, а у некоторых лиц 30-40 лет и более и не поддается стандартной терапии, так как при назначении противогрибковых препаратов чаще всего не идентифицируют возбудителя, а также не принимают во внимание возможные сопутствующие патологии организма.

На сегодняшний день требуется тщательное изучение этиологической структуры грибов, вызывающих развитие заболеваний ногтевых пластинок у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе, для дальнейшей разработки комплексной терапии.

Сведения об авторах статьи:

Ермолаева Ирина Юрьевна – аспирант кафедры инфекционных и кожно-венерологических болезней УлГУ, врач-дерматовенеролог ГУЗ ОКВД г. Ульяновска. Адрес: 432044, г. Ульяновск, ул. Киндяковых, 38. E-mail: ulkvd9@mail.ru.
Нестеров Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий курсом кожных и венерических болезней УлГУ. Адрес: 432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42. E-mail: nesterov-alex@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баткаев, Э.А. Ониомикоз: оптимизация комплексной терапии с включением кератолитического препарата «Уродерм» [Электронный ресурс] / Э.А. Баткаев, Л.В. Мальгинова, Н.В. Баткаева. – Электрон. текстовые дан. – М., 2016. – Режим доступа: <https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm>, свободный.
2. Белоусова, Т.А. Ониомикозы: особенности современного течения и рациональные терапевтические решения / Т.А. Белоусова // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 19. – С. 1383.
3. Васенова, В.Ю. Современные возможности терапии ониомикозов / В.Ю. Васенова, Ю.С. Бутов // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 10. – С. 623-627.
4. Динер, А.В. Современные подходы в лечении микозов / А.В. Динер // Российский медицинский журнал. – 2003. – №17. – С. 994.
5. Золоева, Э.И. Особенности течения микозов у больных сахарным диабетом [Электронный ресурс] / Э.И. Золоева, Г.Р. Галстян // Медицинский научно-практический портал «Лечащий Врач». – Электрон. текстовые дан. – М. – Год. – Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531427/>, свободный.
6. Кубанова А. А. Клинические Федеральные Рекомендации по ведению больных ониомикозами/ А.А. Кубанова. – М.: Деловой Экспресс, 2013.-С: 256-264.
7. Мамедов, М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика [Электронный ресурс] / М.Н. Мамедов. – 4(6), Ч.1. – Электрон. текстовые дан. – М., 2005. – Режим доступа: <http://ros cardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTR6-2005.P1.pdf>, свободный.
8. Мкртумян, А.М. Метформин – единственный бигуанид с широким спектром действий, рекомендованный IDF как препарат первого ряда выбора / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирикова // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 27. – С.1991.
9. Потекаев, Н.С. Программа лечения ониомикоза у взрослых / Н.С. Потекаев // РМЖ. – 2005. – № 5. – С.249-50.
10. Потешкина, Н.Г. Коррекция нарушений обмена веществ при сахарном диабете 2 типа / Н.Г. Потешкина, Е.Ю. Мирина // Российский медицинский журнал. – 2010. – № 9. – С. 608.

