

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 15, № 6 (90) Ноябрь-Декабрь 2020 г.

Редакционная коллегия

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

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

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

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

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.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.Клошкин (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); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренков (Волгоград); проф. Удо Обертаке (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

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

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

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

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

Дата выхода: 30.12.2020
Формат 60×84 1/8
Условных печатных листов – 20,11
Заказ № 75
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017
Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**
ISSN 1999-6209

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

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 15, Number 6 (90), November-December, 2020

Editorial Board:

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

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; 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, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashv

Editorial Committee:

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

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

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

Editorial Office:

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

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

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2020

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин, А.А. Бикбулатова СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ БИФОКАЛЬНЫХ И НОВЫХ ТРИФОКАЛЬНЫХ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ ПРИ ФЕМТОЛАЗЕРАССИСТИРОВА ННОЙ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ	6	M.M. Bikbov, O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin, A.A. Bikbulatova COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF IMPLANTATION OF BIFOCAL AND NEW TRIFOCAL INTRAOCULAR LENSES IN FEMTOLASER-ASSISTED CATARACT PHACOEMULSIFICATION
А.А. Копытов, А.А. Оганесян, Т.Н. Юшманова, Н.В. Скрипова, Д.М. Яковенко, Е.А. Поливаная ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА	12	A.A. Kopytov, A.A. Oganesyanyan, T.N. Yushmanova, N.V. Skripova, D.M. Yakovenko, E.A. Polivanaya ASSESSMENT OF PERIODONTITIS SEVERITY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES
Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова, Е.А. Горобец СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИ ЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ	16	R.M. Shaimardanova, R.G. Gamirova, E.A. Gorobets COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTIPILEPTIC DRUGS EFFECT ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM
В.А. Мудров, А.М. Зиганшин, С.Л. Мудрова, Э.А. Шайхиева, В.З. Галимзянов, И.М. Насибуллин ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ «БИОФЭДБЕК» ПРИ РАЗВИТИИ СЛАБОСТИ ПОТУЖНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	21	V.A. Mudrov, A.M. Ziganshin, S.L. Mudrova, E.A. Shaikhiyeva, V.Z. Galimzyanov, I.M. Nasibullin EXPERIENCE OF «BIOFEEDBACK» TECHNOLOGY APPLICATION IN WOMEN WITH ACTIVE LABOR ARREST
А.А. Набиева, Б.А. Бакиров, Р.А. Майер, Г.Я. Хисматуллина, З.Р. Гарипова, Л.И. Музаева РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ТРОМБОЦИТОПЕ НИИ У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА	26	A.A. Nabieva, B.A. Bakirov, R.A. Maier, G.Ya. Khismatullina, Z.R. Garipova, L.I. Muzaeva RETROSPECTIVE STUDY OF THROMBOCYTOPENIA CAUSES IN PATIENTS OF MULTI-SPECIALTY HOSPITAL
М.С. Мосоян, Д.М. Ильин, УВЕЛИЧЕНИЕ СТАДИИ И ИНДЕКСА ГЛИСОНЫ У ПАЦИЕН ТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ РОБОТ-АССИСТИРОВАННУЮ РАДИ КАЛЬНУЮ ПРОСТАТЭКТОМИЮ ПО ПОВОДУ ЛОКАЛИЗОВА ННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	31	M.S. Mosoyan, D.M. Il'in UPSTAGING AND GLEASON UPGRADING IN PATIENTS AFTER ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER
М.С. Мосоян, Д.М. Ильин, ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШКАЛЫ IPSS И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ РОБОТ АССИСТИРОВАННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ	35	M.S. Mosoyan, D.M. Il'in DYNAMICS OF IPSS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS AFTER ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY
А.Р. Касьян, В.У. Сатаев, В.Г. Алянгин ДВА ПОДХОДА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ВРОЩЕГО НОГТЯ У ДЕТЕЙ	39	A.R. Kasyan, V.U. Sataev, V.G. Alyangin TWO APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT OF INGROWN NAIL IN CHILDREN
П.А. Перевозчиков, А.В. Комиссаров, М.Р. Гилязев ОЦЕНКА СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НАБУХАЮЩЕЙ КАТАРАКТЫ	44	P.A. Perevozchikov, A.V. Komissarov, M.R. Gilyazev EVALUATION OF THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF INTUMESCENT CATARACT

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Г.Г. Гайсина, И.Л. Никитина ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАПАЗОНА ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 3-ЗАМЕЩЕННОГО ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА	48	G.G. Gaisina, I.L. Nikitina STUDY OF THE RANGE OF EFFECTIVE DOSES OF A NEW 3-SUBSTITUTED THIETANE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVE
Ж.К. Маматов РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ 2-[1-ИЗОБУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ- 3)КСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ	51	Zh.K. Mamatov DEVELOPMENT OF METHODS FOR DETERMINING THE AUTHENTICITY OF 2-[1-ISOBUTYL-3-METHYL-7-(1,1- DIOXOTHIETANYL-3)XANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACID
А.Р. Ахметьянова, Р.Р. Шакирова, Н.В. Кудашкина ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕ ЛЕНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В СБОРЕ, ОБЛАДАЮЩЕМ ГИПО ГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ	56	A.R. Ahmet'yanova, R.R. Shakirova, N.V. Kudashkina VALIDATION OF THE METHODOLOGY FOR THE QUANTI TATIVE DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN A HERBAL COLLECTION WITH HYPOGLYCEMIC ACTIVITY
А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.Р. Хузин СИНТЕЗ НОВЫХ ГИДРАЗОНОВ НА ОСНОВЕ 6-МЕТИЛ-1-(2- ОКСОПРОПИЛ)-3-(ТИЕТАН-3-ИЛ)ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)- ДИОНА, ПРОЯВЛЯЮЩИХ БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ	62	A.S. Melnikov, S.A. Meshcheryakova, V.A. Kataev, D.R. Khuzin SYNTHESIS OF NEW HYDRAZONES BASED ON 6-METHYL- 1-(2-OXOPROPYL)-3-(THIETAN-3-IL) PYRIMIDIN- 2,4(1H,3H)-DIONE HAVING BIOLOGICAL ACTIVITY
А.Е. Стрижков, Р.З. Нуриманов, В.Н. Николенко, ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА АНАТОМИИ СВЯЗОК ТАЗОБЕД РЕННОГО СУСТАВА У ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ	66	A.E. Strizhkov, R.Z. Nurimanov, N.V. Nikolenko AGE DYNAMICS IN THE ANATOMY OF THE HIP JOINT LIGAMENTS IN FETUSES AND NEWBORNS

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

- | | |
|--|---|
| <p>В.Н. Павлов, К.А. Шаманов, М.Б. Темрезов,
В.В. Викторов, В.Ш. Ишметов, Н.Ш. Загидуллин,
Р.Р. Гараев, А.В. Тюрин, С.В. Умутбаев,
А.Г. Имельбаева, С.Г. Ахмерова, Г.Х. Ахмадуллина, Р.М. Гумеров
СОЗДАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВЫЕЗДНЫХ БРИГАД
КАК МЕХАНИЗМ ОПЕРАТИВНОГО РЕАГИРОВАНИЯ
НА КАДРОВЫЙ ДЕФИЦИТ В УСЛОВИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
(НА ПРИМЕРЕ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКИ)</p> | <p>V.N. Pavlov, K.A. Shamanov, M.B. Temrezov,
V.V. Viktorov, V.Sh. Ishmetov, N.Sh. Zagidullin,
R.R. Garaev, A.V. Tyurin, S.V. Umutbaev,
A.G. Imelbaeva, S.G. Akhmerova, G.Kh. Akhmadullina, R.M. Gumerov
SPECIALIZED ANTICOVID MOBILE MEDICAL TEAMS
AS A MECHANISM OF PROMT RESPONSE TO STAFF
DEFICIENCY UNDER NEW CORONAVIRUS INFECTION
COVID-19 PANDEMIC ON EXAMPLE OF KARACHAY-
CHERKESS REPUBLIC</p> |
| <p>Л.Т. Гильмутдинова, А.Р. Гильмутдинов,
Э.Р. Фаизова, Э.М. Салахов, Б.Р. Гильмутдинов
АСПЕКТЫ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ</p> | <p>L.T. Gilmutdinova, A.R. Gilmutdinov,
E.R. Faizova, E.M. Salakhov, B.R. Gilmutdinov
ASPECTS OF PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS
AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION</p> |
| <p>Е.В. Мелехина, А.Д. Музыка, С.В. Николаева,
А.С. Ильинская, Ж.Б. Понежева, А.С. Акопян,
А.И. Крапивкин, А.А. Корсунский, А.В. Горелов
ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕ-
НОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ,
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19</p> | <p>E.V. Melekina, A.D. Muzyka, S.V. Nikolaeva,
A.S. Il'inskaya, Zh.B. Ponezheva, A.S. Akopyan,
A.I. Krapivkin, A.A. Korsunsky, A.V. Gorelov
ETIOLOGICAL AND CLINICAL-LABORATORY FEATURES
OF THE COURSE OF RESPIRATORY INFECTIONS IN CHIL-
DREN HOSPITALIZED DURING THE COVID-19 PANDEMIC</p> |
| <p>П.И. Миронов, И.И. Лutfаракханов, Е.Ю. Сырчин,
А.А. Домбровская, В.А. Пушкарев, А.П. Ширяев
ПРЕДИКТОРЫ ГИБЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, НАХОДЯ-
ЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ</p> | <p>P.I. Mironov, I.I. Lutfarakhmanov, E.Yu. Syrchin,
A.A. Dombrovskaya, V.A. Pushkarev, A.P. Shiryaev
PREDICTORS OF DEATH IN PATIENTS WITH COVID-19
ON ARTIFICIAL LUNG VENTILATION</p> |

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- | | |
|---|---|
| <p>О.Н. Липатов, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев,
А.А. Измайллов, Ш.И. Мусин, К.Т. Ахметгареева
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИММУНОТЕРАПИИ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ</p> | <p>O.N. Lipatov, K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev,
A.A. Izmailov, Sh.I. Musin, K.T. Akhmetgareeva
A CLINICAL CASE OF IMMUNOTHERAPY
OF METASTATIC CERVICAL CANCER</p> |
| <p>Д.В. Пасынков, А.И. Морозов, О.О. Пасынкова, А.Ю. Зуев,
Л.Х. Мухаматгалеева, О.А. Павликова, С.Е. Кокорина
ВОЗМОЖЕН ЛИ ОТВЕТ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
НА ИМАТИНИБ?</p> | <p>D.V. Pasyнков, A.I. Morozov, O.O. Pasynkova, A.Yu. Zuev,
L.Kh. Mukhamatgaleeva, O.A. Pavlikova, S.E. Kokorina
THE RESPONSE OF NEUROENDOCRINE TUMOR
TO IMATINIB THERAPY: IS IT POSSIBLE?</p> |
| <p>В.С. Пантелеев, А.В. Якушев,
К.В. Каменев, Д.Р. Мухаратов, В.П. Соколов
ЭХИНОКОККОЗ ЛЕГКИХ:
ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ</p> | <p>V.S. Panteleev, A.V. Yakushev,
K.V. Kamenev, D.R. Musharapov, V.P. Sokolov
ECHINOCOCCOSIS OF LUNGS:
DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT</p> |
| <p>И.Н. Юсупов, П.Г. Корнилав,
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО
И ОТКРЫТОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАХОВОЙ ГРЫЖИ В КЛИНИКЕ БГМУ</p> | <p>I.N. Yusupov, P.G. Kornilav
COMPARATIVE ANALYSIS OF LAPAROSCOPIC
AND OPEN SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIA
IN BSMU CLINIC</p> |
| <p>Е.А. Складорова, В.С. Острая
НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО СПЕКТРА
ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ
У ДЕТЕЙ</p> | <p>E.A. Sklyarova, V.S. Ostraya
SOME FEATURES OF THE MICROBIAL SPECTRUM
OF PATHOGENS IN COMMON PERITONITIS IN CHILDREN</p> |
| <p>Л.Ф. Зуева, Е.А. Безруков
РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТАФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ УРАТ-
НОГО НЕФРОЛИТИАЗА, ОСНОВАННОГО НА ДАННЫХ
ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ</p> | <p>L.F. Zueva, E.A. Bezrukov
RESULTS OF METAPHYLACTIC TREATMENT
OF URATE NEPHROLITHIASIS BASED ON DECT DATA</p> |
| <p>А.М. Сулейманов, М.Б. Убайдуллаев, Г.М. Агайдарова
РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПАРАФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ
ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ</p> | <p>A.M. Suleimanov, M.B. Ubaidullaev, G.M. Agaidarova
RARE CASE OF PARAPHARYNGIAL TUMOR
OF THE PAROTID SALIVARY GLAND</p> |
| <p>Э.Л. Усубов, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова
ЗАДНЯЯ ПОСЛОЙНАЯ КЕРАТОПЛАСТИКА
ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
СКВОЗНОГО РОГОВИЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА</p> | <p>E.L. Usubov, E.M. Rakhimova, Ya.A. Rusakova
POSTERIOR LAMELLAR KERATOPLASTY
FOR A PENETRATING CORNEAL GRAFT ENDOTHELIAL
FAILURE</p> |

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- | | |
|---|--|
| <p>В.Ф. Аллярова, Н.И. Никитин, Н.А. Ишмуратов
СОСТОЯНИЕ МИКРОЭКОСИСТЕМЫ ВЛАГАЛИЩА В НОРМЕ
И ПРИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА</p> | <p>V.F. Allayarova, N.I. Nikitin, N.A. Ishmuratov
THE STATE OF VAGINAL MICROECOSYSTEM
IN HEALTH AND IN CASE OF PELVIC FLOOR WEAKNESS</p> |
| <p>А.Г. Яшук, Р.М. Зайнуллина, Г.З. Лялина
ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ.
ОБЗОР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ И ЛЕЧЕБНОЙ
КОРРЕКЦИИ</p> | <p>A.G. Yashchuk, R.M. Zainullina, G.Z. Lyalina
HPV-ASSOCIATED DISEASES OF THE CERVIX.
REVIEW OF DIAGNOSTIC MEASURES AND THERAPEUTIC
CORRECTION</p> |

О.А. Брюханова, Р.Х. Бахитова, Э.Н. Ахмадеева, А.А. Ильина ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА МЛАДЕНЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ	132	O.A. Bryukhanova, R.Kh. Bakhitova, E.N. Akhmadeeva, A.A. Ilyina PRETERM BIRTH AS THE MAIN REASON FOR INFANT MORTALITY AND MORBIDITY
М.Х. Гурциев, Ю.О. Жариков, Е.А. Александрова, М.И. Шкердина, С.Ж. Антонян, П.А. Ярцев ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИСФАГИИ	136	M.Kh. Gurtsiev, Yu.O. Zharikov, E.A. Alexandrova, M.I. Shkerdina, S.Zh. Antonyan, P.A. Yartsev APPROACHES TO ASSESSING NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH DYSPHAGIA SYNDROME
В.Н. Павлов, А.А. Казихинуров, Р.А. Казихинуров, А.М. Пушкарев, М.А. Агавердиев, С.Ю. Максимова, И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ	142	V.N. Pavlov, A.A. Kazikhinurov, R.A. Kazikhinurov, A.M. Pushkarev, M.A. Agaverdiev, S.Yu. Maximova, I.F. Gareev, O.A. Beylerli MODERN POSSIBILITIES OF CLINICAL APPLICATION OF THE ADIPOSE TISSUE-DERIVED STROMAL VASCULAR FRACTION. LITERATURE REVIEW
М.М.М. Альфукаха, Э.Г. Муталова НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФИБРОЗА МИОКАРДА	154	M.M.M. Alfukaha, E.G. Mutalova SOME ASPECTS OF MYOCARDIAL FIBROSIS FORMATION
Н.С. Борзунова НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕ- СКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК	162	N.S. Borzunova SCIENTOMETRIC ANALYSIS OF PHYSICAL THERAPY IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ РАУЛЯ ГИЛЬМУТДИНОВИЧА ФАРХУТДИНОВА	166
---	-----

НЕКРОЛОГ

ЕВГЕНИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ АЛЕХИН	169
--------------------------------------	-----

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»	171
--	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 617.7-089.243/ 617.741-004.1
© Коллектив авторов, 2020

М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин, А.А. Бикбулатова СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ИМПЛАНТАЦИИ БИФОКАЛЬНЫХ И НОВЫХ ТРИФОКАЛЬНЫХ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ ПРИ ФЕМТОЛАЗЕР-АССИСТИРОВАННОЙ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа

Цель – провести сравнительный анализ результатов фемтолазер-ассистированной фактоэмульсификации катаракты с использованием дифракционной трифокальной интраокулярной линзы RayOne и бифокальной линзы рефракционного типа M-flex.

Материал и методы. Исследовано 66 больных (95 глаз). Пациенты разделены на две группы: 1-я – 32 больных (46 глаз), которым была имплантирована бифокальная интраокулярная линза (ИОЛ) рефракционного типа M-flex 630 F с аддидацией +3 дптр.; 2-я – 34 человека (49 глаз) с имплантированной ИОЛ RayOne Trifocal. Оценку хирургического лечения проводили по определению некорригированной остроты зрения (НКОЗ) вдаль на близком (30-45 см) и среднем расстоянии (50-70 см) при выписке, через 1, 3 и 6 месяцев после операции в фотопических и мезопических условиях освещения, послеоперационных данных рефрактометрии, построению кривой дефокусировки, субъективной оценке удовлетворенности пациентов.

Результаты. Послеоперационный сферозэквивалент в пределах $\pm 0,5$ дптр. через 1 месяц после операции был достигнут в 40 случаях (82,6%) в 1-й группе и в 45 (91,8%) случаев – во 2-й группе. У пациентов 1-й группы с имплантированными бифокальными ИОЛ показатели остроты зрения вблизи без коррекции в фотопических и мезопических условиях освещенности к 6-му месяцу после операции составили в среднем $0,61 \pm 0,08$. У пациентов 2-й группы, которым была имплантирована трифокальная ИОЛ, средние показатели зафиксированы на уровне $0,64 \pm 0,09$ и $0,62 \pm 0,07$ соответственно. К 6-му месяцу у пациентов 1-й группы отмечались более низкие показатели НКОЗ на дальних и средних расстояниях: $0,81 \pm 0,08$ в фотопических условиях освещения и $0,79 \pm 0,08$ в мезопических, а также $0,41 \pm 0,08$ и $0,40 \pm 0,10$ соответственно.

Выводы. Пациенты с имплантированной линзой RayOne Trifocal обладали более высокой некорригированной остротой зрения на различном расстоянии при разных уровнях освещенности по сравнению с пациентами с бифокальными ИОЛ. Наиболее высокие показатели субъективной удовлетворенности результатами хирургического лечения также были зарегистрированы у пациентов с имплантированными трифокальными ИОЛ RayOne. При этом они отмечали больший комфорт при действиях, выполняемых на близком и среднем расстоянии.

Ключевые слова: мультифокальные ИОЛ, фемтолазер-ассистированная фактоэмульсификация катаракты, RayOne Trifocal.

М.М. Bikbov, O.I. Orenburkina, A.E. Babushkin, A.A. Bikbulatova COMPARATIVE ANALYSIS OF THE RESULTS OF IMPLANTATION OF BIFOCAL AND NEW TRIFOCAL INTRAOCULAR LENSES IN FEMTOLASER-ASSISTED CATARACT PHACOEMULSIFICATION

Purpose: to conduct a comparative analysis of the results of femtolasers-assisted cataract phacoemulsification using RayOne diffractive trifocal intraocular lens and M-flex bifocal refractive lens.

Material and methods. 66 patients (95 eyes) were examined. Patients were divided into two groups: group 1 included 32 patients (46 eyes) who were implanted with bifocal refractive IOL M-flex 630 F with +3 DPTR addition; group 2 - 34 people (49 eyes) with implanted RayOne Trifocal IOL. Surgical treatment was evaluated by determining uncorrected distant visual acuity, near visual acuity (30-45 cm) and medium distance visual acuity (50-70 cm) at discharge, in 1, 3 and 6 months after surgery in photopic and mesopic lighting conditions, postoperative refractometry data, constructing a defocusing curve, and patient satisfaction subjective estimates.

Results. In 1 month after surgery postoperative spherolequivalent within ± 0.5 DPTR was achieved in 40 cases (82.6%) in group 1 and 45 (91.8%) in group 2. By 6 months after surgery near visual acuity without correction in photopic and mesopic light conditions was in average 0.61 ± 0.08 in group 1 patients with implanted bifocal IOLs. In group 2 patients who were implanted with a trifocal IOL, the average values were recorded at the level of 0.64 ± 0.09 and 0.62 ± 0.07 , respectively. By 6 month, group 1 patients had statistically significantly lower uncorrected visual acuity at long and medium distances: 0.81 ± 0.08 in photopic lighting conditions and 0.79 ± 0.08 in mesopic conditions, and 0.41 ± 0.08 and 0.40 ± 0.10 , respectively.

Conclusion. Patients with implanted RayOne Trifocal lens had higher uncorrected visual acuity at different distances and different light levels compared to patients with bifocal IOLs. The highest rates of subjective satisfaction with the results of surgical treatment were also recorded in patients with implanted trifocal Rayone IOLs. At the same time, they noted greater comfort with actions performed at close and medium distance.

Key words: multifocal IOLs, femtolasers-assisted cataract phacoemulsification, RayOne Trifocal.

Общеизвестно, что возрастная дальнозоркость, или пресбиопия, – одно из наиболее широко распространенных нарушений рефракции. На современном этапе среди методов, способных заменить естественную аккомодацию после удаления катаракты, именно имплантация мультифокальных интраокуляр-

ных линз (МИОЛ) является наиболее оптимальным и функциональным методом коррекции пресбиопии [1-3].

В настоящее время офтальмохирурги в своем арсенале имеют довольно большое количество мультифокальных интраокулярных линз (ИОЛ) (разработки этих линз ведутся с

середины 80-х годов прошлого века). Их можно разделить по признаку функционирования (рефракционные, дифракционные, гибридные и градиентные), числу формируемых фокусов (би- и трифокальные, аккомодирующие), величине аддитаций (так называемой добавки для чтения) и т.д. [4-6]. Например, рефракционные линзы создают на сетчатке несколько фокусов за счет переменной преломляющей силы своей передней поверхности, причем каждая зона в оптической части МИОЛ работает как отдельная оптическая система. Дифракционные интраокулярные линзы имеют на своей поверхности фазовую решетку в виде концентрических колец, через которые проходящий свет, отклоняясь, подвергается интерференции и собирается на сетчатке в виде двух и более фокусов. Гибридные же МИОЛ (рефракционно-дифракционные) совмещают в своей оптической поверхности оба совместно работающих принципа с преобладанием того или другого в зависимости от уровня освещенности и ширины зрачка [7,8].

Все двухфокусные (или бифокальные) ИОЛ позволяют обеспечивать четкое зрение на дальних и близких расстояниях. Однако данные линзы не восстанавливают промежуточное зрение (в пределах 70-80 см – расстояния вытянутой руки), так необходимое в повседневной жизни. Это и работа за компьютером, и приготовление пищи, и занятие рукоделием и т.д. Для решения этой задачи были разработаны более функциональные трехфокусные ИОЛ, которые в меньшей степени зависят от размера зрачка, расширяют диапазон зрения вблизи и на среднем расстоянии, а также улучшают качество зрения в фотопических условиях. Все это в значительной степени позволяет осуществлять индивидуальный подход в каждом конкретном случае и существенно повышать качество жизни оперированных пациентов [9-11].

Современную факохирургию на сегодняшний день невозможно представить без применения фемтосекундного лазера, который позволяет сверхточно и в соответствии с заданными параметрами выполнить капсуло-рексис (что особенно важно при имплантации МИОЛ), фрагментацию ядра хрусталика на заданное число сегментов, а также точные самогерметизирующиеся разрезы на роговице, практически исключают развитие послеоперационного астигматизма [12-15].

В последнее время за рубежом появились единичные сообщения об имплантации линзы RayOne Trifocal (Rayner, Великобрита-

ния) [16,17], которая относится к дифракционному типу мультифокальных линз. Данная линза разработана на базе платформы Rayner, которая состоит из полностью предустановленной системы инъектирования линзы, имеет абберрационно-нейтральную асферическую оптику, гидрофильная (содержание воды – 26%), базируется на проверенной гаптике для достижения максимальной стабильности. Имплантироваться линза может через разрез менее 2,2 мм: диаметр форсунки составляет 1,65 мм, длина 4,5 мм. В структуру данной линзы входит аддидация +3,5 Д для близи (37,5 см) и аддидация +1,75Д для среднего расстояния (75 см). Линза имеет 16 дифракционных колец на 4,5 мм оптики, передает на сетчатку 89% света при зрачке 3 мм, 52% распределяется на дальнюю дистанцию, 22% – на среднюю, 26% – на ближнюю. Поглощение ультрафиолета составляет более 90% длины волны 380 nm и менее, общий диаметр линзы – 12,5 мм, диаметр оптики – 6,0 мм, диапазон рефракций – от 0,0 Д до +30,0 Д с шагом 0,5Д. При этом в отечественной литературе работ, посвященных данной линзе, пока нет.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы стала оценка эффективности фемтолазерассистированной ФЭК с имплантацией дифракционной трифокальной ИОЛ RayOne в сравнительном аспекте с бифокальной линзой рефракционного типа M-flex.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 66 больных (95 глаз). Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие возрастной или осложненной катаракты, сохранность связочного аппарата хрусталика, отсутствие офтальмологической патологии, кроме миопии различной степени, наличие роговичного астигматизма – в период имплантации большей части бифокальных ИОЛ (2008-2016 гг.) – менее 1,0 дптр при имплантации всех трифокальных ИОЛ (и бифокальных после 2016 года) – менее 0,75.

Все пациенты были разделены на 2 группы.

Первая группа – пациенты, которым в ходе операции была имплантирована бифокальная ИОЛ рефракционного типа M-flex 630 F с аддидацией +3 дптр. (фирма Rayner). В данную группу вошли 32 больных (46 глаз), из них 17 лиц женского пола и 15 – мужского. Возраст больных составил в среднем 67,6±5,2 года.

Вторая группа – больные с имплантированной трифокальной дифракционной ИОЛ RayOne Trifocal. Эта группа состояла из 34 человек (49 глаз), из них 18 женщин и 16

мужчин. Средний возраст больных составил $62,3 \pm 4,5$ года.

Распределение пациентов по показателям дооперационной клинической рефракции представлено в табл. 1, из которой видно, что сравниваемые группы по данному параметру были сопоставимыми.

В табл. 2 представлены некоторые показатели у пациентов сравниваемых групп до операции.

Таблица 1

Показатели дооперационной клинической рефракции

Вид клинической рефракции	1-я группа	2-я группа
Эмметропия	25(54,3%)	29(59,2%)
Миопия	8(17,4%)	8(16,3%)
Гиперметропия	13(28,3%)	12(24,5%)
Итого (количество глаз)	46(100%)	49(100%)

Таблица 2

Характеристика пациентов исследуемых групп до операции

Показатель	1-я группа	2-я группа
ПЗО глаза	$23,43 \pm 1,3$	$23,36 \pm 1,3$
ГПКА	$3,07 \pm 0,3$	$3,11 \pm 0,3$
Роговичный астигматизм	$-0,79 \pm 0,06$	$-0,54 \pm 0,04$
НКОЗ вдаль	$0,22 \pm 0,15$	$0,20 \pm 0,16$
НКОЗ вблизи	$0,31 \pm 0,13$	$0,29 \pm 0,12$
НКОЗ среднее расстояние	$0,25 \pm 0,11$	$0,24 \pm 0,11$
МКОЗ вдаль	$0,46 \pm 0,13$	$0,47 \pm 0,14$
МКОЗ вблизи	$0,41 \pm 0,09$	$0,42 \pm 0,09$
МКОЗ среднее расстояние	$0,39 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,11$

Примечание. ПЗО – переднезадняя ось глаза; ГПК – глубина передней камеры; НКОЗ – некорригированная острота зрения; МКОЗ – максимально корригированная острота зрения.

Факоземulsionификация выполнялась на аппаратах Stellaris PC Vision Enhancement system (Bausch+Lomb), Infiniti Vision System Ozil (Alcon) и Centurion Vision System (Alcon). Фемтоэтап осуществлялся на аппаратах VICTUS™ (Bausch+Lomb / Technolas Perfect Vision) и Ziemer FEMTO LDV Z 8 (Швейцария).

Этап предоперационного расчета МИОЛ особенно важен из-за высокой чувствительности пациентов к минимальным неточностям расчета оптической силы данных мультифокальных ИОЛ ввиду сложности строения оптической части линз. Расчет сферического компонента ИОЛ осуществлялся на аппаратах IOL-Master (Carl Zeiss, Германия), AI-scan (Nidek, Япония). При плотных ядрах хрусталика длина глаза определялась с помощью ультразвукового А-скана OcuScan (Alcon, США). Также для расчета силы имплантируемой линзы использовалась диагностическо-аналитическая система Verion (Alcon, США). Данная система содержит современные формулы расчета ИОЛ, что позволяет проводить индивидуальное планирование положения разрезов и осей для каждого пациента.

Всем пациентам также проводилось стандартное предоперационное обследование: визометрия, рефрактометрия, кератометрия,

биомикроскопия, офтальмоскопия, пневмотонометрия, В-сканирование.

В основные показатели оценки хирургического лечения были включены:

некорригированная острота зрения вдаль, на близком (30-45 см) и среднем расстоянии (50-70 см) при выписке, через 1, 3 и 6 месяцев после операции в фотопических и мезопических условиях освещения;

послеоперационные данные рефрактометрии;

построение кривой дефокусировки, которую проводили у пациентов с высокой НКОЗ вдаль (0,9-1,0) монокулярно в фотопических условиях по стандартным оптотипам через месяц после операции;

субъективная оценка удовлетворенности пациентов результатами хирургического лечения.

Сравнительный анализ функциональных результатов удаления катаракты с имплантацией МИОЛ был бы недостаточно полным – без учета субъективной оценки удовлетворенности самих пациентов результатами проведенного хирургического лечения. Она оценивалась посредством метода анкетирования пациентов с использованием наиболее популярного в офтальмологии опросника VFQ-14 (National Eye Institute, 2000), состоящего из вопросов, касающихся различных видов повседневной деятельности.

Каждый вопрос респондент оценивал определенным количеством баллов от 0 (выполнение без проблем) до 4 (невозможность выполнить указанное). Баллы по всем видам деятельности пациента (которые он выполнял или не выполнял) затем усреднялись, давая значение от 0 до 4 баллов, которое умножали на 25 с получением итоговой оценки от 0 до 100.

Результаты и обсуждение

Интраоперационных осложнений отмечено не было. Все манипуляции с заданными параметрами, выполненные с помощью фемтолазерных установок, позволили достичь точной локализации, глубины и диаметра разрезов.

Данная трифокальная линза обладает рядом преимуществ: поскольку она предзаправлена, то не контактирует с окружающей средой и остается стерильной на всех этапах операции, а также отсутствует риск повреждения данной линзы при заправке и имплантации.

Особенностью фемтолазерного этапа является интраоперационное сужение зрачка, существенно затрудняющее последующие этапы факоземulsionификации. Для профилактики данного явления в дооперационном периоде всем пациентам назначались инстилля-

ции нестероидных противовоспалительных препаратов. Необходимо соблюдать расстояние в пределах не менее полмиллиметра между границей фемтолазерного капсулорексиса и зрачковым краем радужки, а также сократить время между лазерным и хирургическим этапами операции.

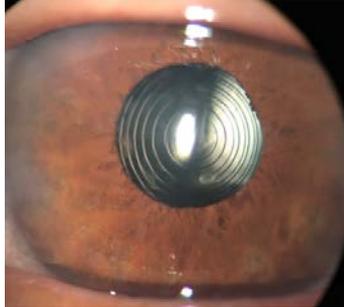


Рис. 1. Биомикроскопия одного глаза пациента К. с имплантированной МИОЛ Rayone Trifocal

Объективно через сутки после операции глаза пациентов в обеих группах были спокойные, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага передней камеры чистая, имелся медикаментозный мидриаз – от 5 до 9 мм, положение ИОЛ в задней камере

правильное, по центру (рис. 1). При биомикроскопии: края переднего капсулорексиса ровные, гладкие, покрывающие оптическую часть МИОЛ.

Послеоперационный сферозэквивалент (СЭ) в пределах $\pm 0,5$ дптр. через месяц после операции был достигнут в 40 случаях (82,6%) у пациентов 1-й группы и 45 (91,8%) – 2-й группы. Различия данного показателя, сферического и цилиндрического компонентов рефракции через 3 и 6 месяцев после операции были статистически недостоверны ($p > 0,05$).

У части пациентов с имплантированными би- и трифокальными ИОЛ сферический эквивалент рефракции был в диапазоне от $-1,75$ до $-2,5$ дптр. Однако при установке очкового стекла соответствующего знака и силы у пациентов наблюдалось ухудшение зрительных функций. Мы это связываем с тем, что в некоторых случаях у пациентов с имплантированными мультифокальными линзами при прохождении светового луча от авторефрактометра его преломление попадает на одно из колец от мультифокальных интраокулярных линз (МИОЛ).

Таблица 3

Данные послеоперационной некоррегированной остроты зрения вдаль у пациентов исследуемых групп

Острота зрения	1-я группа		2-я группа	
	Фотоп. усл.	Мезоп. усл.	Фотоп. усл.	Мезоп. усл.
При выписке	$0,72 \pm 0,08^*$	$0,71 \pm 0,08^*$	$0,88 \pm 0,09$	$0,87 \pm 0,09$
Через 1 месяц	$0,76 \pm 0,09^*$	$0,75 \pm 0,08^*$	$0,93 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,08$
Через 3 месяца	$0,79 \pm 0,07^*$	$0,78 \pm 0,07^*$	$0,93 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,07$
Через 6 месяцев	$0,81 \pm 0,08^*$	$0,79 \pm 0,08^*$	$0,94 \pm 0,08$	$0,94 \pm 0,07$

* Различия между показателями НКОЗ у 1- и 2-й групп статистически достоверны ($p < 0,05$).

Достоверно высокая некорригированная острота зрения (НКОЗ) была в группе с имплантированными трифокальными ИОЛ (табл. 3), что объясняется следующим: еще несколько лет назад оптимальной считалась имплантация МИОЛ при наличии первичного роговичного астигматизма до 1 дптр. Однако в последние годы большинство хирургов делает акцент на том, что наличие роговичного астигматизма более 0,75 дптр. может существенно снижать остроту зрения в послеоперационном периоде, поскольку одним из важнейших условий для оптимальной работы сложной мультифокальной оптической системы является достижение эметропии. На этом основании мы считаем, что при имплантации МИОЛ пациентам с астигматизмом более 0,75 дптр. необходимо делать выбор в пользу мультифокально-торических линз.

При анализе результатов проведения кривой дефокусировки было установлено, что острота зрения у пациентов 1-й группы имела 2 четко выраженные вершины. Первая из них определялась при отсутствии линзы для кор-

рекции, вторая – при установленной линзе в $-3,0$ дптр. Таким образом, максимальная некорригированная острота зрения при правильно рассчитанной силе ИОЛ наблюдалась вдаль и вблизи.

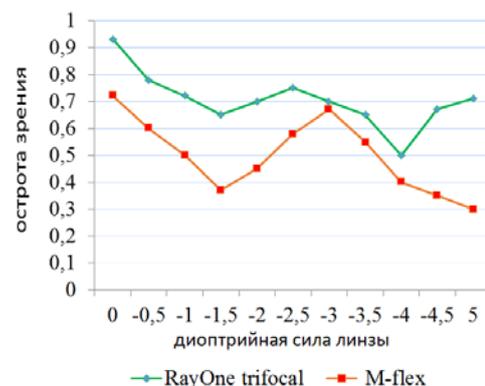


Рис. 2. Кривая дефокусировки у пациентов исследуемых групп

Во 2-й группе имелись 3 основные максимальные вершины. Первая также определялась при отсутствии корригирующей линзы, что соответствовало зрению вдаль. Вторая и третья вершины выявлялись при использова-

нии ИОЛ силой в $-2,5$ дптр. и $-5,0$ дптр., что соответствовало остроте зрения на средних дистанциях и вблизи.

Полученные результаты говорят о том, что данный вид трифокальной интраокулярной линзы менее чувствителен к условиям дефокусировки по сравнению с бифокальной ИОЛ. Таким образом, пациенты 2-й группы имели большую глубину фокуса, чем пациенты 1-й группы (см. рис. 2).

В ходе исследования были также получены достаточно высокие показатели остроты

зрения вблизи. Так, у пациентов 1-й группы с имплантированными бифокальными ИОЛ средние показатели остроты зрения вблизи без коррекции в фотопических и мезопических условиях освещенности к 6-му месяцу после операции составили $0,61 \pm 0,08$. У пациентов 2-й группы, которым была имплантирована трифокальная ИОЛ, средние показатели зафиксированы на уровне $0,64 \pm 0,09$ и $0,62 \pm 0,07$ соответственно (табл. 4). Однако данные различия не являлись статистически значимыми ($p \geq 0,05$).

Таблица 4

Острота зрения	1-я группа (n=46) M-flex		2-я группа (n=49) RayOne Trifocal	
	Фотоп. усл.	Мезоп. усл.	Фотоп. усл.	Мезоп. усл.
При выписке	$0,52 \pm 0,08$	$0,5 \pm 0,08$	$0,55 \pm 0,09$	$0,54 \pm 0,09$
Через 1 месяц	$0,58 \pm 0,09$	$0,59 \pm 0,08$	$0,62 \pm 0,07$	$0,61 \pm 0,08$
Через 3 месяца	$0,59 \pm 0,07$	$0,57 \pm 0,07$	$0,63 \pm 0,08$	$0,61 \pm 0,07$
Через 6 месяцев	$0,61 \pm 0,08$	$0,61 \pm 0,08$	$0,64 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,07$

Примечание. Различия между показателями НКОЗ в 1- и 2-й группах статистически не достоверны ($p \geq 0,05$).

Данные по остроте зрения на средних расстояниях в анализируемых группах отличались. Так, к 6-му месяцу после операции были получены высокие показатели НКОЗ у пациентов 2-й группы (с имплантированными трифокальными ИОЛ) при разных уровнях освещенности: $0,62 \pm 0,08$ в фотопических условиях и $0,60 \pm 0,09$ в мезопических. У па-

циентов 1-й группы (с бифокальными ИОЛ) были зафиксированы статистически достоверно более низкие показатели некорригированной остроты зрения, проверенной на средних расстояниях ($p \leq 0,05$). Данный показатель составил $0,41 \pm 0,08$ в фотопических условиях освещения и $0,40 \pm 0,10$ – в мезопических (табл. 5).

Таблица 5

Острота зрения	1-я группа (n=46) M-flex		2-я группа (n=49) RayOne Trifocal	
	Фотоп. усл.	Мезоп. усл.	Фотоп. усл.	Мезоп. усл.
При выписке	$0,37 \pm 0,08^*$	$0,34 \pm 0,08^*$	$0,57 \pm 0,09$	$0,56 \pm 0,09$
Через 1 месяц	$0,39 \pm 0,09^*$	$0,37 \pm 0,08^*$	$0,60 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,08$
Через 3 месяца	$0,41 \pm 0,09^*$	$0,39 \pm 0,07^*$	$0,63 \pm 0,10$	$0,60 \pm 0,07$
Через 6 месяцев	$0,41 \pm 0,08^*$	$0,40 \pm 0,010^*$	$0,62 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,09$

* Различия между показателями НКОЗ в 1- и 2-й группах статистически достоверны ($p \leq 0,05$).

Результаты анкетирования пациентов при помощи опросника VFQ-14 выглядели следующим образом: в 1-й группе среднее значение составило $81,6 \pm 5,9$ ($71,6-92,3$) балла, а во 2-й группе – $98,4 \pm 1,2$ ($96,1-100$) балла, что значимо выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$).

Таким образом, наиболее высокие показатели субъективной удовлетворенности пациентов результатами хирургического лечения были зарегистрированы во 2-й группе, то есть у пациентов с имплантированными трифокальными ИОЛ. При этом пациенты отмечали больший комфорт с действиями, выполняемыми на близком и среднем расстояниях, такими как чтение инструкций к лекарствам, этикеток на продуктах, чтение книг и газет, использование мобильного телефона, шитье, спуск по лестнице, приготовление пищи, работа за экраном монитора и т.д.

Выводы

1. Установлено, что имплантация интраокулярной линзы RayOne Trifocal обладает высокой эффективностью коррекции зрения вблизи, на среднем расстоянии и вдаль. Так, некорригированная острота зрения вдаль к концу срока наблюдения (через 6 месяцев) составила $0,94 \pm 0,07$, что достоверно выше ($p \leq 0,05$), чем в группе с имплантированной бифокальной ИОЛ ($0,81 \pm 0,08$).

2. После имплантации трифокальной линзы RayOne Trifocal пациенты имели значительно ($p \leq 0,05$) более высокую по сравнению с бифокальной ИОЛ рефракционного типа M-flex НКОЗ на средних расстояниях при разных уровнях освещенности: $0,62 \pm 0,08$ против $0,41 \pm 0,08$ – в фотопических условиях и $0,60 \pm 0,09$ против $0,40 \pm 0,10$ – в мезопических соответственно.

3. По результатам проведения опроса пациентов 1-й группы по шкале VF-14 среднее значение составило $81,6 \pm 5,9$ ($71,6-92,3$) балла, а во 2-й группе оно было значимо ($p < 0,05$) выше – $98,4 \pm 1,2$ ($96,1-100$). Основными причинами неудовлетворения пациентов бифокаль-

ми линзами были недостаточная коррекция зрения на среднем расстоянии и связанные с этим неудобства в повседневной жизни.

Авторы не имеют финансовых или имущественных интересов в упомянутых материале и методах.

Сведения об авторах статьи:

Бикбов Мухаррам Мухтарамович – д.м.н., профессор, директор института ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. ORCID: 0000-0002-9476-8883.

Оренбуркина Ольга Ивановна – к.м.н., заведующий лабораторией хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. E-mail: linza7@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-6815-8208.

Бабушкин Александр Эдуардович – д.м.н., заведующий отделом научных исследований ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. E-mail: virologicdep@mail.ru.

Бикбулатова Айгуль Ахтямовна – д.м.н., врач-офтальмолог I микрохирургического отделения ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ». Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. E-mail: aygulbik@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Розанова, О.И. Результаты имплантации мультифокальных рефракционных интраокулярных линз у пациентов с пресбиопией и катарактой /О.И. Розанова, О.П. Мищенко, А.Г. Шуко // Практическая медицина. – 2012. – №1(4). – С. 295-298.
2. Zamora-de-la-Cruz D., Garzon M., Chavez-Mondragon E. Comparison of visual results and quality of vision after bilateral implantation of trifocal intraocular lenses versus bifocal intraocular lenses. Revista Mexicana de Oftalmologia. 2018;92: 62-69. doi:10.24875/rmoec.m18000004
3. Бойко, Э.В. Сравнение зрительной реабилитации с применением трифокальных и бифокальных интраокулярных линз (обзор литературы) / Э.В. Бойко, Д.А. Винницкий // Офтальмохирургия. – 2018. – №2. – С. 67-74. doi.org/10.25276/0235-4160-2018-2-67-74
4. Lawless M. [et al.]. Visual and refractive outcomes following implantation of a new trifocal intraocular lens. Eye Vis (Lond). – 2017. – №4. – С. 10. doi.org/10.1186/s40662-017-0076-8.
5. Коновалова, М.М. Анализ краткосрочных результатов имплантации новой моноблочной асферической дифракционной трифокальной интраокулярной линзы /М.М. Коновалова, К.Б.Першин, Н.Ф. Пашинова [и др.] // Офтальмология. – 2019. – №16 (1). – С. 19-25. doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-19-25
6. Бикбов, М.М. Применение новой трифокальной линзы в хирургии катаракты (обзор литературы) / М.М. Бикбов, О.И. Оренбуркина, А.Э. Бабушкин // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – №2. – С. 78-80.
7. Темиров, Н.Н. Зрительные функции и клиническая рефракция пациентов после имплантации различных типов мультифокальных интраокулярных линз /Н.Н. Темиров, Н.Э. Темиров // Офтальмология. – 2015. – №1. – С. 21-24. doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-37-42
8. Al-Khateeb G., Shajari M., Kohnen T. Intraindividual comparative analysis of the visual performance after cataract surgery with implantation of atrifocal and abifocal intraocular lens. Journal of Cataract & Refractive Surgery. – 2017. – 43(5). – С. 695-698. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.03.024
9. Оренбуркина, О.И. Сравнительный анализ имплантации двух- и трехфокусной ИОЛ при фактоэмульсификации с фемтолазер-ассистированным сопровождением / О.И. Оренбуркина // Офтальмология. – 2019. – №16(1S). – С. 68-73. doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-68-73
10. Sachdev G.S., Sachdev M. Optimizing outcomes with multifocal intraocular lenses. Indian J Ophthalmol. – 2017. – №65(12). – С. 1294-1300. doi: 10.4103/ijjo.IJO_1072_17
11. Carson D. [et al.] Optical bench performance of 3 trifocal intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. – 2016. – №42(9). – С. 1361-1367. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.06.036.
12. Бикбов, М.М. Фемтолазер-ассистированная хирургия врожденной катаракты у детей /М.М. Бикбов, И.С. Зайдуллин, Ю.К. Бурханов, Э.Л. Усубов // Офтальмохирургия. – 2015. – №2. – С. 12-15.
13. Паштаев, Н.П. Фемтосекундный лазер в хирургии катаракты / Н.П. Паштаев, И.В. Куликов // Офтальмохирургия. – 2016. – № 3 (3). – С. 74-79. doi.org/10.25276/0235-4160-2016-3-74-79
14. Юсеф, Ю.Н. Энергетическая нагрузка и состояние эндотелия роговицы при гибридной (фемтолазерной) и торсионной фактоэмульсификации / Ю.Н. Юсеф, Г.В. Воронин, С.Н. Юсеф, К.С. Аветисов [и др.] // Вестник офтальмологии. – 2020. – №136(1). – С. 42-48. doi.org/10.17116/oftalma202013601142
15. Бикбов, М.М. Фемтолазер-ассистированная хирургия катаракты / М.М. Бикбов, Ю.К. Бурханов, Э.Л. Усубов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – №6. – С. 116-119.
16. Martin-Reyes C., Llovet-Osuna F., Ortega-Usobiaga J. [et al.] Analysing dissatisfaction with a new diffractive trifocal IOL: Rayner RayOne. Available from: <https://www.esrcs.org/abstracts/details.asp?confid=28&sessid=1265&type=poster&paperid=33576>
17. Klementova M. Clinical refractive outcomes after binocular implantation of RayOne trifocal intraocular lens: three months' follow-up. Available from: <https://www.esrcs.org/abstracts/details.asp?confid=28&sessid=1265&type=poster&paperid=33568>

REFERENCES

1. Rozanova O.I., Mishchenko O.P., Shchuko A.G. Rezul'taty implantatsii mul'tifokal'nykh refraktsionnykh intraokulyarnykh linz u pacientov s presbiopiej i kataraktoj. Prakticheskaya medicina. 2012;1(4):295–298.
2. Zamora-de-la-Cruz D., Garzon M., Chavez-Mondragon E. Comparison of visual results and quality of vision after bilateral implantation of trifocal intraocular lenses versus bifocal intraocular lenses. Revista Mexicana de Oftalmologia. 2018;92: 62-69. doi:10.24875/rmoec.m18000004
3. Boiko E.V., Vinnitskiy D.A. Rehabilitation of patients after implantation of bifocal and trifocal intraocular lens. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018;(2):67-74. (In Russ.) doi.org/10.25276/0235-4160-2018-2-67-74
4. Lawless M. [et al.] Visual and refractive outcomes following implantation of a new trifocal intraocular lens. Eye Vis (Lond)2017;4: 10. doi.org/10.1186/s40662-017-0076-8
5. Pershin K.B., Pashinova N.F., Konovalova M.M., Tsygankov A.Y., Konovalov M.E., Temirov N.E. Short Term Analysis of New Single-Piece Aspheric Diffractive Trifocal Intraocular Lens Implantation. Ophthalmology in Russia.2019;16 (1):19-25. (In Russ.) doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-19-25
6. Bikbov M.M., Orenburkina O.I., Babushkin A.E. Primenenie novoj trifokal'noj linzy v hirurgii katarakty (obzor literatury). Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii. 2018;2:78-80 (In Russ.).

7. Temirov N.N., Temirov N.E. Visual acuity and clinical refraction following implantation of various multifocal intraocular lenses. *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(2):37-42. (In Russ.) doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-37-42
8. Al-Khateeb G., Shajari M., Kohnen T. Intraindividual comparative analysis of the visual performance after cataract surgery with implantation of atrifocal and abifocal intraocular lens. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2017;43(5): 695–698.DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.03.024
9. Orenburkina O.I. Comparative Analysis of Double and Trifocal IOL Implantation in Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1S):68-73. (In Russ.) doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1S-68-73
10. Sachdev G.S., Sachdev M. Optimizing outcomes with multifocal intraocular lenses. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(12): 1294-1300.doi: 10.4103/ijo.IJO_1072_17
11. Carson D. [et al.] Optical bench performance of 3 trifocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(9):1361–1367.doi: 10.1016/j.jcrs.2016.06.036.
12. Bikbov M.M., Zaydullin I.S., Burkhanov Y.K., Usubov E.L. Femto-laser-assisted surgery of congenital cataract in children. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2015;(2):12-15. (In Russ.)
13. Pashtaev N.P., Kulikov I.V. Femtosecond laser in cataract surgery. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2016;(3):74-79. (In Russ.) doi.org/10.25276/0235-4160-2016-3-74-79
14. Yusef Yu.N., Voronin G.V., Yusef S.N., Avetisov K.S. [i dr.] E`nergeticheskaya nagruzka i sostoyanie e`ndoteliya rogovicy pri gibridnoy (femtolazernoy) i torsionnoy fakoe`mul`sifikacii. *Vestnik oftal`mologii*. 2020;136(1):42-48 (InRuss.) doi.org/10.17116/oftalma202013601142
15. Bikbov M.M., BurhanovYu.K., Usubov E.L. Femtolazer-assistirovannaya hirurgiya katarakty. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2014;6:116-119.
16. Martin-Reyes C., Llovet-Osuna F., Ortega-Usobiaga J. [et al.] Analysing dissatisfaction with a new diffractive trifocal IOL: Rayner RayOne. Available from: <https://www.esrcs.org/abstracts/details.asp?confid=28&sessid=1265&type=poster&paperid=33576>
17. KlementovaM. Clinical refractive outcomes after binocular implantation of RayOne trifocal intraocular lens: three months' follow-up. Available from:<https://www.esrcs.org/abstracts/details.asp?confid=28&sessid=1265&type=poster&paperid=33568>

УДК 616.31-002-02
© Коллектив авторов, 2020

А.А. Копытов¹, А.А. Оганесян¹, Т.Н. Юшманова²,
Н.В. Скрипова², Д.М. Яковенко¹, Е.А. Поливаная²

ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ПАРОДОНТИТА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

¹ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный
исследовательский университет», г. Белгород

²ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Архангельск

Целью исследования является выявление корреляции между тяжестью пародонтита и гликемическим статусом больных сахарным диабетом. Выборку составляют стоматологические больные, страдающие сахарным диабетом 2-го типа, обратившиеся за стоматологической помощью в городах Белгороде и Архангельске. Больным проведена оценка гигиенического состояния с помощью индекса ИГР-У; при помощи разновеликого пуговчатого зонда рассчитана глубина пародонтальных карманов; определена экссудация десневой жидкости. В процессе оценки гигиенического индекса не выявлено аргументов, свидетельствующих о целесообразности раздельного изучения клиники больных сахарным диабетом (СД), проживающих в городах Белгороде и Архангельске, что послужило причиной формирования единой группы. В группе больных НbA1 с гликемией 6–7%, при хорошей гигиене полости рта количество десневой жидкости соответствовало определению «пародонт, в котором возможны доклинические изменения». У больных с плохой гигиеной полости рта превышение экссудации достигало 12–19%. Среди больных, отличающихся величиной гликированного гемоглобина НbA1 с ≥8%, в условиях хорошей и плохой гигиены экссудация десневой жидкости увеличилась до 47-63% и до 61-85% соответственно. Оценка экссудации десневой жидкости показала большую зависимость тяжести пародонтита от гликемического статуса больных, чем от гигиенического состояния полости рта.