11. Разнатовский К.И. Дерматомикозы: руководство для врачей./К.И. Разнатовский, А.Н. Родионов, Л.П. Котрехова. – СПб.: ИД СПбМАПО, 2003. – 182 с.
12. Рубинс А. Дерматовенерология: иллюстрированное руководство/ А. Рубинс. – М.: Издательство Панфилова, 2011. – 62 с.
13. Рукавишников, В.М. Микозы стоп/ В.М. Рукавишников. – М.: ЭликсКом(ПИК ВИНТИ), 2003 – 330 с.
14. Соколова, Т.В. Эпидемиология микозов стоп (обзор литературы) / Т.В. Соколова, Т.А. Мальярчук // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – Т.14(1)80. – С. 70-74.
15. Сергеев А.Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: ООО «Бином-пресс», 2017. – С.6-15.
16. Сергеев, Ю.В. Возможности и перспективы местной и комбинированной терапии ониомикозов во второй декаде XXI века/ Ю.В. Сергеев, Н.В. Савченко, А.Ю. Сергеев //Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2014. – № 3. – С. 73-80.
17. Тлиш, М.М. Современные возможности терапии микозов стоп /М.М. Тлиш, М.Е. Шилова//Кубанский медицинский журнал. – 2019. – №2. – С.17-19
18. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем: Федеральные клинические рекомендации. – М.: «Деловой экспресс», 2016. – 768 с.
19. Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции: руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – М.: ООО «Бином-пресс», 2003. – С. 6-15.
20. Сергеев, А.Ю. Опыт изучения ониомикозов, подходы к их терапии и профилактике / А.Ю. Сергеев // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 11. – С. 461.
21. Сергеев, А.Ю., Щербо С.Н., Богуш П.Г. [и др.]// Успехи медицинской микологии. – 2006. – Т. 8. – С.105-106.
22. Цыкин, А.А. Ониомикоз: этиология, диагностика, клиника и лечение / А.А. Цыкин, К.М. Ломоносов // Российский медицинский журнал. – 2007. – № 19. – С.1371.
23. Burzykowski T. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project/ T. Burzykowski, G. Molenberghs [et al.] // Mycoses. – 2003. – V 46(11-12). – P: 496-505.
24. Cozzani E., Agnoletti A.F., Speziari S. [et al.] Epidemiological study of onychomycosis in older adults with onychodystrophy/ E. Cozzani, A.F. Agnoletti, S. Speziari //Geriatr. Gerontol. Int. – 2016. – V. 16(4). – P: 486-491.
25. Dunstan D.W. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study / D.W. Dunstan, P.Z. Zimmet, T.A. Welborn [et al.] // Diabetes. – 2002. – P.829.
26. Foster K.W. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002/ Foster K.W., Ghannoum M.A., Elewski B.E. // J Am-Acad-Dermatol. – 2004. – V. 50(5). – P: 748-52.
27. Ghannoum M. Amorolfine 5% Nail Lacquer Exhibits Potent Antifungal Activity Compared to Three Acid-Based Devices Indicated for the Treatment of Onychomycosis: An In Vitro Nail Penetration Assay/ Ghannoum M., Sevin K., Sarkany M. // Dermatol Ther (Heidelb). – 2016. – Feb 1. – P.1234-1238.
28. Gupta A., Konnikov N, MacDonald P, [et al.] // Prevalence of onychomycosis in diabetes: a North American survey/. Gupta A., Konnikov N, MacDonald P, [et al.] // Br J Dermatol. – 1998. – V.139(4). – P:665-71.
29. Kushwaha A. Emerging therapies for the treatment of unguinal onychomycosis / A. Kushwaha, R.N. Murthy, S.N. Murthy [et al.] // Drug Dev Ind Pharm. – 2015. – Vol.41(10). – P.1575-1581.
30. Sotirion E. Erysipelas and tinea pedis: a 4 years review/ Sotirion E., Konssidon-Eremondi Th., Kastoridon Ch.[et al.] // JEADV. – 2004. – Vol. 18(2). – P. 385.
31. Sterrj W. / Dermatology // W. Sterrj, R. Paus, W. Burgdooorf. – Germany: 2006. – P.4-16.

REFERENCES

1. Batkaev, E.A. Onihomikoz: optimizaciya kompleksnoj terapii s vklucheniem keratoliticheskogo preparata «Uroderm» [Elektronnyj resurs] / E.A. Batkaev, L.V. Mal'ginova, N.V. Batkaeva. – Elektron. tekstovye dan. – M., 2016. – Rezhim dostupa: [\(https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm, svobodnyj\)](https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm, svobodnyj). (In Russ.).
2. Belousova, T.A. Onihomikozy: osobennosti sovremennogo techeniya i racional'nye terapevticheskie resheniya / T.A. Belousova // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2007. – № 19. – S. 1383. (In Russ.).
3. Vasenova, V.YU. Sovremennye vozmozhnosti terapii onihomikozov / V.YU. Vasenova, YU.S. Butov // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2016. – № 10. – S. 623-627. (In Russ.).
4. Diner, A.V. Sovremennye podhody v lechenii mikozy / A.V. Diner // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2003. – №17. – S. 994. (In Russ.).
5. Zoloeva, E.I. Osobennosti techeniya mikozy u bol'nyh saharnym diabetom [Elektronnyj resurs] / E.I. Zoloeva, G.R. Galstyan // Medicinskij nauchno-prakticheskij portal «Lechashchij Vrach». – Elektron. tekstovye dan. – Moskva. – Rezhim dostupa: <https://www.lvrach.ru/2004/06/4531427/>, svobodnyj. (In Russ.).
6. Kubanova A.A. Klinicheskie Federal'nye Rekomendacii po vedeniyu bol'nyhs onihomikozami/ A.A. Kubanova. – М.: Delovoj Ekspres, 2013. – S: 256-264. (In Russ.).
7. Mamedov, M.N. Narushenie tolerantnosti k glyukoze: kto i kak dolzhen lechit'? Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Elektronnyj resurs] / M.N. Mamedov. – 4(6), CH. I. – Elektron. tekstovye dan. – M., 2005. – Rezhim dostupa: <http://roscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf>, svobodnyj. (In Russ.).
8. Mkrumyan, A.M. Metformin – edinstvennyj biguanid s širokim spektrom dejstvij, rekomendovannyj IDF kak preparat pervogo ryada vybora / A.M. Mkrumyan, E.V. Biryukova // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2006. – № 27. – S.1991. (In Russ.).
9. Potekaev, N.S. Programma lecheniya onihomikoza u vzroslyh / N.S. Potekaev // RMZH. – 2005. – № 5. – S.249-50. (In Russ.).
10. Poteshkina, N.G. Korrekciya narushenij obmena veshchestv pri saharom diabete 2 tipa / N.G. Poteshkina, E.YU. Mirina // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2010. – № 9. – S. 608. (In Russ.).
11. Raznatovskij K.I. Dermatomiokozy: Rukovodstvo dlya vrachej./K.I. Raznatovskij, A.N. Rodionov, L.P. Kotrehkova. - SPb.: ID SPbMAPO, 2003.- 182s. (In Russ.).
12. Rubins A. Dermatovenerologiya. Illyustrirovannoe rukovodstvo/ A. Rubins. – М.: Izdatel'stvo Panfilova, 2011. – 62s. (In Russ.).
13. Rukavishnikova, V.M. Mikozy stop/ V.M. Rukavishnikova. – М.: Elikom(PIK VINITI), 2003 – 330 s. (In Russ.).
14. Sokolova T. V. Epidemiologiya mikozy stop (obzor literatury). / T. V.Sokolova, T.A. Malyarchuk // Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika. – 2015. – T.14(1)80. – S. 70-74. (In Russ.).
15. Sergeev A.YU. Gribkovye infekcii. Rukovodstvo dlya vrachej / A.YU. Sergeev, YU.V.Sergeev.- Moskva: ООО «Binom-press», 2017. – S.6-15. (In Russ.).
16. Sergeev YU. V. Vozmozhnosti i perspektivy mestnoj i kombinirovannoj terapii onihomikozov vo vtoroj deкаде XXI veka/ YU. V.Sergeev, N.V. Savchenko, A.YU. Sergeev //Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. – 2014. – № 3. – S. 73-80. (In Russ.).
17. Tlish M.M. Sovremennye vozmozhnosti terapii mikozy stop /M.M. Tlish, M.E. SHilova//Kubanskij medicinskij zhurnal. – 2019. – №2. – S.17-19. (In Russ.).
18. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. – М.: Delovoj ekspres, 2016. – 768s. (In Russ.).