Ключевые слова: пародонтит, сахарный диабет, гигиена, разновеликий пародонтальный зонд, десневая жидкость.

А.А. Kopytov, A.A. Oganesyanyan, T.N. Yushmanova,
N.V. Skripova, D.M. Yakovenko, E.A. Polivanaya
**ASSESSMENT OF PERIODONTITIS SEVERITY
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES**

The aim of the study is to identify a correlation between the severity of periodontitis and the glycemic status of diabetic patients. The sample consists of dental patients with type 2 diabetes who have applied for dental care in Belgorod and Arkhangelsk. The patients were evaluated for their hygienic condition using the GAME-Y index; the depth of periodontal pockets was calculated using a different-sized button probe; the gingival fluid exudation was determined. In the process of evaluating the hygiene index, there were no arguments indicating the feasibility of separate study of the clinic of patients with DM2 living in Belgorod and Arkhangelsk, which caused the formation of a single population. In the group of patients with HbA1c 6%-7%, with good oral hygiene, the amount of gingival fluid corresponded to the values «periodontal, in which preclinical changes are possible». In patients with poor hygiene, excess exudation reached 12-19%. Among patients with HbA1c ≥8%, in conditions of good and poor hygiene, gingival fluid exudation increased up to 47-63%, and 61-85%, respectively. Assessment of gingival fluid exudation showed a greater dependence of the severity of periodontitis on the glycemic status than on the hygienic state of the oral cavity.

Key words: periodontitis, diabetes, hygiene, periodontal probe of different sizes, gingival fluid.

Под сахарным диабетом понимают метаболические нарушения, объединяемые хронической гипергликемией, искажающие углеводный, белковый и жировой обмен, приводящие к нарушениям фильтрации биологических жидкостей, в том числе за счёт ангиопатий. При высокой распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2) отмечается прирост заболеваемости во многих территориальных единицах России [1,2]. По этой причине интерес вызывает проведение по единой схеме оценки нарушений стоматологического здоровья у лиц с диабетом, проживающих в несхожих географических регионах. Ангиопатии являются патогенетическими проявлениями, свойственными пародонтиту и сахарному диабету. Ряд исследователей отмечают наличие «порочного круга», заключающегося во взаимном влиянии характера протекания диабета и пародонтита, на этом основании был сделан вывод, что лечение воспалительно-дистрофических заболеваний пародонта облегчает страдания больных сахарным диабетом [3,4]. Диагностика проявлений пародонтита у больных сахарным диабетом и выявление взаимной зависимости тяжести течения диабета и пародонтита является актуальной. Наличие у больного СД2 осложняет течение хронического пародонтита. Хроническим пародонтитом страдает практически всё взрослое население, а признаки заболевания пародонта встречаются у детей в возрасте 6-8 лет, что определяет социальную значимость данного заболевания [5].

Цель исследования – выявление корреляции между тяжестью пародонтита и гликемическим статусом больных сахарным диабетом, проживающих в различных географических регионах России.

Материал и методы

При проведении открытого контролируемого исследования методом простого наблюдения мы оценивали варианты течения пародонтита в различных географических регионах России. В рамках исследования диагностика и оказание стоматологической помощи проводились в Межрегиональном центре стоматологических инноваций ФГАОУ

ВО НИУ «БелГУ» (г. Белгород) и в Консультивно-диагностической поликлинике ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) МЗ РФ. Был рассчитан минимальный объём выборки, обусловливающий получение достоверных результатов. В исследовании приняли участие 358 человек. Из которых 177 человек родились и проживают в г. Белгород, а 181 человек являются коренными жителями г. Архангельска. За помощью обратились больные в возрасте 28-65 лет, (средний возраст $44,09 \pm 1,62$ года) с диагнозом СД2, выявленным не позднее трёх лет назад (по критериям, рекомендованным ВОЗ) [6], среди больных 188 мужчин и 170 женщин (52,5% и 47,5% соответственно). Отсутствие достоверных отличий показателей гигиенического индекса больных, проживающих на севере и юге страны, обусловило формирование единой выборки. Всем больным диагноз СД2 устанавливался эндокринологами в лечебно-профилактических учреждениях городов Белгорода и Архангельска.

Критерии включения больных в выборочную совокупность: сахар крови натощак ≥ 126 мг/дл (7 ммоль/л); простпрандиальная гликемия ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л); наличие более 20 зубов с обязательным присутствием двух антагонизирующих моляров и премоляров на одной из сторон; отрицание курения табака, приёма наркотических и токсических средств, злоупотребления алкоголем и жевательной резинкой.

Критерии исключения: наличие у пациентов иной хронической патологии, обуславливающей системный приём лекарственных средств, не связанных с СД2; беременные и кормящие грудью женщины; пациенты, нуждающиеся в эндодонтическом лечении, отмечающие повышенную стираемость зубов и патологию височно-нижнечелюстного сустава.

Больных с уровнем гликированного гемоглобина разделили на три группы. В первую группу вошли 114 (31,5%) больных с уровнем гликированного гемоглобина HbA1c 6-7%, во вторую – 117 (32,7%) больных с HbA1c 7-8%, третью группу составили 127 (35,5%) больных при показателях HbA1c $\geq 8\%$ (табл. 1).

Распределение больных по группам в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Таблица 1

Жители г. Белгорода (чел.)			Жители г. Архангельска (чел.)		
HbA1c 6%-7%	HbA1c 7-8%	HbA1c 8%	HbA1c 6%-7%	HbA1c 7-8%	HbA1c 8%
57	57	67	57	60	60

На первичном приёме всем больным проводили пародонтологическую диагностику, включающую оценку гигиенического состояния полости рта, определяемую индексом ИГР-У. Оценка глубины зубодесневых борозд

(пародонтальных карманов) рассчитывали, применяя разновеликий пародонтальный пуговчатый зонд. Расчёт глубины пародонтального кармана L проводили по формуле: $L = l_2 + d_2 \times (l_2 - l_1) / (d_1 - d_2)$, где L – глубина па-

родонтального кармана; d_1 – диаметр шарика на вершине первой рабочей части, равный 0,5 мм; d_2 – диаметр шарика на вершине второй рабочей части с меньшим диаметром, равным 0,3 мм; l_1 – глубина зондирования шариком диаметром d_1 ; l_2 – глубина зондирования шариком диаметром d_2 [7]. Реакцию пародонта на изменения клинко-функционального состояния рассчитывали по количеству экссудации десневой жидкости в области антагонизирующих моляров [8]. При оценке отклика пародонта верхних моляров полученные данные соотносили с площадью, равной $0,944 \pm 0,08 \text{ см}^2$. Это усреднённое значение площади пропитывания десневой жидкостью полосок фильтровальной бумаги, полученное в области зубов 1.6, 1.7, 2.6, 2.7, в пародонте которых возможны доклинические изменения. В процессе оценки статуса нижнечелюстных

моляров применялся тот же подход, референтной величиной принята величина $0,707 \pm 0,08 \text{ см}^2$. Статистическая обработка полученных результатов выполнена с применением программы STATISTICA 6.

Результаты

В первой группе больных хороший уровень гигиены полости рта выявлен у 24,6% больных, удовлетворительный – у 67,5%, плохой – у 7,9% при среднем гигиеническом индексе группы, равном $1,75 \pm 0,073$ (табл. 2).

Различия в оценке гигиенического статуса полости рта между жителями городов Белгорода и Архангельска недостоверны ($p > 0,05$).

Во второй группе хорошую гигиену полости рта продемонстрировали 30,0% больных, удовлетворительную – 63,2%, плохую – 6,8%. Средний гигиенический уровень во второй группе соответствует $1,63 \pm 0,061$ (табл. 3).

Таблица 2

Гигиенический статус полости рта у больных первой группы (n=114)					
Хороший		Удовлетворительный		Плохой	
жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска	жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска	жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска
4	5	38	39	14	14

Таблица 3

Гигиенический статус полости рта у больных второй группы (n=117)					
Хороший		Удовлетворительный		Плохой	
жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска	жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска	жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска
16	16	38	39	4	4

Различия гигиенического статуса полости рта между жителями городов Белгорода и Архангельска недостоверны ($p > 0,05$).

В третьей группе хороший уровень гигиены диагностирован у 14,2% больных, удовлетворительный – у 81,9%, плохой – у 3,9% больных. Средний индекс гигиены в этой группе равен $1,71 \pm 0,054$ (табл. 4).

Различия гигиенического статуса полости рта между жителями городов Белгорода и Архангельска недостоверны ($p > 0,05$).

Недостоверные отличия в гигиеническом статусе полости рта жителей городов Белгорода и Архангельска позволили больных СД2, обратившихся за пародонтологической помощью, считать одной совокупностью.

Таблица 4

Гигиенический статус полости рта у больных третьей группы (n=127)					
Хороший		Удовлетворительный		Плохой	
жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска	жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска	жители (чел.) г. Белгорода	жители (чел.) г. Архангельска
9	9	51	53	3	2

Среди больных с сахарным диабетом внутри групп с разным уровнем гликированного гемоглобина не выявлено достоверных различий глубины зубодесневых борозд (пародонтальных карманов), зависящих от уровня гигиены полости рта. В первой группе средняя расчётная глубина равна $3,16 \pm 0,091$ мм, во второй – $3,48 \pm 0,085$, в третьей – $4,11 \pm 0,104$. Была установлена достоверная разница в расчётной глубине зубодесневых борозд (пародонтальных карманов) между группами с уровнем гликированного гемоглобина HbA1c 6-7% и HbA1c $\geq 8\%$.

В группе больных HbA1c 6-7% экссудация десневой жидкости у лиц с хорошим гигиеническим статусом находилась на уровне, соответствующем «пародонту, в котором возможны доклинические изменения». Среди лиц с удовлетворительным гигиеническим статусом выявлено превышение референтных величин на 7-9%. У больных с плохим уровнем гигиены превышение нормы составило 12-19%.

В группе больных с 7-8% уровнем гликированного гемоглобина и с хорошей гигиеной количество десневой жидкости превыша-

ло показатели, характерные для «пародонта, в котором возможны доклинические изменения» на 20-27%, у больных с удовлетворительной и плохой гигиеной экссудация увеличена на 24-38% и 35-51% соответственно.

В третьей группе больных (HbA1c $\geq 8\%$), поддерживающих хорошую гигиену полости рта, экссудация десневой жидкости превышает референтные значения на 47-63%, у больных с удовлетворительным гигиеническим статусом превышение достигает 53-78%. При плохой гигиене объём фильтрующейся десневой жидкости повышается до 61-85%.

Обсуждение

Необходимость уточнения тяжести общесоматической патологии при прогнозировании терапии и реабилитации больных пародонтитом общеизвестна. В статье приведены данные, демонстрирующие, как тяжесть течения пародонтита, зависит от качества выполнения гигиенических процедур в группах больных с различным уровнем гликированного гемоглобина. Одной из задач исследования была оценка отличий в клинике пародонтита у лиц, проживающих на юге и севере страны. На наш взгляд, отсутствие достоверной разницы значений гигиенического индекса между группами больных, проживающих на юге и севере страны, обусловлено, во-первых, единым урбанизированным информационно-коммуникативным режимом, свойственным областным центрам, такими как города Белгород и Архангельск, во-вторых, более значимым влиянием СД2.

На основании зондирования и экссудации десневой жидкости диагноз пародонтит установлен в 93,3% случаев (334 больных). Надо полагать, что проведение рентгенологического обследования выявит характерное для пародонтита нарушение целостности кортикальной пластинки в области исследуемых моляров в 100% случаев. Этот факт подтверждается отсутствием среди участвующих в исследовании лиц с уровнем экссудацией десневой жидкости, соответствующим интактному пародонту.

Все участники исследования в качестве гигиенических мероприятий отмечали чистку зубов один-два раза в день. При этом в некоторых случаях в группах с единым уровнем гликированного гемоглобина у больных, чистивших зубы дважды в день, гигиенический статус был ниже, чем у больных, реализовавших гигиенические мероприятия один раз в день. Эта тенденция была особенно заметна при сравнении уровня гигиены среди мужчин и женщин.

Исследование показало достоверное увеличение средней глубины зубодесневых борозд (пародонтальных карманов), связанное с уровнем гликированного гемоглобина. Так, приняв полученную в группе HbA1c 6-7%, глубину за 100%, в группе HbA1c 7-8% расчётная глубина увеличилась на 10,1%, в группе HbA1c $\geq 8\%$ на 30%.

Утрата связочного аппарата, определяемая расчётом глубины зубодесневых борозд (пародонтальных карманов), при отсутствии рентгенологического исследования является основным диагностическим критерием, характеризующим тяжесть пародонтита. Также значимым критерием оценки повреждения пародонта является оценка фильтрации десневой жидкости. При этом важно дифференцировать прирост фильтрации десневой жидкости, определяемый инфекционной составляющей, от прироста фильтрации, индуцируемого сдвигами гомеостаза вследствие хронической гипергликемии. Исследования выявили увеличение количества десневой жидкости, связанное с увеличением уровня гликированного гемоглобина у больных при одинаковом уровне гигиены полости рта.

В группе HbA1c 6-7% при хорошей гигиене количество десневой жидкости соответствовало уровню, полученному в области зубов, в пародонте которых возможны доклинические изменения, при удовлетворительной и плохой гигиене наблюдалось превышение на 7-9% и 12-19% соответственно.

В группе HbA1c 7-8% увеличение экссудации десневой жидкости достигало 20-27%, 24-38%, 35-51% при хорошем, удовлетворительном и плохом гигиеническом состоянии соответственно.

В группе HbA1c $\geq 8\%$ в заданном гигиеническом диапазоне выявлена наибольшая экссудация с превышением референтных значений на 47-63%, 53-78% и 61-85%.

Выводы

Гигиена полости рта больных с СД2 с различным уровнем гликированного гемоглобина, проживающих в областных центрах севера и юга, не имеет существенных отличий, что определяется единым урбанизированным информационно-коммуникативным режимом.

Расчёт глубины зубодесневых борозд (пародонтальных карманов) не является достоверным способом диагностики состояния пародонта у лиц с СД2. Вне зависимости от расчётной глубины у всех больных повышение экссудации десневой жидкости достигало пределов, свойственных пародонту, в котором возможны доклинические изменения.

Повышение экссудации десневой жидкости имеет достоверную корреляцию с уровнем гликированного гемоглобина, что свидетельствует о большей патогенетической значимости в развитии пародонтита метаболических нарушений в сравнении с повреждением пародонтальных тканей, обусловленным недостаточной гигиеной полости рта.

Сведения об авторах статьи:

Копытов Александр Александрович – д.м.н., профессор кафедры стоматологии общей практики медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, корпус 17. E-mail: kopytov@bsu.edu.ru.

Оганесян Арман Аршакович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой стоматологии общей практики медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, корпус 17. E-mail: oganesyan@bsu.edu.ru.

Юшманова Татьяна Николаевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163000, г. Архангельск, проспект Троицкий, 51. E-mail: yushmanovata@yandex.ru.

Скрипова Наталья Владимировна – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163000, г. Архангельск, проспект Троицкий, 5.

Яковенко Денис Михайлович – ординатор кафедры стоматологии общей практики медицинского института ФГАОУ ВО НИУ БелГУ. Адрес: 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, корпус 17. E-mail: 1209952@bsu.edu.ru.

Поливаная Елена Альбертовна – к.м.н., доцент кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России. Адрес: 163000, г. Архангельск, проспект Троицкий, дом 51. E-mail: poliana.doc@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российский статистический ежегодник 2018: Стат.сб. Росстат. Р76. М.: Федеральная служба государственной статистики. – 2018. – 694 с.
2. Харсиева, Л.А. Распространение болезни сахарного диабета 2 степени по Республике Ингушетия / Л.А. Харсиева, А.М. Плиева // Научный электронный журнал Меридиан. – 2020. – № 6 (40). – С. 69-71.
3. Taylor J.J., Preshaw P.M., Lalla E., A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes, J. Clin. Periodontol. 2013;40:113–134.
4. Романенко, И.Г. Фотодинамическая терапия в лечении заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом / И.Г. Романенко, Д.С. Петров, И.А. Демьяненко // Таврический медико-биологический вестник. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 200-207.
5. Копытов А.А. Роль окклюзионных и гидродинамических факторов в генезе воспалительных процессов околозубных тканей и методы их компенсации: дис. ... д-ра мед. наук. – Белгород, 2018. – 331 с.
6. Всемирная организация здравоохранения, Департамент надзора за неинфекционными заболеваниями. Определение и диагностика сахарного диабета и промежуточных гипергликемий / под ред. С.И. Исмаилова. – Москва. – 2006. – С.1.
7. Копытов А.А. Способ определения глубины пародонтального кармана Патент на изобретение RU 2568367 C1, 20.11.2015. Заявка № 2014141797/14 от 16.10.2014.
8. Копытов А.А., Ряховский А.Н., Цимбалистов А.В., Копытов А.А. Способ определения состояний пародонта. Патент на изобретение RU 2435505 C1, 10.12.2011. Заявка № 2010108964/15 от 10.03.2010.

REFERENCES

1. Russian statistical Yearbook 2018: Stat. sat. Rosstat. R76. Moscow, 2018. - 694 p.
2. Harsieva L.A. Rasprostranenie bolezni saharnogo diabeta 2 stepeni po respublike Ingushetiya / L.A. Harsieva, A.M. Plieva // Nauchnyj elektronnyj zhurnal Meridian. - 2020. - № 6 (40). - S. 69-71. (In Russ)
3. Taylor J.J., Preshaw P.M., Lalla E., A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes, J. Clin. Periodontol. 2013;40:113–134.
4. Romanenko I.G. Fotodinamicheskaya terapiya v lechenii zaboolevanij parodonta u bol'nyh saharным diabetom / I.G. Romanenko, D.S. Petrov, I.A. Dem'yanenko // Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik. - 2018. - T. 21., № 3. - S. 200-207. (In Russ)
5. Kopytov A.A. Rol' okklyuzionnyh i gidrodinamicheskikh faktorov v geneze vospalitel'nyh processov okolozubnyh tkanej i metody ih kompensacii: dis. ... d-ra med. nauk - Belgorod, 2018. – 331 s. (In Russ)
6. The world health organization, Department of supervision of non-communicable diseases. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Edited by Prof. S. I. Ismailov. 2006. P. 1.
7. Kopytov A.A. Sposob opredeleniya glubiny parodontal'nogo karmana Patent na izobretenie RU 2568367 C1, 20.11.2015. Zayavka № 2014141797/14 от 16.10.2014. (In Russ)
8. Kopytov A.A., Ryahovskij A.N., Cimbalistov A.V., Kopytov A.A. Sposob opredeleniya sostoyanij parodonta. Patent na izobretenie RU 2435505 C1, 10.12.2011. Zayavka № 2010108964/15 от 10.03.2010. (In Russ)

УДК 616.853 – 053.2:615.03

© Р.М. Шаймарданова, Р.Г. Гамирова, Е.А. Горобец, 2020

Р.М. Шаймарданова¹, Р.Г. Гамирова^{1,2,3}, Е.А. Горобец³

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Казань

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

Цель: оценить влияние противоэпилептической терапии на центральную нервную систему (ЦНС) у детей и взрослых.

Материал и методы. Проанализировано лечение 428 пациентов с эпилепсией, 301 (70,3%) до 18 лет, 127 (29,7%) старше 18 лет, 195 (45,6%) – мужского, 233 (54,4%) – женского пола.

Результаты. Зафиксировано 359 нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у 223 (52,1%) пациентов. Из них НЛР были зарегистрированы у 86 (38,6%) мужчин и у 137 (61,4%) женщин, причем 100 из 359 (28%) НЛР касались влияния на ЦНС. Наиболее значимыми среди них оказались сонливость, головокружение, когнитивно-поведенческие нарушения и диплопия. НЛР, связанные с поражением ЦНС, наиболее часто выявлялись при приеме карбамазепина и окскарбазепина в 45% и 44% случаев, при использовании ламотриджина и топирамата в 33 и 28% случаев соответственно. Реже негативное влияние на ЦНС вызывали вальпроаты (19%) и леветирацетам (18%).

Выводы. В 1/3 случаев НЛР при применении противосудорожных средств связаны с влиянием на ЦНС, причем наибольшее число НЛР связано с карбамазепином, наименьшее – с использованием леветирацетама.

Ключевые слова: эпилепсия, противосудорожные средства, побочные эффекты, нежелательные лекарственные реакции, центральная нервная система, когнитивные нарушения.

R.M. Shaimardanova, R.G. Gamirova, E.A. Gorobets
**COMPARATIVE ANALYSIS OF ANTI-EPILEPTIC DRUGS EFFECT
ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Aim: to evaluate the effect of antiepileptics on the central nervous system (CNS) in children and adults.

Material and methods. The treatment of 428 patients with epilepsy, 301 (70.3%) under 18 years old, 127 (29.7%) over 18 years old, 195 – males (45.6%), 233 (54.4%) – females was analyzed.

Results. 359 adverse drug reactions (ADRs) were recorded in 223 patients (52.1%). ADRs were registered in 86/223 (38.6%) men and in 37/223 (61.4%) women, and 100/359 (28%) ADRs concerned the effect on CNS. The most significant among them were drowsiness, dizziness, cognitive-behavioral impairment, diplopia. ADR associated with CNS damage was most often detected with carbamazepine and oxcarbazepine (45 and 44%), lamotrigine and topiramate (33 and 28% of cases, respectively). Valproate (19%) and levetiracetam (18%) also effected on the CNS.

Conclusions. In 1/3 of cases, antiepileptic ADRs are associated with the CNS effect, often due to the use of carbamazepine, the least - with levetiracetam.

Key words: epilepsy, antiepileptic drugs, side effects, adverse drug reactions, central nervous system, cognitive impairment.

Фармакоэпидемиология как наука имеет собственные методологические подходы к изучению сравнительной эффективности и безопасности лекарственных средств [1]. К основным задачам исследований в области фармакоэпидемиологии относятся: а) внесение уточнений в уже имеющиеся данные, связанные с эффективностью и безопасностью лекарственных средств, которые были получены в результате рандомизированных клинических исследований при их использовании в реальной клинической практике (включая редкие и отсроченные реакции), б) выявление новых эффектов лекарственного средства (как положительных, так и отрицательных). Несмотря на то, что рандомизированные клинические испытания (РКИ) продолжают оставаться золотым стандартом в изучении эффективности и безопасности лекарственных средств, они не могут отражать полную информацию о применении препарата в реальной практике. Эти испытания имеют ограничения, поскольку используются слишком узкие критерии выборки с точки зрения возраста, пола, сопутствующих заболеваний и дополнительных назначений лекарственных средств [2]. Безопасность лекарственных средств представляет собой одно из основных требований в современной фармакотерапии, причем необходимо учитывать, что в дорегистрационных клинических исследованиях изучение безопасности ограничено (в большинстве случаев за счет небольшой выборки и непродолжительного периода наблюдения). Это обуславливает необходимость продолжать мониторинг безопасности и переносимости препарата и после его выхода в медицинскую практику.

При выборе подходящего противосудорожного средства (ПЭС) врач должен принимать во внимание несколько факторов, включая возраст пациента, форму эпилепсии, тяжесть приступов, вероятную эффективность и переносимость препарата. Эти решения обычно основываются на результатах РКИ, но необходимо иметь в виду, что большинство их предназначены для получения лицензии на продажу препарата, но хотя они действительно предоставляют доказательства эффективности ПЭС, эти результаты не всегда могут быть непосредственно применены в реальной практике [3]. Таким образом, исследование сравнительной эффективности и безопасности ПЭС, особенно при долгосрочных исходах, остаются актуальными. И наиболее эффективным способом получения достоверной оценки общей реальной эффективности и безопасности терапии противосудорожными средствами являются фармакоэпидемиологические исследования. В литературе достаточно часто сообщается о возможном влиянии ПЭС на соматическое здоровье пациентов (гепатобилиарную систему, обмен веществ, развитие аллергических реакций и т.д.) [4–8]. Актуальным представляется выявление частоты нежелательных лекарственных реакций (НЛР) на прием ПЭС со стороны центральной нервной системы (ЦНС), включая изменения когнитивно-поведенческого характера.

Материал и методы

В ходе исследования осуществлен ретроспективный анализ частоты и типа НЛР, зафиксированных в картах учета пациентов в кабинете по диагностике и лечению эпилепсии и пароксизмальных состояний у 428 пациентов,

состоявших на учете у эпилептолога в 2019-2020 гг. Критериями включения в исследование являются: а) наличие у пациентов установленного диагноза «Идиопатические генерализованные эпилепсии», «Структурные фокальные эпилепсии», «Фокальные эпилепсии неуточненной этиологии» согласно Международной классификации эпилепсии и эпилептических синдромов (2017) [9]; б) монотерапия различными противозепилептическими средствами. Сравнительная оценка с расчетом отношения рисков (ОР) и его доверительного интервала (ДИ) для неблагоприятных исходов осуществлялась с помощью программы Revman 5.3. В качестве показателя безопасности ПЭС использовали неблагоприятный исход – число пациентов с наличием НЛР. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Был проведен анализ НЛР, зарегистрированных врачами в медицинской документа-

ции при монотерапии различными ПЭС у 428 пациентов с идиопатическими генерализованными и фокальными формами эпилепсии. Из них 118 имели идиопатическую генерализованную эпилепсию (ИГЭ) (из группы ИГЭ до 18 лет исключена одна женщина в связи с тем, что она получала политерапию) и 310 пациентов – фокальные формы эпилепсии. Из них 301 (70,3%) пациент – до 18 лет (дети и подростки); 127 (29,7%) – взрослые; гендерное распределение: мужского пола 195 (45,6%) и женского – 233 (54,4%).

В общей сложности выявлено 359 нежелательных лекарственных реакций у 223 (52,1%) пациентов, предъявлявших жалобы на наличие побочных эффектов. Из них НЛР были зарегистрированы у 86 (38,6%) мужчин и у 137 (61,4%) женщин. Средняя частота НЛР на человека составила 1,6 (табл. 1). У женщин частота НЛР составила 1,7 на человека, у мужчин – 1,4 ($p=0.009$).

Таблица 1

Частота нежелательных лекарственных реакций при монотерапии эпилепсии различными противозепилептическими средствами

НЛР	ВК N=184	КБЗ N=68	ТПТ N=67	ЛЕВ N=54	ОКБЗ N=39	ЛТ N=13	ЭСМ N=3	Все ПЭС N=428	
Число пациентов с НЛР (%)	111 (60%)	43 (63%)	29 (43%)	15 (28%)	18 (46%)	6 (46%)	1 (33%)	М 86 (39%)	Ж 137 (61%)
Общее число НЛР на ПЭС	1862	76	46	17	27	6	1	всего 223 (52%)	
								М 121	Ж 238
Кол-во НЛР на 1 человека	1,7	1,8	1,6	1,1	1,5	1	1	всего 359	
								М 1,4	Ж 1,7
								1,6	

Примечание. НЛР – нежелательные лекарственные реакции; ВК – вальпроевая кислота; КБЗ – карбамазепин; ТПТ – топирамат; ЛЕВ – леветирацетам; ОКБЗ – окскарбазепин; ЛТ – ламотриджин; ЭСМ – этосуксимид.

При анализе побочных эффектов с учетом классификации ВОЗ (ВОЗ, 2000, <https://www.who.int/topics/classification/ru/>), когда принимают во внимание поражение определенной системы органов на фоне приема лекарственных средств, наиболее часто НЛР в нашем исследовании были связаны с поражением нервной системы – из 359 нежелательных лекарственных реакций, зафиксированных при применении всех ПЭС, их было отмечено 100 (28%). С поражением желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы было связано 21% (75 из 359) НЛР, с нарушением обмена веществ – 20% (72 из 359) побочных эффектов. Доля побочных эффектов, связанных с поражением системы крови, составила 13% (45 из 359 НЛР), с нарушением мочевыводящей системы – 1,9% (7 из 359). НЛР, связанные с поражением других систем, встречались в 17% случаев (см. рисунок).

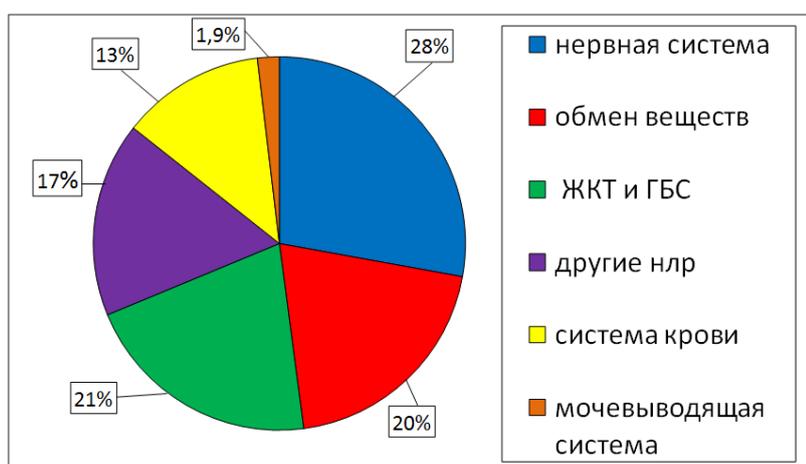


Рис. Доля нежелательных лекарственных реакций в зависимости от поражения определенной системы органов при монотерапии различными ПЭС, % (n=359). Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГБС – гепатобилиарная система; ПЭС – противозепилептические средства.

Таблица 2

Влияние различных противоэпилептических средств на ЦНС							
	ВК (N=186)	КБЗ (N=76)	ТПТ (N=46)	ЛЕВ (N=17)	ОКБЗ (N=27)	ЛТ (N=6)	ЭСМ (N=1)
Поражение нервной системы							
Тремор в руках	8(4,3%)	-	-	-	-	-	-
Сонливость	15(8,1%)	8(10,5%)	2(4,3%)	-	1(3,7%)	2(33,3%)	-
Поведенческие нарушения	1(0,5%)	-	-	-	-	-	-
Головокружение	2(1,1%)	9(11,8%)	-	-	3(28,8%)	-	-
Повышенная возбудимость	1(0,5%)	-	-	-	-	-	-
Раздражительность	1(0,5%)	-	-	-	-	-	-
Агрессивность	-	-	5(10,9%)	-	-	-	-
Ухудшение памяти	5(2,7%)	-	2(4,3%)	-	-	-	-
Снижение концентрации внимания	3(1,6%)	-	-	-	-	-	-
Нарушение координации	-	3(3,9%)	-	-	2(7,4%)	-	-
Повышенная утомляемость	-	2(2,6%)	-	-	-	-	-
Двоение в глазах	-	7(9,2%)	-	-	2(7,4%)	-	-
Головная боль	-	2(2,6%)	-	-	1(3,7%)	-	-
Заторможенность	-	3(3,9%)	1(2,2%)	1(5,9%)	1(3,7%)	-	-
Слабость	-	-	1(2,2%)	-	-	-	-
Галлюцинации	-	-	1(2,2%)	-	-	-	-
Парестезии	-	-	1(2,2%)	-	-	-	-
Гипотимия	-	-	-	2(11,8%)	2(7,4%)	-	-
Всего НЛР (n)	36 (19,4%)	34 (44,7%)	13 (28,3%)	3 (17,6%)	12 (44,4%)	2 (33,3%)	-

Примечание. ВК – вальпроевая кислота, КБЗ – карбамазепин, ТПТ – топирамат, ОКБЗ – окскарбазепин, ЛТ – ламотриджин, ЭСМ – этосуксимид.

Среди поражений ЦНС (табл. 2) наиболее значимыми были:

1) сонливость – при приеме ламотриджина 2/6 (33,3%), карбамазепина 8/76 (10,5%), вальпроевой кислоты 15/186 (8,1%), топирамата 2/46 (4,3%), окскарбазепина 1/27 (3,7%);

2) головокружение – при приеме вальпроевой кислоты 2/186 (1,1%), карбамазепина 9/76 (11,8%), окскарбазепина 3/27 (28,8%);

3) когнитивно-поведенческие нарушения: ухудшение памяти – при приеме вальпроевой кислоты 5/186 (2,7%), топирамата – 2/46 (4,3%), снижение концентрации внимания – при приеме вальпроевой кислоты 3/186

(1,6%), заторможенность – при приеме карбамазепина 3/76 (3,9%), топирамата 1/46 (2,2%), левитирацетама 1/17 (5,9%), окскарбазепина 1/27 (3,7%), повышенная утомляемость – при приеме карбамазепина 2/76 (2,6%), агрессивность – при приеме топирамата 5/46 (10,9%), гипотимия – при приеме левитирацетама 2/17 (11,8%), окскарбазепина 2/27 (7,4%) повышенная возбудимость, раздражительность и поведенческие нарушения – при приеме вальпроевой кислоты по 1/186 (0,5%);

4) двоение в глазах – при приеме карбамазепина 7/76 (9,2%); окскарбазепина 2/27 (7,4%).

Таблица 3

Сравнительный анализ безопасности монотерапии различными ПЭС в отношении поражения центральной нервной системы			
Сравниваемые ПЭС	(n/N)	Показатель ОР, ДИ	p
Вальпроаты и карбамазепин	36(19,4%)/186 34(44,7%)/76	2,31 [1,51, 2,40]	0,0001
Вальпроаты и топирамат	36(19,4%)/186 13(28,3%)/46	1,46 [0,85, 2,52]	0,17
Вальпроаты и левитирацетам	36(19,4%)/186 3(17,6%)/17	1,10 [0,38, 3,19]	0,87
Вальпроаты и окскарбазепин	36(19,4%)/186 12(44,4%)/27	2,30 [1,37, 3,84]	0,002
Вальпроаты и ламотриджин	36(19,4%)/186 2(33,3%)/6	1,72 [0,54, 5,54]	0,36
Карбамазепин и топирамат	34(44,7%)/76 13(28,3%)/46	1,71 [0,99, 2,96]	0,05
Карбамазепин и левитирацетам	34(44,7%)/76 3(17,6%)/17	2,54 [0,88, 7,29]	0,08
Карбамазепин и окскарбазепин	34(44,7%)/76 12(44,4%)/27	1,01 [0,62, 1,64]	0,98
Карбамазепин и ламотриджин	34(44,7%)/76 2(33,3%)/6	1,34 [0,42, 4,28]	0,62
Топирамат и левитирацетам	13(28,3%)/46 3(17,6%)/17	1,60 [0,52, 4,93]	0,41
Топирамат и окскарбазепин	13(28,3%)/46 12(44,4%)/27	1,57 [0,84, 2,94]	0,16
Топирамат и ламотриджин	13(28,3%)/46 2(33,3%)/6	1,18 [0,35, 4,00]	0,79
Левитирацетам и окскарбазепин	3(17,6%)/17 12(44,4%)/27	2,25 [0,83, 7,64]	0,1
Левитирацетам и ламотриджин	3(17,6%)/17 2(33,3%)/6	1,89 [0,41, 8,71]	0,41
Окскарбазепин и ламотриджин	12(44,4%)/27 2(33,3%)/6	1,33 [0,40, 4,46]	0,64

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

Побочные эффекты, связанные с поражением ЦНС, наиболее часто выявлялись при приеме карбамазепина 34/76 (45%) и окскарбазепина 12/27 (44%). При приеме ламотриджина в 2 (33%) случаях из 6 НЛР, а при приеме топирамата в 13 (28%) из 46 случаев были зафиксированы побочные эффекты, связанные

с поражением ЦНС. Несколько реже такого рода НЛР вызывали вальпроаты (19%) и левитирацетам (18%). При приеме этосуксимида побочные эффекты со стороны ЦНС выявлены не были, однако выборка по этосуксимиду слишком мала для каких-либо выводов в отношении данного препарата. Необходимо от-

метить, что зафиксировано 9 когнитивно-поведенческих эффектов, причем наибольшее число поведенческих изменений на фоне приема препарата приходится на левитирацетам и окскарбазепин, а когнитивные изменения зарегистрированы преимущественно при приеме вальпроевой кислоты (табл. 2), что сопряжено с данными, полученными в ходе других исследований [9, 10-15].

При анализе методом расчета отношения рисков было обнаружено, что карбамазепин и окскарбазепин значительно чаще, чем вальпроевая кислота, вызывали побочные эффекты, ассоциированные с нарушением функций ЦНС ($p=0.0001$, $p=0.002$ соответственно) (табл. 3).

Согласно критериям ВОЗ нежелательные лекарственные реакции со стороны центральной нервной системы, выявленные в нашем исследовании, по степени тяжести были оценены как НЛР легкой и умеренной степени тяжести.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что в целом побочные эффекты,

связанные с поражением ЦНС, наиболее часто выявлялись при приеме карбамазепина 34/76 (45%) и окскарбазепина 12/27 (44%). При приеме ламотриджина в 2 (33%) случаях из 6 НЛР, а при приеме топирамата в 13 (28%) из 46 случаев были зафиксированы побочные эффекты, связанные с поражением ЦНС. Несколько реже такого рода НЛР вызывали вальпроаты (19%) и левитирацетам (18%). Наибольшее число поведенческих изменений на фоне приема препарата приходится на левитирацетам и окскарбазепин, а когнитивные изменения зарегистрированы преимущественно при приеме вальпроевой кислоты.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-29-09096.

The reported study was funded by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) according to the research project № 17-29-09096.

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

Сведения об авторах статьи:

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

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

Горобец Елена Анатольевна – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой прикладной и экспериментальной лингвистики, руководитель НИЛ «Клиническая лингвистика» ФГАОУ ВО КФУ. Адрес: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18. E-mail: elena_gorobets@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3859-5543.

ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016; 25: 2-10. DOI: 10.1002/pds.3891
- Andersen M. Research on drug safety and effectiveness using pharmacoepidemiological databases / M. Andersen // *Journal of Internal Medicine*. – 2014. – Vol. 275, №6. – P. 548-550. DOI: 10.1111/joim.12235
- Iyer A., Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy / A. Iyer, A. Marson // *A. Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15, №11. – P. 1543-1551. DOI: 10.1517/14656566.2014.922544
- Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: A systematic review / E. Trinka [et al.] // *CNS Drugs*. – 2014. – Vol. 28, №7. – P. 623-639. DOI: 10.1007/s40263-014-0167-1
- Herranz J.L. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children / J.L. Herranz, J.A. Armijo, R. Arteaga // *Epilepsia*. – 1988. – Vol. 29, №6. – P. 794-804. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb04237.x
- Evaluation of adverse drug reaction profile of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A cross-sectional study / Kumar S. [et al.] // *Epilepsy and Behavior*. – 2020. – Vol. 105. – P. 106947. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106947
- Janković S.M. Evaluation of zonisamide for the treatment of focal epilepsy: a review of pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects / S.M. Janković // *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*. – 2020. – Vol. 16, №3. – P. 169-177. DOI: 10.1080/17425255.2020.1736035
- Comparison of Intravenous Levetiracetam and Valproate for the Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children / R. Ağ Şgüder [et al.] // *Journal of Child Neurology*. – 2016. – Vol. 31, №9. – P. 1120-1126. DOI: 10.1177/0883073816641187
- Fisher S.R. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / S.R. Fisher, H.J. Cross, L.A. French // *Epilepsia*. – 2017. – Vol. 58, №4. – P. 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670
- Tiagabine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy / R. Bresnahan [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2019. – №10. DOI: 10.1002/14651858.CD001908.pub4
- Henkin Y. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood / Y. Henkin, M. Sadeh, S. Kivity // *Developmental Medicine and Child Neurology*. – 2005. – Vol. 47, №2. – P. 126-132. DOI: 10.1017/S0012162205000228
- Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study / M.J. Cohen [et al.] // *Epilepsy and Behavior*. – 2019. – Vol. 92. – P. 154-164. DOI: 10.1007/978-3-319-32358-9_5.
- Tomson T. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: Time to reconsider the indications of a time-honoured drug / T. Tomson, D. Battino, E. Perucca // *The Lancet Neurology*. – 2016. – Vol. 15, №2. – P. 210-218. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00314-2.
- Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis / A.A. Veroniki [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7, №7. – P. e017248. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017248.
- Changes in the functions of energetic block of brain in children and adolescents with idiopathic generalized epilepsy treated by valproic acid / R. Gamirova [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2019. – Vol. 405. – P. 66-67. DOI: 10.1016/j.jns.2019.10.893

REFERENCES

1. Guidelines for good pharmacoepidemiology practice (GPP). Pharmacoepidemiology and drug safety. 2016; 25: 2-10. DOI: 10.1002/pds.3891
2. Andersen M. Research on drug safety and effectiveness using pharmacoepidemiological databases / M. Andersen // Journal of Internal Medicine. – 2014. – Vol. 275, №6. – P. 548-550. DOI: 10.1111/joim.12235
3. Iyer A., Marson A. Pharmacotherapy of focal epilepsy / A. Iyer, A. Marson // A. Expert Opin. Pharmacother. – 2014. – Vol. 15, №. 11. – P. 1543-1551. DOI: 10.1517/14656566.2014.922544
4. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: A systematic review / E. Trinka [et al.] // CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28, №7. – P. 623-639. DOI: 10.1007/s40263-014-0167-1
5. Herranz J.L. Clinical side effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine, and valproate during monotherapy in children / J.L. Herranz, J.A. Armijo, R. Arteaga // Epilepsia. – 1988. – Vol. 29, №6. – P. 794-804. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1988.tb04237.x
6. Evaluation of adverse drug reaction profile of antiepileptic drugs in persons with epilepsy: A cross-sectional study / Kumar S. [et al.] // Epilepsy and Behavior. – 2020. – Vol. 105. – P. 106947. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106947
7. Janković S.M. Evaluation of zonisamide for the treatment of focal epilepsy: a review of pharmacokinetics, clinical efficacy and adverse effects / S.M. Janković // Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology. – 2020. – Vol. 16, №3. – P. 169-177. DOI: 10.1080/17425255.2020.1736035
8. Comparison of Intravenous Levetiracetam and Valproate for the Treatment of Refractory Status Epilepticus in Children / R. Ağ Şgüder [et al.] // Journal of Child Neurology. – 2016. – Vol. 31, №9. – P. 1120-1126. DOI: 10.1177/0883073816641187
9. Fisher S.R. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology / S.R. Fisher, H.J. Cross, L.A. French // Epilepsia. – 2017. – Vol. 58, №4. – P. 522-530. DOI: 10.1111/epi.13670
10. Tiagabine add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy / R. Bresnahan [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2019. – №10. DOI: 10.1002/14651858.CD001908.pub4
11. Henkin Y. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood / Y. Henkin, M. Sadeh, S. Kivity // Developmental Medicine and Child Neurology. – 2005. – Vol. 47, №2. – P. 126-132. DOI: 10.1017/S0012162205000228
12. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study / M.J. Cohen [et al.] // Epilepsy and Behavior. – 2019. – Vol. 92. – P. 154-164. DOI: 10.1007/978-3-319-32358-9_5.
13. Tomson T. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: Time to reconsider the indications of a time-honoured drug / T. Tomson, D. Battino, E. Perucca // The Lancet Neurology. – 2016. – Vol. 15, №2. – P. 210-218. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00314-2.
14. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis / A.A. Veroniki [et al.] // BMJ Open. – 2017. – Vol. 7, № 7. – P. e017248. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017248.
15. Changes in the functions of energetic block of brain in children and adolescents with idiopathic generalized epilepsy treated by valproic acid / R. Gamirova [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2019. – Vol. 405. – P. 66-67. DOI: 10.1016/j.jns.2019.10.893

УДК 618.4-036.6

© Коллектив авторов, 2020

В.А. Мудров¹, А.М. Зиганшин², С.Л. Мудрова³,
 Э.А. Шайхиева⁴, В.З. Галимзянов², И.М. Насибуллин²
**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕХНОЛОГИИ «БИОФИДБЕК»
 ПРИ РАЗВИТИИ СЛАБОСТИ ПОТУЖНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия»

Минздрава России, г. Чита

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ГУЗ «Городской родильный дом», г. Чита

⁴ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр», г. Уфа

Цель исследования: изучить перспективы применения технологии «Биофидбек» при развитии слабости потужной деятельности.

Материал и методы. Исследование включало проспективный анализ длительности второго периода родов в двух исследуемых группах при развитии слабости потужной деятельности. В 1-й группе с целью коррекции слабости проводилась родостимуляция окситоцином по общепринятой схеме, во 2-й группе наряду с родостимуляцией использовалась технология «Биофидбек» (ультразвуковое сопровождение динамики продвижения головки).

Результаты. Продолжительность второго периода родов в 1-й группе составила 125,5 (116,4; 130,5) мин, во 2-й группе – 93,6 (88,4; 101,1) мин (U=219,5, p=0,005). Частота оперативного родоразрешения в 1-й группе составила 37,5% (15/40), во 2-й группе – 10% (2/20) ($\chi^2=4,97$, p=0,03). Показанием для оперативного родоразрешения явилось ухудшение состояния плода и/или безэффективность родостимуляции окситоцином.

Заключение. Ультразвуковое сопровождение родов (методика «Биофидбек») при развитии слабости потужной деятельности позволяет сократить продолжительность второго периода, что сопровождается снижением частоты оперативного родоразрешения.

Ключевые слова: второй период родов, вторичная родовая слабость, слабость потужной деятельности, длительность родов, ультразвуковое исследование, «Биофидбек».

V.A. Mudrov, A.M. Ziganshin, S.L. Mudrova,
 E.A. Shaikhieva, V.Z. Galimzyanov, I.M. Nasibullin
**EXPERIENCE OF «BIOFEEDBACK» TECHNOLOGY APPLICATION
 IN WOMEN WITH ACTIVE LABOR ARREST**

The aim of the study was to evaluate the prospects of using «Biofeedback» technology in women with active labor arrest.
Material and methods. The study included the prospective analysis of the labor's second stage duration in two study groups with

uterine inertia in second stage of the labor. Women in group 1 were induced by standard oxytocin's scheme to correct uterine inertia, in group 2 along induction by oxytocin «Biofeedback» technology (ultrasonic support of the head movement dynamics) was used.

Results. The duration of the second delivery stage in group 1 was 125,5 (116,4; 130,5) min, in group 2 – 93,6 (88,4; 101,1) min ($U = 219,5$, $p = 0,005$). The frequency of operative delivery in group 1 was 37,5% (15/40), in group 2 – 10% (2/20) ($\chi^2 = 4,97$, $p = 0,03$). The indication for operative delivery was the deterioration of the fetal condition and / or lack of effectiveness of oxytocin stimulation.

Conclusion. Ultrasound support of childbirth («Biofeedback» technology) in the development of active labor arrest allows to reduce the time of the second period, which allows to reduce the frequency of operative delivery.

Key words: the second stage of labor, active labor arrest, inertia of pushing activity, duration of delivery, ultrasound, Biofeedback.

Самым частым осложнением родов является слабость родовой деятельности (9-12% от общего числа родов), которая составляет 60-80% в структуре аномалий родовой деятельности [1,2,3]. Слабость родовой деятельности формируется под действием разнообразных причин. Ключевую роль в ее развитии которой играет снижение концентрации окситоцина плазмы, а также чувствительных рецепторов к нему в миометрии [3]. Не меньшее значение в развитии данной патологии имеет уровень половых стероидов – эстрадиола и прогестерона [1,3]. Слабостью потужного периода называют ослабление родовой деятельности во втором периоде родов, возникающее преимущественно в результате слабости мышц брюшной стенки и утомления роженицы в родах [1]. В соответствии с действующими клиническими рекомендациями (КР) нормальная длительность второго периода родов у первородящих в среднем составляет 1,1 часа, у повторнородящих – 0,4 часа [4]. При проведении эпидуральной анальгезии в родах длительность второго периода у первородящих не должна превышать 3-х часов, у повторнородящих – 2-х часов [4]. Во втором периоде родов головка плода находится в одной плоскости таза у первородящих женщин в среднем 30-40 мин, у повторнородящих – 20-30 мин. Скорость продвижения головки по родовым путям в среднем у первородящих составляет 1 см/ч, у повторнородящих – 2 см/ч [4].

По мнению В.Е. Радзинского и соавт. головка плода не должна находиться в одной плоскости малого таза более 1 часа у первородящих и более 30 минут у повторнородящих, так как слабость потуг сопровождается ослаблением динамики продвижения головки плода, что в свою очередь приводит к продолжительному сдавлению мягких тканей и органов малого таза между головкой плода и костным тазом матери [1,3]. В результате возникают нарушения венозного оттока крови, отек мягких тканей родовых путей, вызывая в дальнейшем гипоксические изменения, которые повышают риск родового травматизма матери, увеличивают акушерские осложнения, что способствует развитию несостоятельности мышц тазового дна, вплоть до формирования свищей [1,2]. У новорожденно-

го могут возникать нарушения мозгового кровообращения гипоксического генеза, кровоизлияния в мозг и другие грозные осложнения [1,5]. Популяционное когортное исследование Sandstrom A. et al. свидетельствует о том, что слабость потужной деятельности приводит к значительному увеличению риска развития неблагоприятных интранатальных исходов [6]. Altman M. et al. также указывали на снижение оценки по шкале Апгар при увеличении продолжительности второго периода родов [7]. Следовательно, изучение возможностей эффективной коррекции слабости потужной деятельности и контроля за продвижением головки плода в потужном периоде является актуальной проблемой в настоящее время.

В мировой практике большой популярностью, особенно у врачей отделения акушерства и гинекологии медицинского центра Шива в Израиле, пользуется методика «Биофидбек» (ультразвуковое сопровождение динамики продвижения головки), которая позволяет роженицам контролировать процесс активных потуг во втором периоде родов, особенно при проведении эпидуральной анестезии. В родах с эпидуральной анестезией женщина не в состоянии почувствовать момент, когда ей нужно тужиться, и соответственно эффективность своих потуг. Ультразвуковой контроль второго периода родов позволяет женщинам самостоятельно визуально оценить процесс продвижения головки плода в родовом канале. Акушер-гинекологу необходимо следить за процессом продвижения головки плода по родовому каналу – это позволяет избежать необоснованного оперативного родоразрешения на фоне упорной слабости потуг [8]. Поэтому целью исследования явилось изучение перспектив применения технологии «Биофидбек» при развитии слабости потужной деятельности.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе перинатального центра ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы и ГБУЗ «РКБ им. Г.Г. Куватова» г. Уфы в 2018-2020 гг. Были выделены 2 исследуемые группы: 1-я группа (контрольная) включала 40 женщин, у которых коррекция слабости потужной деятельности проводилась путем родостимуляции оксито-

цином по общепринятой схеме, 2-я группа (основная) – 20 женщин, у которых наряду с родостимулирующей использовалась технология «Биофидбек». Во время исследования женщинам проведено общее и специальное акушерское исследование в соответствии с КР, утвержденными МЗ РФ [4,9]. Исследуемые были сопоставимы по массе тела и плода, возрасту, паритету, экстрагенитальной и гинекологической патологий. При проведении исследований у всех женщин получено информированное добровольное согласие в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской организации (2013 г.). Критерием включения являлось наличие слабости потужной деятельности. Критериями исключения явились: первичная родовая слабость, анатомически узкий таз, неправильное положение и предлежание плода, клинически узкий таз, угрожающий разрыв матки, предлежание плаценты, рубец на матке, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, дистресс плода в первом периоде родов, преждевременные роды, опухоли матки, рубцовая деформация шейки матки, многоплодная беременность, тяжелая преэклампсия, хориоамнионит. Родостимуляция окситоцином проводилась по общепринятой схеме [1].