19. Sergeev, A.YU. Gribkovye infekcii: rukovodstvo dlya vrachej / A.YU. Sergeev, YU.V. Sergeev. – M.: OOO «Binom-press», 2003. – S. 6-15. (In Russ.).
20. Sergeev, A.YU. Opyt izucheniya onihomikozov, podhody k ih terapii i profilaktike / A.YU. Sergeev // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2001. – № 11. – S. 461. (In Russ.).
21. Sergeev, A.YU., SHCHerbo S.N., Bogush P.G. [i dr.]. Uspekhi medicinskoj mikologii. – M., 2006. – T. 8. – S.105-106. (In Russ.).
22. Cykin, A.A. Onihomikoz: etiologiya, diagnostika, klinika i lechenie / A.A. Cykin, K.M. Lomonosov // Rossijskij medicinskij zhurnal. – 2007. – № 19. – S.1371. (In Russ.).
23. Burzykowski T. High prevalence of foot diseases in Europe: results of the Achilles Project/ T. Burzykowski, G. Molenberghs et al. // Mycoses. – 2003. – V 46(11-12). – P: 496-505.
24. Cozzani E., Agnoletti A.F., Speziari S. [et al.] Epidemiological study of onychomycosis in older adults with onychodystrophy/ E. Cozzani, A.F. Agnoletti, S. Speziari //Geriatr. Gerontol. Int. – 2016. – V. 16(4). – P: 486-491.
25. Dunstan D.W. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study / D.W. Dunstan, P.Z. Zimmet, T.A. Welborn [et al.] // Diabetes. – 2002. – P.829.
26. Foster K.W. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002/ Foster K.W., Ghannoum M.A., Elewski B.E. // J Am-Acad-Dermatol. – 2004. – V. 50(5). – P: 748-52.
27. Ghannoum M. Amorolfine 5% Nail Lacquer Exhibits Potent Antifungal Activity Compared to Three Acid-Based Devices Indicated for the Treatment of Onychomycosis: An In Vitro Nail Penetration Assay/ Ghannoum M., Sevin K., Sarkany M. // Dermatol Ther (Heidelb). – 2016. – Feb 1. – P.1234-1238.
28. Gupta A., Konnikov N, MacDonald P, [et al.] // Prevalence of onychomycosis in diabetes: a North American survey/. Gupta A., Konnikov N, MacDonald P, [et al.] // Br J Dermatol. – 1998. – V.139(4). – P:665-71.
29. Kushwaha A. Emerging therapies for the treatment of unguinal onychomycosis / A. Kushwaha, R.N. Murthy, S.N. Murthy [et al.] // Drug Dev Ind Pharm. – 2015. – Vol.41(10). – P.1575-1581.
30. Sotirion E. Erysipelas and tinea pedis: a 4 years review/ Sotirion E., Konssidon-Eremondi Th., Kastoridon Ch.[et al.] // JEADV. – 2004. – Vol. 18(2). – P. 385.
31. Sterrj W. / Dermatology // W. Sterrj, R. Paus, W. Burgdooorf. – Germany: 2006. – P.4-16.

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

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

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

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

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

Требования к оформлению документов

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

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

• Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ *С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>*

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Дата выхода 27.12.2019 г.

Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10,35. Тираж 500 экз. Заказ № 76.

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