Ультразвуковое сопровождение второго периода родов проводилось с помощью ультразвукового сканера MySono U5 SamsungMedison (SamsungMedisonBldg, Ко-

рея), конвексным датчиком с частотой преобразователя 3,5-5,0 МГц, транслабиальным доступом в сагиттальной позиции датчика. Транслабиальная позиция датчика позволяла женщине оценивать динамику продвижения головки плода по проводной оси таза под действием схваток потужного характера. Удовлетворительное положение датчика подтверждалось фактом одновременной визуализации на экране монитора лонного симфиза, крестца и головки плода [10].

Технология «Биофидбек» представляет собой процесс получения биологически обратной связи для большей осведомленности о течении многих физиологических процессов, главным образом с использованием инструментов, которые предоставляют информацию о деятельности этих же систем с целью возможности манипулировать ими по желанию [11]. В рамках применения описанной технологии во втором периоде родов женщина получает возможность визуализировать на мониторе в режиме реального времени расположение головки плода в родовом канале. По мере наблюдения за продвижением головки плода в родовом канале женщина постепенно осознает, в какой момент времени ей необходимо начать тужиться, и насколько эффективны ее потуги. Врач же в свою очередь имеет возможность оценить эффективность потужной деятельности на основании объективной информации оценки угла прогрессии (см. рисунок) [12].



Рис. Методика оценки эффективности родовой деятельности по величине угла прогрессии родов

Статистический анализ проведен согласно рекомендациям «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL) [13]. Учитывая численность женщин, составляющую 50 человек, оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Этот критерий W наиболее эффективен, так как он обладает большей мощностью по сравнению с альтернативными критериями проверки. Полученные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей: Me (Q_1 ; Q_3), сравнение групп исследования

проводилось по одному количественному признаку с использованием критерия Манна–Уитни. Для сравнения исследуемых групп по одному качественному признаку использовался критерий хи-квадрат Пирсона. Во остальных случаях $p < 0,05$ считался статистически значимым. Учитывая проспективный характер исследования, оценка значимости различий в исследуемых группах проводилась за счет определения относительного риска. Статистическая значимость относительного риска (p) оценивалась исходя из значений 95% доверительного интервала [13]. Статистическая

обработка материалов осуществлялась с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics Version 25.0» (International Business Machines Corporation, licenseNo.Z125-3301-14, США).

Результаты и обсуждение

Срок наступления родов в 1-й (контрольной) группе составил 39,5 (38,4; 38,9) недель, во 2-й (основной) группе – 38,5 (37,8; 39,4) недель ($U=146,0$, $p=0,91$). Число первородящих в 1-й группе равнялось 60% (24/40), во 2-й группе – 55% (11/20) ($\chi^2=0,14$, $p=0,71$). Средняя масса плодов при рождении в 1-й группе была равна 3550,0 (3229,7; 3580,3) г, во 2-й группе – 3420,0 (3200,1; 3460,5) г ($U=146,0$, $p=0,91$). Продолжительность родов в 1-й группе составила 580,0 (555,7; 588,4) минут, во 2-й группе – 525,0 (375,8; 550,5) минут ($U=90,0$, $p=0,06$). Отсутствие статистически значимых различий между перечисленными показателями в исследуемых группах подтверждает возможность их сравнения с целью определения перспектив применения технологии «Биофидбек» при развитии слабости потужной деятельности.

Продолжительность второго периода родов в 1-й группе составила 125,5 (116,4; 130,5) мин, во 2-й группе – 93,6 (88,4; 101,1) мин ($U=219,5$, $p=0,005$). Продолжительность времени от момента прорезывания теменных бугров до полного рождения головки плода в 1-й группе составила 135,0 (125,6; 152,4) секунд, во 2-й группе – 90,0 (86,7; 106,9) секунд ($U=67,5$, $p=0,008$). Частота проведения эпидуральной анестезии (в активную фазу первого периода родов) в 1-й группе составила 32,5% (13/40), во 2-й группе – 50% (10/20) ($\chi^2=1,73$, $p=0,19$). Частота оперативного родоразрешения в 1-й группе составила 37,5% (15/40), во 2-й группе – 10% (2/20) ($\chi^2=4,97$, $p=0,03$). В структуре оперативного родоразрешения преобладало кесарево сечение: в 1-й группе его частота составила 73,3% (11/15), во 2-й группе – 100% (2/2) ($\chi^2=0,7$, $p=0,4$). Отсутствие статистически значимых различий обусловлено низкой частотой оперативного родоразрешения во 2-й исследуемой группе. Кроме того, в 1-й группе в 26,6% (4/15) были проведены оперативные влагалищные роды

путем вакуум-экстракции плода, во 2-й группе оперативные влагалищные роды не проводились. Показаниями для оперативного завершения родов явились: ухудшение внутриутробного состояния плода и неэффективное родоусиление окситоцином. Ухудшение состояния плода при большой продолжительности второго периода родов возникает вследствие нарушения мозгового кровотока. Длительное сдавление головки плода на фоне неэффективной родовой деятельности способно приводить к сдавлению основного венозного коллектора головного мозга – сагиттального синуса и венозных стволов полушарий мозга, что затрудняет венозный отток, приводя к прогрессирующей внутричерепной гипертензии, гипоксии и ишемии мозга [4].

Оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте в 1-й группе составила 8,0 (7,7; 8,2) балла, во 2-й группе – 9,0 (8,3; 9,0) балла ($U=295,0$, $p=0,08$). Вероятность ухудшения состояния плода на фоне родостимуляции окситоцином в 1-й группе практически в 4 раза превышала таковую во 2-й группе ($RR=3,75$, 95% CI 0,95-14,82, $p>0,05$). Отсутствие статистически значимых различий, несмотря на очевидное увеличение частоты интранатального дистресса на фоне родостимуляции в 1-й группе, вероятно, обусловлено низкой численностью групп и требует дальнейшего подтверждения.

Таким образом, результаты комплексного применения медикаментозного родоусиления окситоцином и технологии «Биофидбек» при слабости родовой деятельности позволяют сократить продолжительность второго периода родов, визуальное контролировать врачом и женщиной процессы продвижения головки плода по родовому каналу, что уменьшает необоснованное оперативное родоразрешение и значительно улучшает исходы родов.

Заключение

Ультразвуковое сопровождение родов при слабости потужной деятельности с применением методики «Биофидбек» позволяет сократить продолжительность второго периода, визуальное контролировать продвижение плода, что позволит снизить частоту оперативного родоразрешения и улучшить перинатальный исход.

Сведения об авторах статьи:

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

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

Мудрова Софья Леонидовна – врач акушер-гинеколог акушерского отделения ГУЗ «Городской родильный дом». Адрес: 672000, г. Чита, ул. Шилова, 47. E-mail: afonechka2012@mail.ru.

Шайхиева Элина Айдаровна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Республиканский медико-генетический центр». Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74.

Галимзянов Виталий Захитович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Vital_gal@mail.ru.
Насибуллин Ильдар Марсович – к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. 3. Валиди, 47. E-mail: nim_76@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: учебник / под ред. В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
2. Кулавский, В.А. Несостоятельность мышц тазового дна / В.А. Кулавский, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2012. – Т.50, № 3. – С. 8-14.
3. Зефирова, Т.П. Аномалии родовой деятельности: механизмы формирования и факторы риска / Т.П. Зефирова, М.Е. Железова, Н.Е. Яговкина // *Практическая медицина*. – 2010. – Т.43, №4. – С. 44-48.
4. Клинические рекомендации (протокол лечения) №15-4/10/2-3185 «Оказание медицинской помощи при одноплодных родах в затылочном предлежании (без осложнений) и в послеродовом периоде», утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 6 мая 2014 г.
5. Власюк В.В. Патология головного мозга у новорожденного и детей раннего возраста / В.В. Власюк. – М.: Логосфера, 2014. – 288 с.
6. Durations of second stage of labor and pushing, and adverse neonatal outcomes: a population-based cohort study / A. Sandstrom // *J.Perinatol.* - 2017. – Vol.37, № 3. – P. 236-42. doi:10.1038/jp.2016.214
7. Prolonged second stage of labor is associated with low Apgar score / M. Altman [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2015. – Vol. 30, № 11. – P. 1209-15. doi:10.1007/s10654-015-0043-4
8. Оценка эффективности методики «Биофидбек» во II периоде родов у пациенток с эпидуральной анестезией / С.Е. Онтоев [и др.] // *Медицина завтрашнего дня: материалы XVIII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых: сборник научных трудов*. – Чита, 2019. – С. 149.
9. Приказ Минздрава России №572н от 01.11.2012г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология»». – М., 2012.
10. Мерц Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии. Т. 1: Акушерство / Э. Мерц. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 720 с.
11. Neurofeedback and Basic Learning Theory: Implications for Research and Practice / L.H. Sherlin[et al.] // *Journal of Neurotherapy*. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 292-304.
12. Значение угла прогрессии для оценки прогресса головки плода на втором этапе родов при ультразвуковом трансперинеальном исследовании / Д.К. Мифтахутдинова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2013. – Т. 69, № 2. – С. 108-111.
13. Lang, T.A. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines / T.A. Lang, D.G. Altman // *Medical Writing*. – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 31–6. doi:10.18243/eon/2016.9.7.4

REFERENCES

1. Akusherstvo: uchebnik (Obstetrics: tutorial).Ed. by Radzinsky VE, FuksAM.Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 1040 p (in Russ.)
2. Kulavsky VA, ZiganshinAM, Kulavsky EV. Nesostoyatel'nost' myshctazovogodna(Pelvic floor muscle failure) Mat' iditya v Kuzbasse. 2012; 50(3):8-14.(in Russ.)
3. Zefirova TP, Zhelezova ME, Yagovkina NE. Anomaliirodovoideyatelnosti: mekhanizmyformirovaniyaifactoryrisika (Abnormal labor activity: mechanisms of formation and risk factors). *Prakticheskayameditsina*. 2010;43(4):44-48. (in Russ.)
4. Klinicheskierekomendatsii (protokollecheniya) № 15-4/10/2-3185 «Okazaniemeditsinskoypomoshchipriodnoplodnykhrodakh v zatylochnompredlezhanii (bez oslozhneniy) i v poslerodovomperiode», utverzhdennyeMinisterstvomzdravookhraneniyaRossiyskoyFederatsii 06.05.2014. (Clinical guidelines (treatment Protocol) no. 15-4/10/2-3185 «Providing medical care for single-parent births in occipital presentation (without complications) and in the postpartum period», approved by the Ministry of health of the Russian Federation on May 6, 2014) (in Russ.)
5. Vlasyuk, V.V. Patologiyagolovnogomozga u novorozhdennogoideteirannegovozrasta (Brain pathology in newborns and young children). Moscow: Logosfera, 2014. 288 p. (in Russ.)
6. Sandstrom A, Altman M, Cnattingius S [et al.] Durations of second stage of labor and pushing, and adverse neonatal outcomes: a population-based cohort study. *J. Perinatol.* 2017;37(3):236-42. (in English) doi:10.1038/jp.2016.214
7. Altman M, Sandstrom A, Petersson G [et al.] Prolonged second stage of labor is associated with low Apgar score. *Eur J Epidemiol.* 2015;30(11):1209-15. (in English) doi:10.1007/s10654-015-0043-4
8. Ontoev SE, Nikulshheeva NA, Sultimova AB, Mustafin AK, Khokhlova MA. Otsenkaeffektivnostimetodiki «Biofidek» vo II perioderodov u patients s epidural'noianesteziei (Evaluation of the «Biofeedback» technique effectiveness in the second period of labor in patients with epidural anesthesia). *Meditsinazavtrashnegodnya. Materialy XVIII mezhhregional'noinauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchennykh. Sbornik nauchnykhtrudov.* Chita, 2019:149. (in Russ.)
9. PrikazMinzdravaRossii №572n ot 01.11.2012g. «Ob utverzheniiPoryadkaokazaniyameditsinskoypomoshchipopofilyu «Akusherstvoiginekologiya»». Moskva, 2012. (Order of the Ministry of health of the Russian Federation No. 572n of 01.11.2012 «On approval of the Procedure for providing medical care in the profile «Obstetrics and gynecology»». Moscow, 2012) (in Russ.)
10. Merz E. Ultrasound diagnostics in obstetrics and gynecology. Volume 1: Obstetrics. Moscow: MEDpress-inform, 2011. 720 p. (in Russ.)
11. Sherlin LH, Arns M, Lubar J, Heinrich H, Kerson C, Strehl U, Sterman MB. Neurofeedback and Basic Learning Theory: Implications for Research and Practice. *Journal of Neurotherapy*. 2011;15(4):292-304. (in English)
12. Miftakhutdinova DK, Teregulova LE, Galimova IR, Gubaidullina SV. Znachenieuglaprogressiidlyaotsenkiprogressagolovkiplodanavtom-etaperodovpriul'trazvukovomtransperineal'nomissledovanii (The value of the angle of progression for evaluating the progress of the fetal head at the second stage of labor during ultrasound transperineal examination). *Prakticheskayameditsina*. 2013;69(2):108-111. (in Russ.)
13. Lang TA, Altman DG. Statistical analyses and methods in the published literature: The SAMPL guidelines. *Medical Writing*. 2016;25(3):31-6. (in English) doi:10.18243/eon/2016.9.7.4

А.А. Набиева, Б.А. Бакиров, Р.А. Майер,
Г.Я. Хисматуллина, З.Р. Гарипова, Л.И. Музаева
**РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ПРИЧИН ТРОМБОЦИТОПЕНИИ
У ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Причины тромбоцитопении весьма разнообразны. В ряде случаев причиной является применение некоторых групп лекарственных средств, в том числе гепарин. Большинство пациентов (81%) с выявленным снижением тромбоцитов в крови ниже уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ не получали гепарин. Причинами такой тромбоцитопении могут быть реакция на введение других групп лекарственных препаратов (пациенты онкологического отделения) и различные патологические процессы, связанные с течением основного заболевания. Максимальная частота тромбоцитопении вне зависимости от применения гепарина встречается у пациентов онкологических и кардиологических отделений.

Целью исследования является анализ актуальности и частоты встречаемости гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) в условиях многопрофильного стационара. Частота тромбоцитопении ($<100 \times 10^9/\text{л}$) у пациентов многопрофильного стационара может достигать 1,36%. Среди 350 пациентов 66 (19%) получали гепарины. Эти пациенты могут рассматриваться как потенциально страдающие ГИТ. Большинство пациентов (62%) проходили лечение в отделениях хирургического профиля. Наибольшее количество таких пациентов находилось в кардиологическом отделении (20 человек в год) и в отделении сосудистой хирургии (11 человек в год). Таким образом, проблема ГИТ представляется весьма важной. Необходимо привлечь внимание врачей стационаров к решению данной проблемы с целью своевременной диагностики и лабораторной верификации ГИТ.

Ключевые слова: тромбоцитопения, гепарины, гепарин-индуцированная тромбоцитопения, многопрофильный стационар.

A.A. Nabieva, B.A. Bakirov, R.A. Maier,
G.Ya. Khismatullina, Z.R. Garipova, L.I. Muzaeva
**RETROSPECTIVE STUDY OF THROMBOCYTOPENIA CAUSES
IN PATIENTS OF MULTI-SPECIALTY HOSPITAL**

The causes of thrombocytopenia are very diverse, one of them is using some kind of drugs (including heparin). Most of the patients (81%) with detected reduced level of platelets in blood ($<100 \times 10^9/\text{l}$) didn't get heparin. The reasons for such thrombocytopenia can be associated with the reaction to drugs of other groups (oncological patients), pathological processes related to the main disease course. Peak frequency of thrombocytopenia despite of heparin intake is found in patients of both oncological and cardiology departments.

The purpose of the study is analysis of the relevance and frequency of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in a multi-specialty hospital. The frequency of thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/\text{l}$) in patients of a multi-specialty hospital can reach 1.36%. Among 350 patients, 66 (19%) received heparins and they can be considered as potentially suffering from HIT. Most patients (62%) were treated in surgical departments. The departments with the largest number of such patients were the cardiology department (20 people per year) and the department of vascular surgery (11 people per year). Thus, the problem of HIT seems to be very important. It is necessary to attract the attention of hospital doctors to this problem for timely diagnosis and laboratory verification of HIT.

Key words: thrombocytopenia, heparin, heparin-induced thrombocytopenia, multidisciplinary hospital.

Тромбоцитопения – это состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов в периферической крови ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, как правило, сопровождающимся проблемами свертывания крови и, как следствие, повышенной кровоточивостью [1,6,10]. Уровень тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$ может рассматриваться как выраженная тромбоцитопения [6,7].

Причины тромбоцитопении, являющейся одним из важных факторов в структуре госпитальной летальности, весьма разнообразны [1,5,6]. Патогенетическими механизмами данного состояния могут являться повышенное разрушение или пониженное производство тромбоцитов, их высокая секвестрация, а также гемодилуция.

Причиной выраженной тромбоцитопении в ряде случаев является применение некоторых групп лекарственных средств, таких как антиагреганты, вещества, обладающие фибринолитической активностью, антиаритмические препараты, нестероидные противо-

воспалительные средства, некоторые антибиотики и противосудорожные препараты [8].

Одним из таких препаратов является гепарин [7,12]. Состояния, возникающие в ответ на введение гепарина и приводящие к развитию парадоксальных тромбозов в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) обозначаются как гепариновая тромботическая тромбоцитопения (D 69.5) В клинической практике чаще применяется термин гепарининдуцированная тромбоцитопения. Выделяют две ее формы: первый тип неиммунная и второй тип иммунная. Поскольку первый тип тромбоцитопении носит транзиторный характер и редко приводит к развитию тромбозов, клинически значимым состоянием является ГИТ второго типа и в большинстве современных публикаций именно она обозначается данным термином (ГИТ – heparin-induced thrombocytopenia) [2].

Патогенез ГИТ обусловлен связыванием тромбоцитарного фактора 4 (PF4) с гепарином,

что приводит к формированию антитромбоцитарных аутоантител, агрегации и разрушению тромбоцитов, в результате чего выделяются прокоагулянтные соединения. Каскад описанных реакций в свою очередь может привести к развитию парадоксального тромбоза [15].

В клинической картине ГИТ распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия легочной артерии. Серьезными последствиями также являются инсульты и острый инфаркт миокарда. Смертность пациентов с подобными осложнениями, по данным ряда авторов, достигает 20% и приблизительно у 10% пациентов эти осложнения приводят к ампутации конечностей [11,16].

При этом несвоевременная диагностика и, как следствие, задержка с отменой гепарина, и с введением альтернативных антикоагулянтов ухудшают прогноз и повышают летальность [3,7,16].

Учитывая вышесказанное, становится очевидной актуальность изучения распространенности ГИТ для последующего внедрения в клиническую практику врачей различных специальностей современного диагностического протокола, повышающего эффективность своевременной диагностики (в том числе лабораторной) и лечения этого крайне опасного осложнения антикоагулянтной терапии.

Цель исследования: анализ актуальности и частоты встречаемости ГИТ в условиях многопрофильного стационара.

Материал и методы

Анализ проведен на основании ретроспективного исследования историй болезни пациентов, госпитализированных в различные отделения Клиники Башкирского государственного медицинского университета (БГМУ). В Клинике развернуто 755 коек различного профиля, на которых оказывается специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь. В течение года в отделения стационара поступает в среднем 28000-

32000 пациентов, из которых примерно 4000-4500 получают антикоагулянтную терапию.

В исследование включены пациенты с выявленной выраженной тромбоцитопенией ($<100 \times 10^9/\text{л}$), госпитализированные в отделения стационара в течение 2017 года. На основании данных 350 историй болезни и 1478 результатов лабораторных исследований пациенты были разделены на 2 группы: первая группа – пациенты, получавшие антикоагулянтную терапию в виде подкожного или внутривенного введения нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярного (НМГ) гепарина, вторая группа – пациенты, не получавшие гепаринотерапию. Также рассматривались подгруппы пациентов с хирургическим или терапевтическим профилем заболевания.

У части пациентов диагноз ГИТ был верифицирован с помощью проведения иммунотеста с количественным определением антител к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4 типа (PF4-H) в пробах крови, стабилизированных цитратом натрия на анализаторе ACL-TOP 500 CTS («IL Werfen», США). Использовались реагенты фирмы «IL Werfen», Испания. Выходом за пределы референсных значений считалось содержание антител выше 1,0 МЕ/мл.

Результаты и обсуждение

На основании ретроспективного анализа данных медицинских карт пациентов многопрофильного стационара за 2017 год выраженная тромбоцитопения ($<100 \times 10^9/\text{л}$) была выявлена в 1478 пробах крови 350 пациентов. Всего за указанный период в рассматриваемых отделениях стационара находилось 25748 человек. Таким образом, частота выраженной тромбоцитопении составила 1,36%, что сопоставимо с данными как отечественных [7], так и зарубежных исследователей [13].

В табл. 1 представлен рейтинг (в порядке убывания) отделений по количеству частоты наблюдения пациентов с выраженной тромбоцитопенией.

Таблица 1

Частота выраженной тромбоцитопении у пациентов стационарных отделений многопрофильной Клиники БГМУ в 2017 году

Профиль отделения	Всего пациентов	Пациенты с тромбоцитопенией $<100 \times 10^9/\text{л}$	Частота тромбоцитопении, %
Онкологическое отделение	911	24	2,63
Кардиологическое отделение	3711	81	2,18
Хирургическое отделение №2	3815	70	1,83
Отделение урологии	2414	30	1,24
Отделение сосудистой хирургии	2210	27	1,22
Отделение торакальной хирургии	1804	22	1,21
Отделение гинекологии	2398	29	1,20
Терапевтическое отделение	3107	33	1,06
Хирургическое отделение №1	3206	25	0,78
Неврологическое отделение	2172	9	0,41
Всего...	25748	350	1,36

Максимальная частота тромбоцитопении вне зависимости от применения гепаринов встречается в онкологическом отделении, что связано как с основными заболеваниями пациентов данного профиля, так и с реакцией таких больных на химиотерапию [4,7]. Также высокая частота тромбоцитопении наблюдается среди пациентов кардиологического отделения, что также обусловлено профилем заболеваний пациентов этого отделения. Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по профилям стационарных отделений представлено в табл. 2.

Большинство пациентов (81%) с выявленным снижением тромбоцитов крови ниже уровня $100 \times 10^9/\text{л}$ не получали гепарины. Причинами такой тромбоцитопении могут быть как реакция на введение других групп лекарственных препаратов, так и различные патологические процессы, связанные с основным заболеванием. Так, более половины пациентов этой группы (57%) проходили лечение в отделениях хирургического профиля. Наиболее частыми причинами тромбоцитопении у таких пациентов являются гемодилюция и повышенное потребление тромбоцитов [4,7].

Таблица 2

Распределение больных с выраженной тромбоцитопенией по профилям стационарных отделений и в зависимости от гепаринотерапии

Профиль отделения	С гепаринотерапией	Без гепаринотерапии	Всего
Терапия			
Терапевтическое отделение	5	28	33
Неврологическое отделение	0	9	9
Кардиологическое отделение	20	61	81
Онкологическое отделение	0	24	24
Итого...	25	122	147
Хирургия			
Хирургическое отделение №1	3	22	25
Хирургическое отделение №2	4	66	70
Отделение торакальной хирургии	6	16	22
Отделение сосудистой хирургии	11	16	27
Отделение урологии	8	22	30
Отделение гинекологии	9	20	29
Итого:	41	162	203
Всего...	66	284	350

Наибольшее количество (40,7%) пациентов хирургического профиля с выраженной тромбоцитопенией, не получавших гепаринотерапию, лечились в хирургическом отделении №2. Это, очевидно, связано с разнообразием проводимых в этом отделении операций пациентам с заболеваниями органов брюшной полости, в том числе высокотехнологичными операциями по поводу эхинококкоза и опухолей печени, расширенными и реконструктивно-пластическими операциями гепатопанкреатодуоденальной зоны. На втором месте по количеству пациентов с тромбоцитопенией находятся хирургическое отделение №1 (13,5%), специализирующееся на абдоминальной хирургии, травматологии-ортопедии, а также гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей, и отделение урологии (13,5%). Далее следуют отделения гинекологии (12,3%), торакальной (10%) и сосудистой (10%) хирургии.

В отделениях терапевтического профиля проходили лечение 122 (43%) пациента второй группы, не получавших гепарины. Наиболее вероятной причиной тромбоцитопении у этих пациентов является реакция на лекарства, в том числе на химиотерапию у онкологических больных [4,7].

Половина (50%) пациентов этой группы лечились в кардиологическом отделении. Па-

тология сердечно-сосудистой системы у пациентов данного отделения, очевидно, обуславливает высокий риск развития тромбоцитопении. Далее следуют терапевтическое (23%), онкологическое (20%) и неврологическое (7%) отделения.

Среди 350 анализируемых пациентов 66 (19%) получали гепарины, и часть из них может рассматриваться как потенциально страдающие ГИТ. В этой группе большинство пациентов (62%) также проходили лечение в отделениях хирургического профиля.

Обращает на себя внимание тот факт, что на первом месте по числу пациентов первой группы с выраженной тромбоцитопенией на фоне введения гепаринов находится отделение сосудистой хирургии (27%), занявшее последнее место в рейтинге хирургических отделений по количеству больных, не получавших гепарин. Это можно объяснить тем, что большинство пациентов, находящихся на лечении в отделении сосудистой хирургии, получают гепарины в виде НФГ и/или НМГ.

Рейтинг отделений хирургического профиля в порядке убывания количества пациентов с выраженной тромбоцитопенией на фоне применения гепаринов выглядел следующим образом: сосудистая хирургия (27%) – гинекология (22%) – урология (20%) – торакальная

хирургия (14%) – хирургическое отделение №2 (10%) – хирургическое отделение №1 (7%).

В отделениях терапевтического профиля подавляющее большинство (80%) пациентов первой группы, получавших гепарины, прошли лечение как и в случае с не получавшими гепарины пациентами в кардиологическом отделении. Причины этого уже были рассмотрены выше. Еще 5 (20%) пациентов с тромбоцитопенией на фоне введения гепаринов лечились в терапевтическом отделении. В неврологическом и онкологическом отделениях пациентов с выраженной тромбоцитопенией, получавших гепарины, за 2017 год не наблюдалось.

Пациенты первой группы получали гепарины как в форме НФГ, так и НМГ. Ряд зарубежных авторов [13,15] указывает на более редкие случаи развития ГИТ при применении НМГ. Jang I.-K., Hursting M.J. показали, что применение НМГ, в частности препаратов на основе эноксапарина натрия, способно снизить частоту ГИТ до 5 раз в сравнении со стандартным НФГ [13]. Нами подобной зависимости выявлено не было. Так, из 66 пациентов, получавших гепарины, у 29 (44%) пациентов применялся стандартный НФГ, у 23 (35%) – НМГ, 14 (21%) пациентов получали обе группы гепаринов. Статистически значимого снижения частоты развития ГИТ у пациентов на фоне применения НМГ не выявлено и в Кокрейновском обзоре рандомизированных контролируемых исследований, проведенном Robertson L., Strachan J. [14]. Е.Л. Буланова с соавт. также отмечают, что замена НФГ на НМГ не меняет динамику числа тромбоцитов [2].

В результате ретроспективного анализа медицинских карт выявлено 66 пациентов с выраженной тромбоцитопенией на фоне проводимой гепаринотерапии, находившихся на лечении в отделениях Клиники БГМУ в 2017 году. Данные пациенты могут рассматриваться как потенциально имеющие такое серьезное осложнение гепаринотерапии, как ГИТ. Всего за 2017 год в рассматриваемых отделениях многопрофильного стационара гепарины в той или иной форме получали 4136 человек. Таким образом, частота развития ГИТ на фоне гепаринотерапии, по нашим данным, может достигать 1,6%.

Однако для верификации диагноза ГИТ необходимым условием является проведение

лабораторных исследований с определением антител к комплексу гепарин – тромбоцитарный фактор 4 типа (PF4-H). Стоит отметить, что только 45 (68%) пациентам из 66 было проведено подобное исследование. У 42 из 45 пациентов титр PF4-H превышал референсные значения от 50 до 70 %, что можно рассматривать как лабораторную верификацию ГИТ.

Многие авторы также указывают на сложность и несвоевременность диагностики ГИТ, связанной в том числе и с недостаточной доступностью для медицинских учреждений специфической иммунодиагностики [4,7].

В качестве решения проблемы своевременной диагностики ГИТ большинство авторов предлагают использовать «Шкалу 4Т» вероятности ГИТ, которая предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням [4,9]. Так, Н.Ю. Семиголовский рекомендует использование мнемонического «Правила 100 – 50 – 100», включающего 3 оценочных значения: падение уровня тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$ на 5-й день после начала терапии гепарином или в пределах 100 дней от его предшествующего использования [7]. В данном исследовании «Шкала 4Т» не использовалась.

Алгоритм действий для лабораторно подтвержденной ГИТ включает в себя переход на НМГ [13,15] или полный отказ от гепаринов с переходом на альтернативные антикоагулянты негепариновой природы [2,4], а также проведение дуплексного сканирования вен нижних конечностей для исключения тромбоза глубоких вен [8,11].

Выводы

Проведенное исследование показывает, что частота ГИТ как осложнения гепаринотерапии может достигать 1,6%. Несмотря на относительную редкость подобного осложнения, учитывая тяжесть последствий и практику применения гепаринов у пациентов с самыми разнообразными заболеваниями в различных отделениях многопрофильного стационара, проблема ГИТ представляется весьма актуальной. Необходимо привлекать внимание врачей стационаров к данной проблеме, а также внедрять в клиническую практику тесты для определения ГИТ-антител, что способствует своевременной диагностике и лабораторной верификации ГИТ.

Сведения об авторах статьи:

Набиева Алина Артуровна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alin4ik.nabieva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2079-1503.

Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., завкафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Bakirovb@gmail.com. идентификатор ORCID: 0000-0002-3297-1608.

Майер Руслан Амирович – ассистент кафедры госпитальной терапии №2, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ruslanmaier14@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7482-7615.

Хисматуллина Гюльназ Ягафаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: slasg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0590-8443.

Гарипова Зинфира Раисовна – зав. отделением клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kdlkbgmu@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2565-4003.

Музаева Лиана Ирековна – врач-терапевт ФГБОУ ВО БГМУ Минздрав России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lianochka-84@mail.ru. ORCID 0000-0002-8878-3737.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н. Гематология для практического врача. – Москва: МИА. – 2018. – 344 с.
2. Буланова, Е.Л. Гепарининдуцированная тромбоцитопения – анализ проблемы в рамках многопрофильного стационара / Е.Л. Буланова, С.В. Дзюба [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №5. – С. 70-74.
3. Васильев, С.А. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения (обзор) / С.А. Васильев, Л.А. Горгидзе [и др.] // Атеротромбоз. – 2019. – № 1. – Р. 99-114.
4. Марченко, И.А. Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении / И.А. Марченко, А.В. Шиян, А.С. Андреева // Медицинский совет. – 2017. – № 12. – С. 189-195.
5. Меликян А.Л. [и др.]. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений // Онкогематология. – 2017. – Т. 12, №1. – С. 78-87.
6. Рукавицын О.А. Гематология. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 784 с.
7. Семиголовский, Н.Ю. [и др.]. Тромбоцитопения у больных многопрофильного стационара и возможные пути оптимизации ее оценки // Медицинский совет. – 2017. – № 20. – С. 14-19.
8. Arnold D [et al.]. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. – Transfusion Med. Rev. – 2013. – Jul, № 27 (3). – P. 137-145.
9. Cuker A., Gimotty P. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. – Blood – 2012 – № 120 (20) – P. 4160-4167.
10. Deutschman C., Neligan P. Evidence-Based Practice of Critical Care. 3rd Edition – Elsevier – 2019 – 688 p.
11. Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. – Global cardiology science & practice – 2018 – № 2 – P. 15.
12. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. – Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis – 2006 – № 35 (1-2) – P. 37-45.
13. Jang I.-K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis review of heparin-induced thrombocytopenia. – Circulation – 2005 – Vol.111 № 20 – P. 2671-2683.
14. Robertson L., Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. – Cochrane Database Syst. Rev. – 2017 Feb 14.
15. Selleng K, Warkentin T, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. – Crit Care Med – 2007 – № 35 – P. 1165-1176.
16. Warkentin T, Sheppard J [et al.] Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. – Chest Journal – 2013 – № 144 (3) – P. 848-858.

REFERENCES

1. Bokarev I.N. Gematologiya dlya prakticheskogo vracha. – MIA – 2018 – 344 s. (In Russ.).
2. Bulanova E.L., Dzyuba S.V. i soavt. Geparin-inducirovannaya trombocitopeniya – analiz problemy v ramkah mnogoprofil'nogo stacionara. – Anesteziologya i reanimatologiya – 2018 – №5 – S. 70-74. (In Russ.).
3. Vasil'ev S.A., Gorgidze L.A. i soavt. Geparin-inducirovannaya trombocitopeniya (obzor) – Aterotromboz – 2019 – № 1 – P. 99-114. (In Russ.).
4. Marchenko I.A., SHiyani A.V., Andreeva A.S. Sovremennyye metody laboratornoj diagnostiki geparin-inducirovannoy trombocitopenii. – Medicinskij sovet – 2017 – № 12 – S. 189-195. (In Russ.).
5. Melikyan A.L. i soavt. Differencial'naya diagnostika trombocitopenij – Onkogematologiya – 2017 – №1, tom 12 – S. 78-87. (In Russ.).
6. Rukavicyn O.A. – Gematologiya. Nacional'noe rukovodstvo. – GEOTAR-Media – 2019 – 784 s. (In Russ.).
7. Semigolovskij N.YU. i soavt. Trombocitopeniya u bol'nyh mnogoprofil'nogo stacionara i vozmozhnyye puti optimizacii ee ocenki. – Medicinskij sovet – 2017 – № 20 – S. 14-19. (In Russ.).
8. Arnold D [et al.]. Approach to the diagnosis and management of drug-induced immune thrombocytopenia. – Transfusion Med. Rev. – 2013 – Jul, № 27 (3) – P. 137-145.
9. Cuker A., Gimotty P. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. – Blood – 2012 – № 120 (20) – P. 4160-4167.
10. Deutschman C., Neligan P. Evidence-Based Practice of Critical Care. 3rd Edition – Elsevier – 2019 – 688 p.
11. Fathi M. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Identification and treatment pathways. – Global cardiology science & practice – 2018 – № 2 – P. 15.
12. Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: frequency and pathogenesis. – Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis – 2006 – № 35 (1-2) – P. 37-45.
13. Jang I.-K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis review of heparin-induced thrombocytopenia. – Circulation – 2005 – Vol.111 № 20 – P. 2671-2683.
14. Robertson L., Strachan J. Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. – Cochrane Database Syst. Rev. – 2017 Feb 14.
15. Selleng K, Warkentin T, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia in intensive care patients. – Crit Care Med – 2007 – № 35 – P. 1165-1176.
16. Warkentin T, Sheppard J [et al.] Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. – Chest Journal – 2013 – № 144 (3) – P. 848-858.

М.С. Мосоян^{1,2}, Д.М. Ильин^{1,2}

**УВЕЛИЧЕНИЕ СТАДИИ И ИНДЕКСА ГЛИСОНА У ПАЦИЕНТОВ,
ПЕРЕНЕСШИХ РОБОТ-АССИСТИРОВАННУЮ РАДИКАЛЬНУЮ
ПРОСТАТЭКТОМИЮ ПО ПОВОДУ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования. Изучить частоту повышения стадии Т и индекса Глисона после робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП).

Материал и методы. В исследование вошли 142 пациента с локализованным раком предстательной железы, которым была выполнена стандартная нервосберегающая РАРП (44 пациента) и РАРП по разработанной нами методике с сохранением и реконструкцией перипростатических анатомических структур с сохранением (64 пациента) или без сохранения (34 пациента) сосудисто-нервных пучков полового члена.

Результаты. Во всех группах больных послеоперационный индекс Глисона оказался выше дооперационных значений ($p < 0,0001$). При этом динамика изменения этого показателя между группами значимо не различалась ($p = 0,74$). У 20,42% пациентов было отмечено увеличение стадии заболевания до рТ3.

Выводы. Риски возможного увеличения стадии заболевания и степени злокачественности опухолевых клеток у пациентов, перенесших РАРП по поводу локализованного рака предстательной железы, должны учитываться при определении тактики ведения таких больных и при анализе ближайших онкологических результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: РАРП, робот-ассистированная радикальная простатэктомия, рак предстательной железы.

M.S. Mosoyan, D.M. Il'in

**UPSTAGING AND GLEASON UPGRADING IN PATIENTS AFTER ROBOT-
ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER**

Objective. To study the incidence of T-stage and Gleason index elevation after robot-assisted radical prostatectomy (RARP).

Material and methods. The Study included 142 patients with localized prostate cancer after standard nerve-sparing RARP (44 patients) and RARP by the technique developed by us with preservation and reconstruction of periprostatic anatomical structures with preservation (64 patients) or without preservation (34 patients) of neurovascular bundles of the penis.

Results. Postoperative Gleason score in all groups of patients was higher than the preoperative values ($p < 0.0001$). The dynamics of changes in Gleason score did not differ significantly between the groups ($p = 0.74$). The disease upstaging to pT3 was recognized in 20.42% of patients.

Conclusions. Risks of upstaging and upgrading in patients who underwent RARP for localized prostate cancer should be considered when determining the management tactics of these patients and analyzing the immediate oncological results of surgical treatment.

Key words: RARP, robot-assisted radical prostatectomy, prostate cancer.

Одной из важных проблем диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ) остается недооценка стадии опухолевого процесса на предоперационном этапе. При выполнении робот-ассистированной радикальной простатэктомии (РАРП) пациентам с локализованным РПЖ очень низкого риска эскалация стадии заболевания после операции до рТ3 и увеличение суммы баллов по шкале Глисона ≥ 7 выявляются в 35% случаев, а положительный хирургический край (ПХК) – в 16-18% случаев лечения [5,10]. В клиниках экспертного уровня частота ПХК для пациентов со стадией рТ2 составляет 17,4%, со стадией рТ3 – 36,9%, а частота биохимического рецидива спустя 7 лет достигает 21,27% [8]. При этом абластичность РАРП является сопоставимой с результатами открытой радикальной простатэктомии с тенденцией к более низкой частоте возникновения ПХК по сравнению с последней (12,7% и 21,6% соответственно, $p = 0,09$) [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение на собственном клиническом опыте частоты миграции стадии Т (классификации TNM 2016) и изменения суммы баллов по шкале Глисона (индекса Глисона) в послеоперационном периоде РАРП, выполненной разными методиками пациентам с клинически локализованным РПЖ.

Материал и методы

В исследование вошли 142 пациента с локализованным РПЖ (стадия cT1cN0M0-cT2cN0M0), которым была выполнена РАРП как стандартной нервосберегающей техникой (группа Н-РАРП, 44 пациента), так и по разработанной нами методике с сохранением и реконструкцией перипростатических анатомических структур (сфинктер уретры, пубопростатические связки, пубо-промежностная мышца, фасция endopelvica) с сохранением (группа РАРП-А, 64 пациента) или без сохранения (группа РАРП-Б, 34 пациента) сосудисто-нервных пучков полового члена [3].

В исследование не вошли пациенты, которым операции выполнялись в период освоения методики РАРП (первые 50 случаев), пациенты с выраженной сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом, предшествующими обширными операциями на органах малого таза и брюшной полости, а также пациенты, получавшие специфическое неoadъювантное лучевое или медикаментозное лечение РПЖ.

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медиан, 25 и 75 квартилей.

Динамика для нормально распределенных данных исследована при помощи критерия ANOVA Repeated. Для данных, распределение которых отличается от нормального, применялся критерий Вилкоксона (по двум временным точкам) или критерий Фридмана (по семи временным точкам). Динамика исследовалась во всей совокупности больных и в каждой группе по отдельности.

Результаты

На рис. 1 приведены данные об уровне ПСА сыворотки крови в исследованных группах больных. Минимальный уровень ПСА сыворотки крови у пациентов групп Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б составил 3,7 нг/мл, 0,54 нг/мл и 8,8 нг/мл соответственно, а максимальный – 70 нг/мл, 48 нг/мл и 23 нг/мл. Медиана значений ПСА сыворотки крови в группах составила соответственно 9 (6,5;13) нг/мл, 8,4 (6,6;13,6) нг/мл и 13,24 (11,1;19) нг/мл (группы однородны по уровню ПСА, критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,08$) (рис. 1).

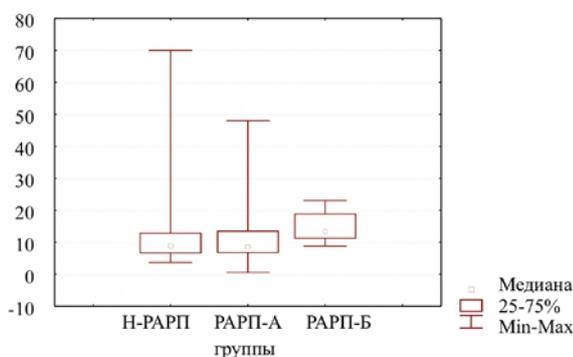


Рис. 1. Уровень ПСА (нг/мл) сыворотки крови в группах. Примечание. Различия между группами статистически не значимы, $p=0,08$

Исходная сумма баллов по шкале Глисона (установленная на основании результатов мультифокальной биопсии предстательной железы у всех пациентов) в группах Н-РАРП, РАРП-А и

РАРП-Б составила соответственно 6 (6;7) баллов, 6 (6;6) баллов и 7 (6;7) баллов ($p=0,21$, рис. 2). Как следует из рис. 2, минимальное значение показателя в группах составило соответственно 5 баллов, 2 балла и 5 баллов для Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б, а максимальное значение во всех группах было 8 баллов.

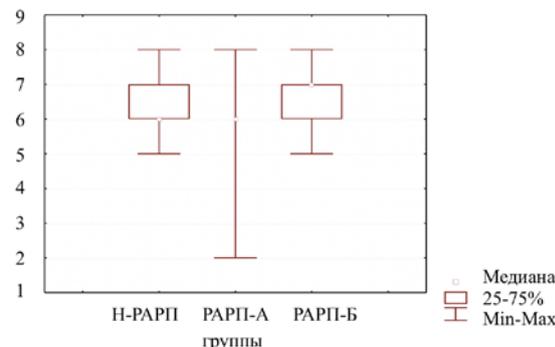


Рис. 2. Сумма баллов по шкале Глисона до операции. Примечание. Различия между группами статистически не значимы, $p=0,21$

В табл. 1 представлены данные по стадиям заболевания у пациентов исследованных групп. Во всех группах у больных была диагностирована локализованная форма РПЖ (T1-T2N0M0). Стадия cT1 была установлена у 90 (63,38%), cT2 – у 52 (36,62%) пациентов. Стадирование осуществляли на основании данных гистологического исследования материала биопсии тканей предстательной железы, данных МРТ органов малого таза, остеосцинтиграфии и рентгенографии грудной клетки.

Таблица 1
Распределение больных РПЖ по стадии болезни, T (классификация TNM 2016)

Стадия РПЖ	Группы		
	Н-РАРП (N=44)	РАРП-А (N=64)	РАРП-Б (N=34)
T1	37 (84,09%)	35 (54,69%)	18 (52,94%)
T2	7 (15,91%)	29 (45,31%)	16 (47,06%)

У всех пациентов было выполнено послеоперационное гистологическое исследование операционного материала. При исследовании препарата предстательной железы во всех группах больных показатель суммы баллов по шкале Глисона оказался выше дооперационных значений. В табл. 2 приведены медиана, нижний и верхний квартили показателя суммы баллов по шкале Глисона в исследованных группах больных до и после операции.

Таблица 2
Сумма баллов по шкале Глисона до и после операции

Показатель	Группы			У всех больных
	Н-РАРП	РАРП-А	РАРП-Б	
До операции	6 (6;7)	6 (6;6)	7 (6;7)	6 (6;7)
После операции	7 (6;7)	7 (6;7)	7,5 (6,5;8)	7 (6;7)

Максимальные значения показателя суммы баллов по шкале Глисона после операции составили 10 баллов в группе Н-РАРП и 9 баллов в группах РАРП-А и РАРП-Б. Увеличение показателя суммы баллов по шкале Глисона

на было статистически значимо относительно исходных значений во всех исследованных группах ($p < 0,0001$). При этом динамика изменения этого показателя между группами значимо не различалась ($p = 0,74$) (рис. 3).

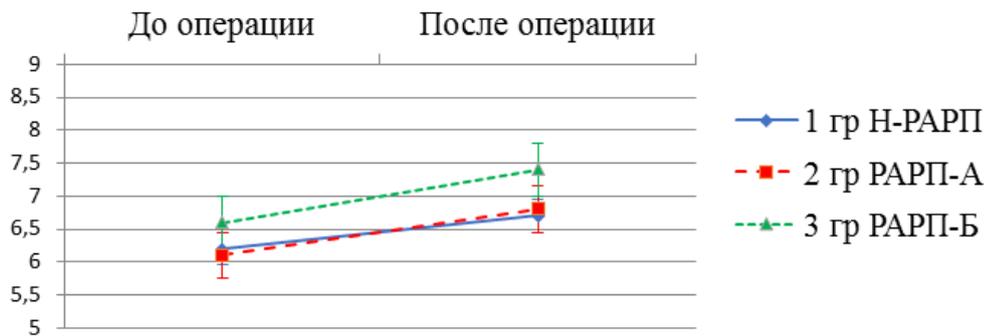


Рис. 3. Динамика показателя суммы баллов по шкале Глисона.
Примечание. Различия в динамике по группам статистически не значимы, $p = 0,74$

Частота встречаемости положительного хирургического края (ПХК) в группах больных значимо не различалась и составила 14,29%, 17,19% и 14,71% соответственно для Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б ($p = 0,82$). Было выявлено различие в стадиях РПЖ до и после операции (табл. 3): у 20,42% пациентов была отмечена эскалация стадии заболевания до местно-распространенного процесса – стадии Т3. Биохимический рецидив за весь период наблюдения был выявлен у 6% пациентов, при этом от прогрессии РПЖ за весь период наблюдения не умер ни один больной.

Таблица 3
Различия в клинической и патологической стадиях РПЖ (TNM, 2016 г.)

Стадия РПЖ	До операции (N=142)	После операции (N=142)
T1	90 (63,38%)	не применимо
T2	52 (36,62%)	113 (79,58%)
T3	0	29 (20,42%)

Обсуждение

В нашей работе недостадирование стадии рТ3 составило более 20%, что соотносится с данными других исследователей. Так, в исследовании Е.И. Велиева и соавт. при клинически локализованном РПЖ стадия рТ3aN0 была выявлена у 13,5% пациентов, рТ3b-4N0 – у 7,4% [1]. Нами было установлено значимое увеличение средних значений суммы баллов по шкале Глисона, что также соотносится с имеющимися литературными данными [1,6,9]. Отсутствие же статистически значимых различий в динамике показателя между группами позволяет сделать вывод об их сопоставимости. В исследовании С. D'Elia и соавт. у 46,7% пациентов с клиническим значением суммы баллов по шкале Глисона от 4 до 6 баллов при патологическом исследовании

удаленной простаты значение было повышено до 3+4=7 баллов, а у 5,3% – до 4+3=7 баллов. Также у 39,7% была выявлена более высокая стадия РПЖ [6]. В другом исследовании миграция индекса Глисона после операции в сторону увеличения наблюдалась у 17,5% пациентов, в сторону уменьшения – у 7,6% [1].

В нашем исследовании частота ПХК в среднем в группах составила 15,4%, при этом частота ятрогенного ПХК, т.е. такого, когда линия отсечения прошла внутри капсулы железы, составив 1,4%. Такое разделение причин возникновения ПХК, на наш взгляд, важно, поскольку в случае, если клиническая стадия опухоли соответствует сТ2, а при гистологическом исследовании определяется рТ3а, то ситуация объясняется ошибкой стадирования. При этом хирург выполнял вмешательство, ориентируясь на показатели ПСА в сыворотке крови, суммы баллов по шкале Глисона и клиническую стадию заболевания, выполняя диссекцию плотную к предстательной железе для максимального сохранения сосудисто-нервных пучков полового члена. Другая ситуация складывается, когда хирург оперирует больного с клинически локализованным РПЖ и патологоанатомический диагноз не расходится с клиническими данными (рТ2), однако диагностируют ПХК. Это означает, что хирург допустил ошибку, выполнив диссекцию в неверном слое, и у таких пациентов вероятность развития биохимического рецидива возрастает [7]. Наличие ПХК может оказывать влияние на возникновение клинического рецидива заболевания у 15% пациентов, особенно в тех случаях, когда выявлены высокая стадия опухоли или низкодифференцированная опухоль [1].

Таким образом, зачастую мы оперируем больных с более агрессивным течением опухо-

левого процесса, чем предполагается на дооперационном этапе и/или местно-распространенным процессом. Риск возникновения ПХК после РАРП должен быть оценен заблаговременно, а частичное билатеральное или унилатеральное сохранение сосудисто-нервных пучков в ходе вмешательства может обеспечить более высокую абластичность процедуры. При этом достичь раннего восстановления континенции можно даже у тех больных, кому не выполнялось сохранение сосудисто-нервных пучков [3]. Вероятность недооценки стадии и степени злокачественности опухоли у значительного числа

пациентов с локализованным РПЖ низкого риска также должна учитываться при выборе тактики активного наблюдения таких больных.

Заключение

Риски возможного повышения стадии заболевания при патологическом исследовании удаленного препарата предстательной железы и увеличения степени злокачественности опухолевых клеток у пациентов с локализованным РПЖ должны учитываться при определении тактики ведения таких больных и анализе ближайших результатов хирургического лечения.

Сведения об авторах статьи:

Мосоян Мкртич Семенович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, завкафедрой урологии с курсом роботической хирургии, руководитель центра роботической хирургии; ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: moso03@yandex.ru.

Ильин Дмитрий Михайлович – врач-уролог СПб ГБУЗ «Городская Марининская больница». Адрес: г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 56. E-mail: melker@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Велиев, Е.И. Радикальная позадилонная простатэктомия: первый российский опыт 15-летнего наблюдения после операции / Е.И. Велиев [и др.] // Онкоурология. – 2013. – №2. – С. 57-62.
2. Велиев, Е.И. Сравнительный анализ частоты позитивных хирургических краев у пациентов, перенесших роботассистированную или позадилонную радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы / Е.И. Велиев, Е.А. Соколов, О.Б. Лоран // Урология. – 2015. – №4. – С. 44-47.
3. Мосоян, М.С. Раннее восстановление функции удержания мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии / М.С. Мосоян, Д.М. Ильин // Трансляционная медицина. – 2017. – Т. 4, №6. – С. 53-61.
4. Abdollah, F. When Should a Positive Surgical Margin Ring a Bell? An Analysis of a Multi-Institutional Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Database / F.Abdollah [et al.] // J Endourol. – 2016. – Vol.30, №2. – P.201-207.
5. Carlsson, S. Oncological and functional outcomes 1 year after radical prostatectomy for very-low-risk prostate cancer: results from the prospective LAPPRO trial / S.Carlsson [et al.] // BJU Int. – 2016. – Vol.118, №2. – P.205-212.
6. D'Elia, C. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy / C.D'Elia [et al.] // Mol Clin Oncol. – 2014. – Vol.2, №6. – P.1145-1149.
7. Hashimoto, T. Clinical effect of a positive surgical margin without extraprostatic extension after robot-assisted radical prostatectomy / T.Hashimoto [et al.] // Urol Oncol. – 2015. – Vol.33, №12. – P.503-506.
8. Hoepffner, J.L. Minimally invasive radical prostatectomy: Contribution of robotic support, functional and oncological outcomes [Article in French] / J.L.Hoepffner [et al.] // Bull Cancer. – 2016. – Vol.103, №5. – P.461-468.
9. Porpiglia, F. Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score / F.Porpiglia [et al.] // Anticancer Res. – 2016. – Vol.36, №9. – P.4833-4839.
10. Tholomier, C. Oncological and functional outcomes of 722 robot-assisted radical prostatectomy (RARP) cases: The largest Canadian 5-year experience / C.Tholomier [et al.] // Can Urol Assoc J. – 2014. – Vol.8, №5-6. – P.195-201.

REFERENCES

1. Veliev, E.I. Radical retropubic prostatectomy: The first Russian experience of 15-year follow-up after surgery / E.I. Veliev [et al.] // Cancer Urology. – 2013. – №2. – P.57-62. (in Russ.)
2. Veliev, E.I. Comparative analysis of positive surgical margin rates in patients undergoing robot-assisted or retropubic radical prostatectomy for prostate cancer / E.I. Veliev, E.A. Sokolov, O.B. Loran // Urologia. – 2015. – №4. – P. 44-47. (in Russ.)
3. Mosoyan, M.S. Early continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy / M.S. Mosoyan, D.M. Ilin // Translational Medicine. – 2017. – Vol. 4, №6. – P.53-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-53-61>
4. Abdollah, F. When Should a Positive Surgical Margin Ring a Bell? An Analysis of a Multi-Institutional Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy Database / F.Abdollah [et al.] // J Endourol. – 2016. – Vol.30, №2. – P.201-207.
5. Carlsson, S. Oncological and functional outcomes 1 year after radical prostatectomy for very-low-risk prostate cancer: results from the prospective LAPPRO trial / S.Carlsson [et al.] // BJU Int. – 2016. – Vol.118, №2. – P.205-212.
6. D'Elia, C. Upgrading and upstaging in prostate cancer: From prostate biopsy to radical prostatectomy / C.D'Elia [et al.] // Mol Clin Oncol. – 2014. – Vol.2, №6. – P.1145-1149.
7. Hashimoto, T. Clinical effect of a positive surgical margin without extraprostatic extension after robot-assisted radical prostatectomy / T.Hashimoto [et al.] // Urol Oncol. – 2015. – Vol.33, №12. – P.503-506.
8. Hoepffner, J.L. Minimally invasive radical prostatectomy: Contribution of robotic support, functional and oncological outcomes [Article in French] / J.L.Hoepffner [et al.] // Bull Cancer. – 2016. – Vol.103, №5. – P.461-468.
9. Porpiglia, F. Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score / F.Porpiglia [et al.] // Anticancer Res. – 2016. – Vol.36, №9. – P.4833-4839.
10. Tholomier, C. Oncological and functional outcomes of 722 robot-assisted radical prostatectomy (RARP) cases: The largest Canadian 5-year experience / C.Tholomier [et al.] // Can Urol Assoc J. – 2014. – Vol.8, №5-6. – P.195-201.

М.С. Мосоян^{1,2}, Д.М. Ильин^{1,2}
**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ШКАЛЫ IPSS И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
У ПАЦИЕНТОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
РОБОТ-АССИСТИРОВАННОЙ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр
имени В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования. Оценить динамику показателя шкалы IPSS и показателя «Качество жизни» у пациентов, перенесших робот-ассистированную радикальную простатэктомию (РАРП).

Материал и методы. Ста сорока двум пациентам с локализованным раком предстательной железы (РПЖ) была выполнена РАРП: стандартная нервосберегающая (Н-РАРП, 44 пациента), модифицированная с сохранением (РАРП-А, 64 пациента) или без сохранения (РАРП-Б, 34 пациента) сосудисто-нервных пучков. Сумма баллов по шкале IPSS и показатель «Качество жизни» оценивались до операции и в течение 12 месяцев после операции.

Результаты. Средний объем простаты в группах Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б составил соответственно 44 (29;65,5) см³, 50 (42,5;61,5) см³ и 40 (33,0;65,0) см³ (p=0,46). В послеоперационном периоде было отмечено значимое снижение суммы баллов по шкале IPSS и показателя «Качество жизни» (p<0,0001), при этом динамика этих показателей между группами значимо не различалась.

Выводы. Выполнение РАРП по поводу локализованного РПЖ при наличии сопутствующей доброкачественной ее гиперплазии уменьшает выраженность симптомов патологии нижних мочевых путей (СНМП) и улучшает качество жизни таких пациентов.

Ключевые слова: робот-ассистированная радикальная простатэктомия, рак предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей (СНМП).

M.S. Mosoyan, D.M. Il'in
**DYNAMICS OF IPSS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS
AFTER ROBOT-ASSISTED RADICAL PROSTATECTOMY**

Objective. To evaluate the dynamics of IPSS and quality of life (QoL) in patients who underwent robot-assisted radical prostatectomy (RARP).

Materials and methods. 142 patients with localized prostate cancer (PCa) underwent RARP: standard nerve-preserving (N-RARP, 44 patients), modified with preservation (RARP-A, 64 patients) or without preservation (RARP-B, 34 patients) of nerve-vascular bundles. The IPSS score and QoL were assessed preoperatively and at 12 months postoperatively.

Results. The mean prostate volume in the N-RARP, RARP-A, and RARP-B groups was 44 (29;65.5) cm³, 50 (42.5;61.5) cm³, and 40 (33.0;65.0) cm³ (p=0.46), respectively. In the postoperative period, there was a significant decrease in the sum of the IPSS and QoL scores (p<0.0001), with no significant difference in the dynamics between the groups.

Conclusions. RAPP for localized PCa with concomitant benign hyperplasia reduces the severity of lower urinary tract symptoms and improves the QoL of these patients.

Key words: RARP, robot-assisted radical prostatectomy, prostate cancer, lower urinary tract symptoms (LUTS).

Рак предстательной железы (РПЖ) и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) являются распространенными заболеваниями у мужчин пожилого возраста. ДГПЖ часто сопутствует аденокарциноме простаты, и жалобы, с которыми пациент первично обращается за консультацией, в основном обусловлены ирритативными и обструктивными симптомами, степень их выраженности которых влияет на качество жизни пациентов.

У пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу РПЖ, качество жизни определяется преимущественно одним фактором – наличием или отсутствием недержания мочи [1,6,7,8].

Целью настоящего исследования являлась оценка динамики показателей шкалы IPSS и показателя «Качество жизни» у пациентов, перенесших робот-ассистированную радикальную простатэктомию по поводу локализованного РПЖ.

Материал и методы

В исследование были включены 142 больных с локализованной формой РПЖ (стадия cT1c-T2cN0M0). Больные были разделены на три группы в зависимости от методики выполнения операции: в группу Н-РАРП (группа сравнения) вошли 44 пациента, которым была выполнена стандартная нервосберегающая операция, в группы РАРП-А и РАРП-Б вошли соответственно 64 и 34 пациента, которым робот-ассистированная операция выполнялась по модифицированной методике с сохранением и реконструкцией окружающих предстательную железу анатомических структур с сохранением (группа РАРП-А) или без сохранения (группа РАРП-Б) сосудисто-нервных пучков [3]. Сумму баллов по шкале IPSS (International Prostatic Symptom Score, международная шкала оценки простатических симптомов) и показатель «Качество жизни» оценивали до операции, сразу после удаления

уретрального катетера и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции.

Для количественных данных выполнялась проверка нормальности данных с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные переменные, распределение которых не отличается от нормального, описаны через среднее значение и стандартную ошибку среднего. Количественные данные, распределение которых отличается от нормального, описаны при помощи медианы, 25 и 75 квартилей.

Динамика для нормально распределенных данных исследована при помощи критерия ANOVA Repeated. Для результатов, распределение которых отличается от нормального, применялся критерий Вилкоксона (по двум временным точкам) или критерий Фридмана (по семи временным точкам). Динамика исследовалась во всей совокупности больных и в каждой группе по отдельности.

Результаты

По объему предстательной железы исследованные группы значимо не различались. Средний объем предстательной железы в группах Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б составил соответственно 44 (29;65,5) см³, 50 (42,5;61,5) см³ и 40 (33,0;65,0) см³ ($p=0,46$, рис. 1). Минимальный объем предстательной железы составил 13 см³ в группах Н-РАРП и РАРП-А, 20 см³ – в группе РАРП-Б. Максимальный объем органа во всех 3-х группах составил 148 см³, 135 см³ и 85 см³ соответственно.

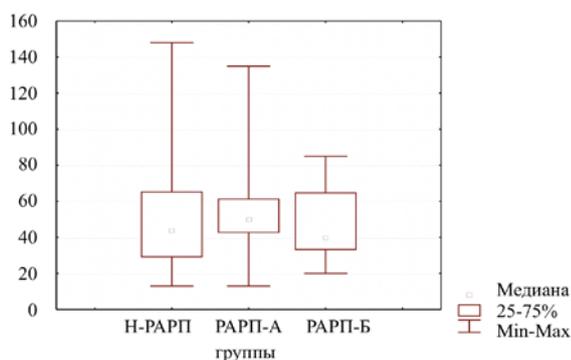


Рис. 1. Объем предстательной железы (см³) у пациентов в 3-х группах. Примечание. Различия между группами статистически не значимы, $p=0,46$

По сумме баллов по шкале IPSS группы также значимо не различались. На рис. 2 представлены медианы значений, которые составили 15 (12;21,5) баллов, 14 (9;19) баллов и 14 (9;16) баллов ($p=0,33$), что соответствовало среднетяжелой симптоматике со стороны нижних мочевыводящих путей. Минимальное значение в группах Н-РАРП и РАРП-А составили 2, в группе РАРП-Б – 3 балла. Максимальная сумма баллов у пациен-

тов в исследованных группах составила 31, 32 и 33 балла соответственно (рис. 2).

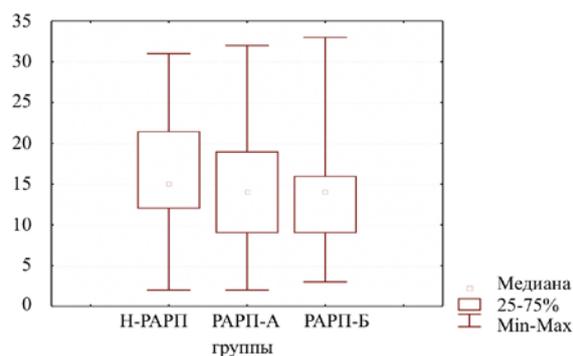


Рис. 2. Баллы по шкале IPSS до операции. Примечание. Различия между группами статистически не значимы, $p=0,33$

На рис. 3 представлено распределение больных в группах Н-РАРП, РАРП-А и РАРП-Б по значению показателя «Качество жизни», который определялся на основании ответа пациентов на вопрос: «Как бы Вы отнеслись к тому, если бы Вам пришлось мириться с имеющимися у Вас урологическими проблемами до конца жизни?» в баллах от 0 до 6: 0 означает «очень хорошо», 1 – «хорошо», 2 – «удовлетворительно», 3 – «смешанное чувство», 4 – «неудовлетворительно», 5 – «плохо», 6 – «очень плохо». Медиана значений составила соответственно 3(2;4) балла, 3(2,4) балла и 2(2;5) балла ($p=0,83$) (рис. 3).

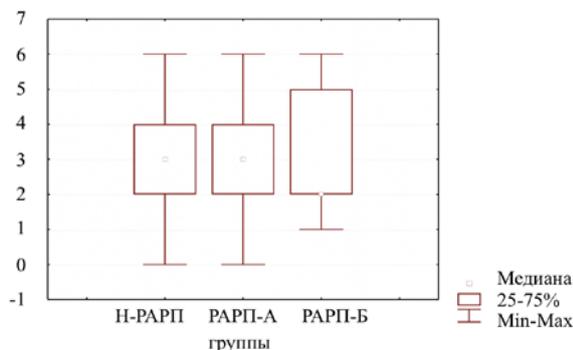


Рис. 3. Баллы по показателю «Качество жизни» у пациентов в группах до операции. Примечание. Различия между группами статистически не значимы, $p=0,83$

В послеоперационном периоде было отмечено значимое снижение суммы баллов по шкале IPSS в целом на протяжении периода наблюдения за больными ($p<0,0001$) (рис. 4). Между группами динамика показателя суммы баллов по шкале IPSS значимо не различалась, при этом спустя месяц после операции наблюдалась тенденция к максимальному снижению этого показателя в группе РАРП-А (критерий Фридмана $p=0,247$) (рис 5). Через 12 месяцев после операции снижение суммы баллов по шкале IPSS составило в группах 70-77%, что соответствовало легкой степени симптомов нижних мочевых путей (рис. 6).

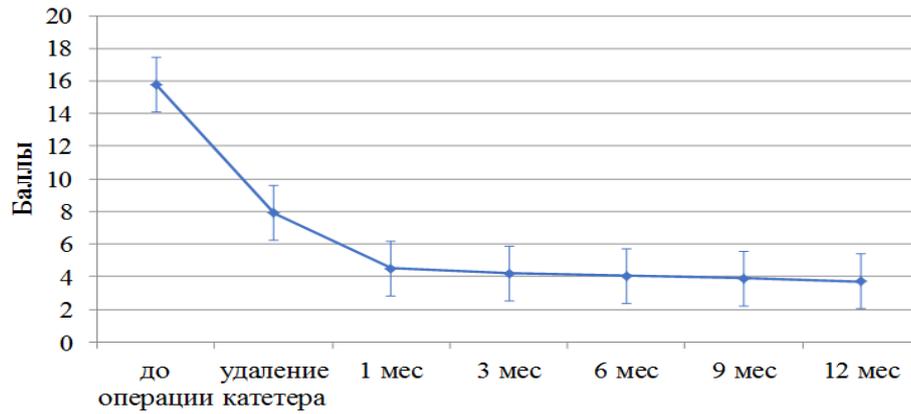


Рис. 4. Динамика показателя шкалы IPSS после операции. Критерий Фридмана $p < 0,0001$

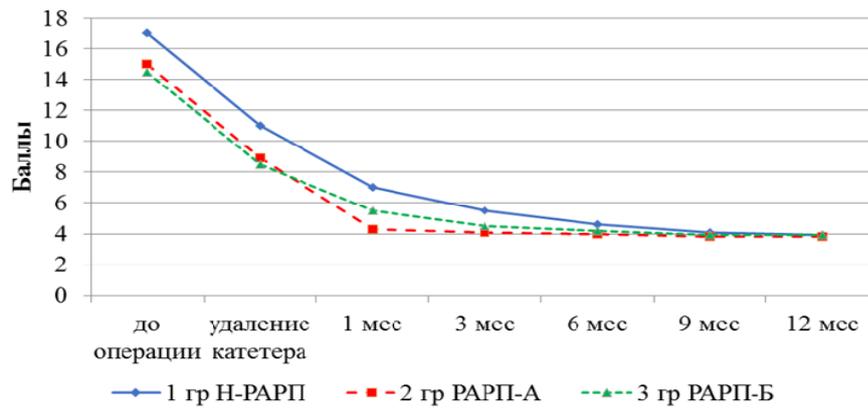


Рис. 5. Сравнение динамики показателя шкалы IPSS после операции между группами. Однофакторный дисперсионный анализ по Фридману $F=1,245$, $p=0,247$

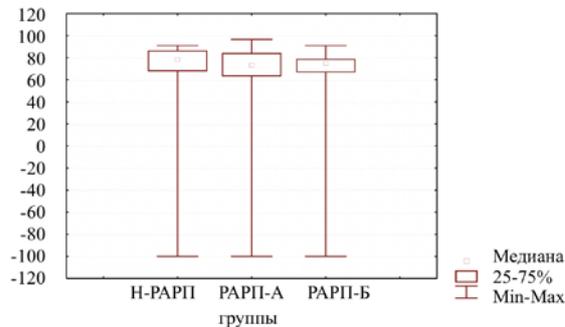


Рис. 6. Уровень снижения показателя суммы баллов по шкале IPSS в группах за 12 месяцев, %

Была выявлена статистически значимая динамика показателя «Качество жизни» в целом относительно исходного значения: как и для показателя по шкале IPSS, максимальное снижение показателя наблюдали в течение первого месяца после операции ($p < 0,0001$) (рис. 7).

Динамика показателя «качество жизни» в группах также значимо не различалась (критерий Фридмана $p=0,36$) (рис. 8). При этом отмечалась тенденция к более выраженному снижению в группах РАРП-А и РАРА-Б по сравнению с группой Н-РАРП, начиная с первого послеоперационного месяца.

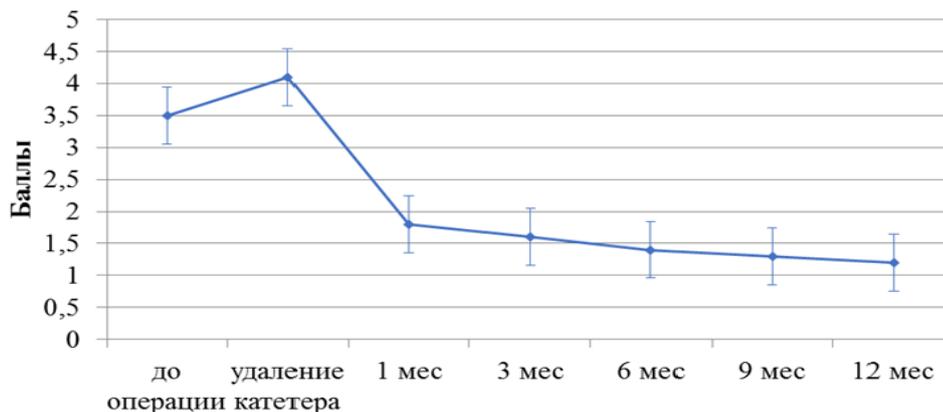


Рис. 7. Динамика показателя «качество жизни» после операции. Критерий Фридмана $p < 0,0001$

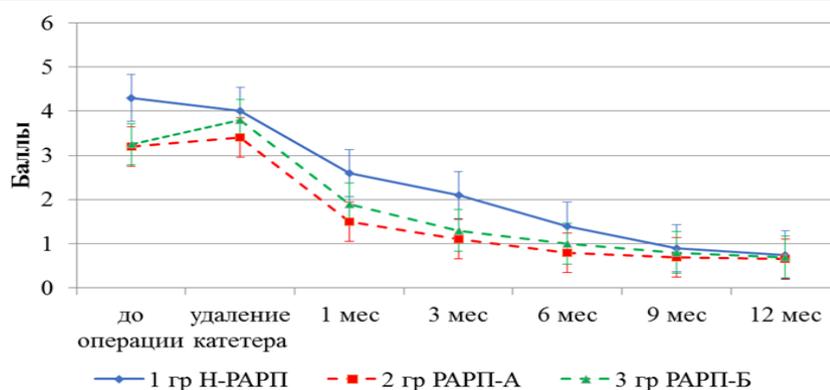


Рис. 8. Сравнение динамики показателя «качество жизни» между группами. Однофакторный дисперсионный анализ по Фридману $F=1,096$, $p=0,360$

Обсуждение

До 60% российских мужчин страдают симптомами нижних мочевых путей [2]. После выполнения РАРП наши пациенты испытывали значительное облегчение симптомов, обусловленных симптомами накопления и опорожнения мочевого пузыря ($p<0,001$). Также пациенты отмечали значительное улучшение качества жизни ($p<0,001$). Мы связываем эти показатели с тем, что у большинства пациентов всех групп до операции имелись расстройства мочеиспускания, обусловленные наличием сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП), выполненная по поводу РПЖ, являлась в том числе лечебным пособием по отношению к ДГПЖ. По результатам предоперационного обследования и заполнения пациентами опросника IPSS было выявлено, что в группе Н-РАРП у пациентов имелись умеренные и выраженные, а в группах РАРП-А и РАРП-Б – умеренные симптомы нижних мочевых путей, медианы значений которых составили 15 (12;21,5) баллов, 14 (9;19) баллов и 14 (9;16) баллов соответственно. В графе шкалы «Качество жизни» (QoL) до операции большинство пациентов отмечали «смешанное чувство». В нашем исследовании отмечена выраженная динамика снижения суммы баллов по шкале IPSS и уменьшение показателя «Качество жизни»

(т.е. качество жизни становилось лучше), что уже спустя месяц после операции выражалось в облегчении симптомов нижних мочевых путей до легкой симптоматики, а качества предстоящей жизни – до уровней «хорошо» и «очень хорошо». Характер кривых на графиках IPSS и QoL значимо не различался между группами, однако отмечалась тенденция к более выраженному и раннему снижению показателей в группах РАРП-А и РАРП-Б. Наши результаты находят подтверждение в ряде исследований [2,4,5,9,10]. Так, по данным L. Wang и соавт. (2011 г.) сумма баллов по шкале IPSS у пациентов до РАРП, через 3, 6 и 12 месяцев после операции составила соответственно 14,1 балла, 5,2 балла, 3,0 балла и 2,9 балла [11]. В исследовании А.В. Бормотина и соавт. (2014 г.) сравнивалась динамика показателей по шкале IPSS и показателя «Качество жизни» (QoL) в группах пациентов, перенесших РАРП и ОРП [1]. Уровень IPSS составил в группах соответственно 11,7 и 11,04 балла; после операции – 6,44 и 7,54 балла. Уровень качества жизни – 3,2 и 4,04 балла, после операции – 1,76 и 1,8 балла соответственно.

Заключение

Выполнение РАРП по поводу локализованного РПЖ при наличии сопутствующей ДГПЖ способствует значимому уменьшению выраженности симптомов нижних мочевых путей и улучшению качества жизни таких пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Мосоян Мкртич Семенович – д.м.н., профессор кафедры урологии с курсом урологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, завкафедрой урологии с курсом роботической хирургии, руководитель центра роботической хирургии; ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Адрес: г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2. E-mail: moso03@yandex.ru.

Ильин Дмитрий Михайлович – врач-уролог СПб ГБУЗ «Городская Марининская больница». Адрес: г. Санкт-Петербург, Литейный пр., 56. E-mail: melker@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бормотин, А.В. Качество жизни пациентов старше 70 лет, перенесших радикальное оперативное лечение по поводу рака предстательной железы / А.В. Бормотин [и др.] // Онкоурология. – 2014. – Т.10, №1. – С.58-63.
2. Корнеев, И.А. Эпидемиология расстройств мочеиспускания у мужчин Российской Федерации / И.А.Корнеев [и др.] // Урология. – 2016. – №2 (прил.). – С.70-75.
3. Мосоян, М.С. Раннее восстановление функции удержания мочи после робот-ассистированной радикальной простатэктомии / М.С. Мосоян, Д.М. Ильин // Трансляционная медицина. – 2017. – Т.4, №6. – С. 53-61.

4. Gordon, A. Long-term outcomes in severe lower urinary tract symptoms in men undergoing robotic-assisted radical prostatectomy / A.Gordon, D.W.Skarecky, T.Ahlering // Urology. – 2014. – Vol.84, №4. – P.826-831.
5. Haga, N. The Effect of the Vesical Adaptation Response to Diuresis on Lower Urinary Tract Symptoms after Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Pilot Proof of Concept Study / N.Haga [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol.11, №7. – e0159514.
6. Haga, N. Timing of Urinary Pad Exchanges Was the Most Important Factor Affecting Quality of Life in the Early Postoperative Period After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy / N.Haga [et al.] // J Endourol. – 2015. – Vol.29, №9. – P.1044-1051.
7. Kirschner-Hermanns, R. Quality of life following radical prostatectomy / R.Kirschner-Hermanns, G.Jakse // Crit. Rev. Oncometamol. – 2002. – Vol.43, №2. – P.141-151.
8. Mager, R. Prevention of postprostatectomy incontinence: etiology and risk factors [Article in German] / R.Mager [et al.] // Urologe A. – 2014. – Vol.53, №3. – P.327-332.
9. Murphy, G. Urinary Bother as a Predictor of Postsurgical Changes in Urinary Function After Robotic Radical Prostatectomy / G.Murphy [et al.] // Urology. – 2015. – Vol.86, №4. – P.817-823
10. Skarecky, D. Analysis of Improved Urinary Peak Flow Rates After Robot-Assisted Radical Prostatectomy / D.Skarecky [et al.] // J Endourol. – 2015. – Vol.29, №10. – P.1152-1158.
11. Wang, L. The natural history of voiding function after robot-assisted laparoscopic radical Prostatectomy / L.Wang [et al.] // Urol Oncol. – 2011. – Vol.29, №2. – P.177-182.

REFERENCES

1. Bormotin, A.V. Quality of life in patients over 70 years old after radical surgery for prostate cancer / A.V. Bormotin [et al.] // Cancer Urology. – 2014. – Vol.10, №1. – P.58-63. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2014-10-1-58-63>
2. Korneev, I.A. Epidemiology of urinary disorders in men in the russian federation / I.A. Korneev [et al.] // Urologiia. – 2016. – №2-S2. – P. 70-75 (in Russ.)
3. Mosoyan, M.S. Early continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy / M.S. Mosoyan, D.M. Ilin // Translational Medicine. – 2017. – Vol. 4, №6. – P.53-61. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2017-4-6-53-61>
4. Gordon, A. Long-term outcomes in severe lower urinary tract symptoms in men undergoing robotic-assisted radical prostatectomy / A.Gordon, D.W.Skarecky, T.Ahlering // Urology. – 2014. – Vol.84, №4. – P.826-831.
5. Haga, N. The Effect of the Vesical Adaptation Response to Diuresis on Lower Urinary Tract Symptoms after Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: A Pilot Proof of Concept Study / N.Haga [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol.11, №7. – e0159514.
6. Haga, N. Timing of Urinary Pad Exchanges Was the Most Important Factor Affecting Quality of Life in the Early Postoperative Period After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy / N.Haga [et al.] // J Endourol. – 2015. – Vol.29, №9. – P.1044-1051.
7. Kirschner-Hermanns, R. Quality of life following radical prostatectomy / R.Kirschner-Hermanns, G.Jakse // Crit. Rev. Oncometamol. – 2002. – Vol.43, №2. – P.141-151.
8. Mager, R. Prevention of postprostatectomy incontinence: etiology and risk factors [Article in German] / R.Mager [et al.] // Urologe A. – 2014. – Vol.53, №3. – P.327-332.
9. Murphy, G. Urinary Bother as a Predictor of Postsurgical Changes in Urinary Function After Robotic Radical Prostatectomy / G.Murphy [et al.] // Urology. – 2015. – Vol.86, №4. – P.817-823
10. Skarecky, D. Analysis of Improved Urinary Peak Flow Rates After Robot-Assisted Radical Prostatectomy / D.Skarecky [et al.] // J Endourol. – 2015. – Vol.29, №10. – P.1152-1158.
11. Wang, L. The natural history of voiding function after robot-assisted laparoscopic radical Prostatectomy / L.Wang [et al.] // Urol Oncol. – 2011. – Vol.29, №2. – P.177-182.

УДК 616.596-007.44-002-053.2-089

© А.Р. Касьян, В.У. Сатаев, В.Г. Алянгин, 2020

А.Р. Касьян^{1,2}, В.У. Сатаев², В.Г. Алянгин² ДВА ПОДХОДА К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ ВРОЩЕГО НОГТЯ У ДЕТЕЙ

¹ГАУЗ «Лениногорская центральная районная больница», г. Лениногорск

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования. Сравнить два способа хирургического лечения вросшего ногтя у детей.

Материал и методы. Проведено сравнение результатов лечения вросшего ногтя по методике Winograd среди 126 пациентов (72 пациента прооперированы классическим способом, 54 – модифицированным) и 18 пациентов по методу Vandenbos.

Результаты. Хирургическое лечение онихокриптоза с использованием краевой резекции ногтевой пластинки с механической или лазерной матриксэктомией оправдано малой травматичностью и короткими сроками заживления послеоперационной раны – 13,4±3,95 дня. Поэтому данный метод рекомендуется авторами к использованию у пациентов, не имеющих избыточно развитых боковых ногтевых валиков. При этом важно избегать излишней резекции ногтевой пластинки с целью сохранения опорной функция ногтя и его эстетической привлекательности.

Резекция бокового валика предпочтительна в запущенных случаях болезни и при выраженной гипертрофии боковых ногтевых валиков. Данный подход в итоге приводит к очень хорошему косметическому результату и низкой вероятности рецидива болезни, что перекрывает неудобства, связанного с длительным (34,4±3,06 дня) заживлением послеоперационной раны.

Ключевые слова: вросший ноготь, онихокриптоз, операция Winograd, операция Vandenbos.

A.R. Kasyan, V.U. Sataev, V.G. Alyangin TWO APPROACHES TO SURGICAL TREATMENT OF INGROWN NAIL IN CHILDREN

Purpose of the study. To compare two methods of surgical treatment of ingrown nail in children.

Materials and methods. We compared the results of treating of an ingrown nail using the Winograd method among 126 patients (72 patients were operated on by the classical way, 54 - by modified one) and 18 patients according to the Vandenbos method.

Conclusion. Surgical treatment of onychocryptosis using the classic and modified Winograd method is justified by low morbidity and short healing time of the postoperative wound $13,4 \pm 3,95$ days. Therefore, this method is recommended by the authors for use in patients who do not have hypertrophied nail folds. It is necessary to try not to unnecessarily narrow the nail plate, but to resect only its ingrown part. Then the supporting function of the nail and aesthetic appeal will be preserved.

Surgical treatment of onychocryptosis using the Vandenbos method is preferred for advanced cases of the disease and for severe hypertrophy of the nail folds. This approach ultimately leads to a very good cosmetic result and a low probable relapse of the disease, which justifies the inconvenience of prolonged $34,4 \pm 3,06$ days healing of the postoperative wound.

Key words: ingrown nail, onychocryptosis, Winograd operation, Vandenbos operation.

Вросший ноготь, или онихокриптоз, – широко распространённое заболевание среди населения всех возрастных групп с бимодальными пиками в возрасте 10-14 лет; 15-19 лет; 50 лет [1]. Оно характеризуется врастанием ногтевой пластинки в мягкие ткани бокового ногтевого валика преимущественно первого пальца стопы и сопровождается болью, присоединением местной, чаще всего стафилококковой инфекции и разрастанием грануляционной ткани вокруг раны. Основными причинами, способствующими развитию онихокриптоза являются: травма бокового ногтевого валика при стрижке ногтей, ношение тесной обуви, костная патология стоп, плохая гигиена, травмы. Отдельно следует упомянуть семейную предрасположенность, частота возникновения вросшего ногтя у ближайших родственников значительно выше по отношению к общей популяции населения [2,3].

Среди хирургических подходов к лечению вросшего ногтя можно выделить способы, основой которых являются частичная резекция или полное удаление ногтевой пластинки и методы лечения, целью которых является вмешательство в мягкие ткани бокового ногтевого валика.

Процедуре иссечения бокового ногтевого валика при лечении вросшего ногтя более 100 лет. Woods впервые описал грануляции бокового ногтевого валика в 1869 году, а Cotting в 1872 году включил в резекцию бокового ногтевого валика грануляции и нормальную ткань для предотвращения рецидивов. Neu в 1923 году описал щадящее удаление мягких тканей рядом с ногтевой пластинкой. В 1933 году Du Vries описал широкое удаление кожи и подкожной жировой клетчатки для устранения избыточной складки бокового валика. Lloyd-Davies и Brill утверждали, что резекция ткани уменьшает ее объем вокруг пальцев ног, что уменьшает вероятность того, что новая ногтевая пластинка вырастет в боковой валик. В настоящее время существуют пять различных стратегий удаления кожи бокового валика: треугольником, полумесяцем, эллипсом, полу-эллипсом, радикально [4].

Один из способов резекции мягких тканей вокруг ногтя, а именно операцию по методике Vandenbos, стал применяться в нашей клинике с 2018 года. Этот метод предполагает

резекцию бокового ногтевого валика, ноготь и матрица ногтя при этом не затрагиваются. Послеоперационную рану оставляют открытой, эпителизация обычно проходит в течение 6 недель. Этот подход сопряжен с высокой интенсивностью послеоперационной боли и, более высоким риском послеоперационного кровотечения и более длительным временем восстановления. Сторонники этого метода утверждают, что эти кратковременные трудности послеоперационного периода оправданы низким уровнем рецидивов и отличным косметическим результатом. Способ Vandenbos является довольно популярным в наши дни. Он был впервые описан в 1959 году [5]. У детей применение данного способа лечения описано R.N. Haricharan, J. Masquijo, M. Bettoli. Этот метод лечения характеризуется отсутствием рецидивов, отличным косметическим результатом и высокой удовлетворенностью пациентов [6].

Другим подходом к хирургическому лечению вросшего ногтя является краевая резекция ногтевой пластинки. При данном подходе резецируется вросший край ногтя, ногтевая пластинка при этом сужается. Данная процедура обычно сопровождается удалением ростковой зоны резецируемой части ногтя с целью предотвращения рецидивов. Такой подход впервые описан американским врачом-ортопедом А.М. Winograd в 1929 году [7]. Этот метод и по сей день является успешной и часто выполняемой хирургической процедурой при вросшем ногте [8,9,10]. Для уменьшения рецидивов существует много способов, дополняющих данную операцию, это химическая матриксэктомия, криодеструкция, электрокоагуляция, ультразвуковая или лазерная деструкция зоны роста удаляемой части ногтевой пластинки [11]. В нашей клинике с целью улучшения результатов лечения классическая операция Винограда дополняется лазерной матриксэктомией с помощью диодного лазерного скальпеля в авторском варианте (патент РФ на изобретение № 2695308 от 22 июля 2019 г.). Данная модификация позволила снизить рецидивы после операционного вмешательства, ускорить заживление послеоперационной раны и уменьшить боль. Хотя анализ рецидивов после проведения операции Винограда в ее классическом виде и с моди-

фикацией показали, что данный способ лечения, несмотря на техническую простоту, широкую распространенность и эффективность, подходит не для всех пациентов.

Цель данной работы – сравнить два способа хирургического лечения вросшего ногтя у детей.

Исследование проведено на кафедре детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России на клинических базах (ГБУЗ Республики Башкортостан «Республиканская детская клиническая больница», ГАУЗ Республики Татарстан «Лениногорская центральная районная больница»). Проведенное исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией одобрено биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Материал и методы

В период с октября 2017 по июнь 2020 года в детском хирургическом отделении Лениногорской ЦРБ было прооперировано 126 пациента с вросшим ногтем по методу Winograd (72 пациента классическим способом, 54 – модифицированным). С февраля 2019 года по июнь 2020 года прооперировано 18 пациентов по методу Vandebos. В исследовании приняли участие пациенты до 18 лет. Возраст пациентов, прооперированных по методу Winograd, варьировал от 3 месяцев до 17 лет и 6 месяцев; прооперированных по методу Vandebos – от 8 лет 4 месяцев до 16 лет 3 месяцев), с II или III степенями вросшего ногтя по классификации Heifetz.



Рис. 1. Проведение инфильтративной анестезии

С целью минимизации интраоперационного кровотечения на основание первого пальца накладывался резиновый жгут. После этого проводилась инфильтративная анестезия 2% раствором новокаина посредством инсулинового шприца с иглой 29G. Первый вкол производили в угол между задним и боковым ногтевыми валиками с поражённой стороны

(рис. 1). Далее после создания «лимонной корки» производились последующие один или два вкола в боковой ногтевой валик, в уже обезболенную область, смещаясь к подушечке пальца. Инфильтративная анестезия, проведенная таким образом, вызывала у пациентов незначительную боль и распирающие ощущения лишь в момент первого вкола и в целом хорошо переносилась маленькими пациентами. Для достижения полного обезболивания, как правило, требовалось от 0,5 до 1 мл 2% раствора новокаина на одну сторону.

После проведенной анестезии при выполнении классической операции Винограда производилось аккуратное вывихивание вросшего края ногтевой пластинки зажимом типа москит. Ногтевая пластинка при этом плотно прижималась пальцем хирурга к ногтевому ложу для предотвращения ее отслоения. После чего производились краевая резекция врастающего края ногтя остроконечными ножницами и механическая деструкция зоны роста удаляемой части ногтевой пластинки острозаточенной ложечкой Фолькмана (рис. 2). Задний валик при этом не разрезался. Послеоперационная рана промывалась 3% раствором перекиси водорода, снимался жгут с основания пальца и накладывалась давящая повязка с антибактериальной мазью.



Рис. 2. Кюретаж зоны роста без разреза заднего валика

При выполнении краевой резекции ногтевой пластинки и лазерной матриксэктомии (рис. 3) после обезболивания производились разрез заднего ногтевого валика, затем вывихивание и краевая резекция ногтевой пластинки (рис. 4). Затем тонким световодом диодного лазерного скальпеля ЛСП-«ИРЭ-Полус» подавался луч длиной волны 0,97 нм и мощностью 1,7 Вт (рис. 5), и непрерывными движениями кончика световода по оси пальца формировалась площадка лазерной деструкции, состоящая из параллельных дорожек сероватого цвета, уложенных одна за другой. Затем лазерным

скальпелем иссекалась грануляционная ткань бокового валика. Рана промывалась 3% раствором перекиси водорода, резиновый жгут срезался и накладывалась давящая повязка с антибактериальной мазью. Данная оригинальная методика защищена Патентом РФ № 2695308 от 22 июля 2019 г.

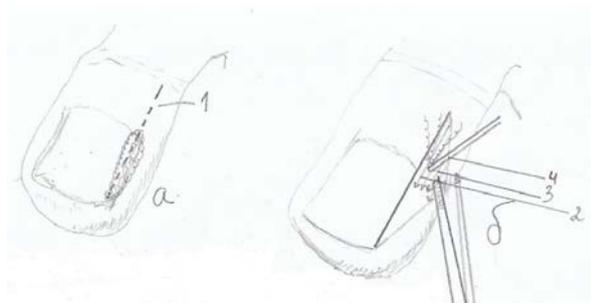


Рис. 3. Схема операции: краевая резекция ногтевой пластинки и лазерная деструкция зоны роста: а – внешний вид I пальца стопы при вросшем ногте до начала операции; б – вид операционной раны во время оперативного вмешательства; 1 – предполагаемая линия разреза; 2 – линии формирования дорожек лазерного струпа; 3 – площадка лазерной деструкции зоны роста, резецированной части ногтевой пластинки; 4 – кончик световода портативного диодного лазерного скальпеля

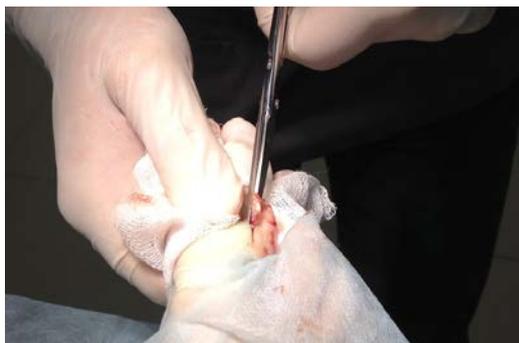


Рис. 4. Краевая резекция ногтевой пластинки



Рис. 5. Лазерная деструкция зоны роста

Операция Vandembos выполнялась после инфильтративной анестезии и наложением резинового жгута на основание первого пальца стопы. Перед обработкой операционного поля выполнялась разметка резецируемой части бокового валика (рис. 6). Боковой валик с пораженной стороны резецировался по вертикальной плоскости (рис. 7). В результате иссечения избыточной ткани бокового валика вместе с грануляциями открывался вросший

край ногтевой пластинки, который мог далее беспрепятственно расти. Далее выполнялся тщательный гемостаз посредством электрокоагуляции или лазерной вапоризации (рис. 8), послеоперационная рана промывалась 3% раствором перекиси водорода, резиновый жгут ослаблялся, производился контроль гемостаза, если гемостаз был удовлетворительный, жгут срезался и накладывалась давящая повязка с антибактериальной мазью.



Рис. 6. Разметка резецируемой части бокового валика



Рис. 7. Резекция бокового ногтевого валика



Рис. 8. Гемостаз операционной раны

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics v. 20.0. Описательная статистика включала среднее арифметическое и стандартное отклонение для количественных показателей, а также частоту встречаемости значения в выборке и соответствующий процент для качественных показателей.

Результаты и обсуждение

Рецидивы после проведенного лечения. В 4 случаях (5,5%) у 72 пациентов после проведения классической операции по методу Winograd возникли рецидивы, и в 1 случае (1,85%) у 54 пациентов – после проведения модифицированного варианта операции. Анализируя каждый случай рецидива болезни, прослеживалась следующая закономерность – во всех случаях у пациентов боковые валики первого пальца стопы были гипертрофированными и нависали над ногтевой пластинкой. После краевой резекции ногтя и матриксэктомии через 3-9 месяцев после операции боковые валики напоздали уже на суженную ногтевую пластинку, и возникал рецидив. После операций Vandenbos ни у одного из 18 пациентов рецидивов не было.

Время заживления послеоперационной раны у пациентов, прооперированных по методике Winograd, составило $13,4 \pm 3,95$ дня. В группе пациентов, прооперированных по методу Vandenbos, – $34,4 \pm 3,06$ дня. Длительное заживление послеоперационной раны и изначально большой объем операции являются главными недостатками операции Vandenbos. Поэтому данный способ применялся нами лишь при выраженной гипертрофии боковых ногтевых валиков.

Косметический результат. Хороший косметический эффект при выполнении операции Winograd достигается в том случае, если резецируется только вросшая часть ногтевой пластинки. Необходимо не допускать избыточной резекции ногтя, так как сужение ногтевой пластинки снижает его опорную функцию и ухудшает косметический результат. Пациенты, которым была выполнена операция Vandenbos, имели очень хороший косметический результат (рис. 9), который достигался за счет формирования новых, имеющих

значительно меньший объем и не нависающих над ногтем боковых валиков.



Рис. 9. 1 месяц после операции Vandenbos

Заключение

Хирургическое лечение онихокриптоза с использованием краевой резекции ногтевой пластинки с механической или лазерной матриксэктомией оправдано малой травматичностью и короткими сроками заживления послеоперационной раны – $13,4 \pm 3,95$ дня. Поэтому данный метод рекомендуется авторами к использованию у пациентов, не имеющих избыточно развитых боковых ногтевых валиков. Необходимо только стараться излишне не заужив ногтевую пластинку, а резецировать только ее вросшую часть, тогда сохранятся опорная функция ногтя и эстетическая привлекательность.

Резекция бокового валика предпочтительна в запущенных случаях болезни и при выраженной гипертрофии боковых ногтевых валиков. Данный подход в итоге приводит к очень хорошему косметическому результату и низкой вероятности рецидива болезни, что оправдывает неудобства, связанного с длительным заживлением послеоперационной раны ($34,4 \pm 3,06$) дня.

Сведения об авторах статьи:

Касьян Армен Рафаэлович – аспирант кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 423250, г. Лениногорск, ул. Садриева, 20. E-mail: arneh123@mail.ru.

Сатаев Валерий Уралович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sataev.valery@gmail.com.

Алянгин Владимир Григорьевич – д.м.н., доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: endo17@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cho S.Y. Epidemiology and bone-related comorbidities of ingrown nail: A nationwide population-based study / S.Y. Cho, Y.C. Kim, J.W. Choi. // J Dermatol. – 2018 Sep - Vol. 28.-P.
2. Mainusch, O.M. Ingrown toenails-options for daily practice / O.M. Mainusch, C.R. Löser // Hautarzt. –2018. - Vol. 69(9). - P.726-730.
3. Arica I.E. Clinical and Sociodemographic Characteristics of Patients with Ingrown Nails./ I.E. Arica, S. Bostanci, P. Kocyigit, D.A. Arica // J. Am Podiatr Med Assoc. – 2019 May - Vol. 109(3) - P.201-206.
4. De Brule M.B. Operative treatment of ingrown toenail by nail fold resection without matricectomy./ M.B. De Brule // J. Am Podiatr Med Assoc. - 2015 Jul - Vol. 105(4) -P.295-301.
5. Livingston M.H. Nonrandomized assessment of ingrown toenails treated with excision of skinfold rather than toenail (NAILTEST): An observational study of the Vandenbos procedure./ M.H. Livingston, K. Coriolano, S.A. Jones.// J of Pediatric Surgery – 2017.- Vol. 52- P. 832–836.
6. Haricharan R.N. Nail-Fold Excision for the Treatment of Ingrown Toenail in Children./ R.N. Haricharan, J. Masquijo, M. Bettolli // J. Pediatr. - 2013 Feb - Vol. 162(2) – P.398-402.

7. Winograd A.M. A modification in the technique of operation for ingrown toenail. A.M. Winograd // J Natl Assoc Chiro Pedic Items. – 1929 – Vol.19 - P.7–9.
8. Kayalar, M. Results of partial matrixectomy for chronic Ingrown toenail / M. Kayalar // Foot Ankle Int. - 2011 - Vol. 32(9) 888.- P. 95.
9. Güler O. An evaluation of partial matrix excision with Winograd method for the surgical treatment of ingrown toenails. O Güler [et al]. / An evaluation of partial matrix excision with Winograd method for the surgical treatment of ingrown toenails.// JAREM – 2014- Vol. 4 – P. 7–11.
10. Касьян, А.Р. Операция по методике А. WINOGRAD при вросшем ногте у детей / А.Р. Касьян, В.У. Сатаев, В.Г. Алянгин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14, № 4 (82). – С. 53-57.
11. Касьян, А.Р. Использование портативного диодного лазерного скальпеля для лечения вросшего ногтя у детей / А.Р. Касьян, В.У.Сатаев, В.Г. Алянгин // Креативная хирургия и онкология. – 2019. – № 9(1). – С. 31-36.

REFERENCES

1. Cho S.Y. Epidemiology and bone-related comorbidities of ingrown nail: A nationwide population-based study / S.Y. Cho, Y.C. Kim, J.W. Choi. // J Dermatol. – 2018 Sep - Vol. 28.-P.
2. Mainusch, O.M. Ingrown toenails-options for daily practice / O.M. Mainusch, C.R. Löser // Hautarzt. –2018. - Vol. 69(9). - P.726-730.
3. Arica I.E. Clinical and Sociodemographic Characteristics of Patients with Ingrown Nails./ I.E. Arica, S. Bostanci, P. Kocyigit, D.A. Arica // J. Am Podiatr Med Assoc. – 2019 May - Vol. 109(3) - P.201-206.
4. De Brule M.B. Operative treatment of ingrown toenail by nail fold resection without matrixectomy./ M.B. De Brule // J. Am Podiatr Med Assoc. - 2015 Jul - Vol. 105(4) -P.295-301.
5. Livingston M.H. Nonrandomized assessment of ingrown toenails treated with excision of skinfold rather than toenail (NAILTEST): An observational study of the Vandembos procedure./ M.H. Livingston, K. Coriolano, S.A. Jones.// J of Pediatric Surgery – 2017.- Vol. 52- P. 832–836.
6. Haricharan R.N. Nail-Fold Excision for the Treatment of Ingrown Toenail in Children./ R.N. Haricharan, J. Masquijo, M. Bettolli // J. Pediatr. - 2013 Feb - Vol. 162(2) – P.398-402.
7. Winograd A.M. A modification in the technique of operation for ingrown toenail. A.M. Winograd // J Natl Assoc Chiro Pedic Items. – 1929 – Vol.19 - P.7–9.
8. Kayalar, M. Results of partial matrixectomy for chronic Ingrown toenail / M. Kayalar // Foot Ankle Int. - 2011 - Vol. 32(9) 888.- P. 95.
9. Güler O. An evaluation of partial matrix excision with Winograd method for the surgical treatment of ingrown toenails. O Güler [et al]. /An evaluation of partial matrix excision with Winograd method for the surgical treatment of ingrown toenails.// JAREM – 2014- Vol. 4 - P. 7–11.
10. Kasyan A.R. A.WINOGRAD surgery for ingrown nails in children. / A.R. Kasyan, V.U. Sataev, V.G. Alyangin // Bashkortostan Medical Journal // - 2019 - Vol. 14, № 4(82) P. 53-57 (In Russ).
11. Kasyan A.R. Using a portable diode laser scalpel for treating an ingrown nail in children / A.R. Kasyan, V.U. Sataev, V.G. Alyangin // Creative Surgery and Oncology. - 2019 -№ 9 (1) - P. 31-36. (In Russ).

УДК 617.741-004.1-036.4-089.15

© П.А. Перевозчиков, А.В. Комиссаров, М.Р. Гилязов, 2020

П.А. Перевозчиков^{1,2}, А.В. Комиссаров², М.Р. Гилязов¹ ОЦЕНКА СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НАБУХАЮЩЕЙ КАТАРАКТЫ

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

²БУЗ УР «Республиканская клиническая офтальмологическая больница
МЗ УР», г. Ижевск

Цель – изучить эффективность результатов хирургического лечения набухающей катаракты предложенным способом (заявка на изобретение № 2020129266 от 02.09.2020 г.).

Материал и методы. В ретроспективе исследовали 15 пациентов (15 глаз) с набухающей катарактой, оперированных методом ультразвуковой факозмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы. Группа наблюдения (7 человек) – стандартное хирургическое вмешательство. Группа сравнения (8 человек) – устанавливали троакар с клапаном, выпускали порцию внутриглазной жидкости из заднего отрезка глаза для нормализации внутриглазного давления, в дальнейшем хирургию выполняли стандартно.

Результаты. В группе наблюдения произошел один неконтролируемый разрыв передней капсулы хрусталика на этапе выполнения капсулорексиса, при выписке острота зрения – 0,16±0,14. В группе сравнения осложнений хирургии не выявлено, острота зрения – 0,24±0,16 (p < 0,05, U-критерий).

Выводы. Предложенный способ достаточно эффективный, хорошо контролируемый, прост в исполнении.

Ключевые слова: набухающая катаракта, троакар, факозмульсификация катаракты.

P.A. Perevozchikov, A.V. Komissarov, M.R. Gilyazev EVALUATION OF THE METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF INTUMESCENT CATARACT

The purpose of the work was study the effectiveness of the surgical treatment results of intumescent cataract by the proposed method (application for invention No. 2020129266 dated 02.09.2020).

Material and methods. In a retrospective study, 15 patients (15 eyes) with intumescent cataract were operated on by ultrasound phacoemulsification with intraocular lens implantation. Observation group (7 people) underwent standard surgical technics. In comparison group (8 people) a trocar with a valve was installed, a portion of intraocular fluid was released from the posterior part of the eye to normalize intraocular pressure, and then surgery was performed as standard.

Results. In the observation group, there was one uncontrolled rupture of the anterior lens capsule at the stage of capsulorexis at discharge, visual acuity was 0.16±0.14. In the comparison group, no surgical complications were detected, visual acuity – 0.24±0.16 (p < 0.05, U-criterion).

Conclusions. The proposed method proved to be quite effective, well-controlled, and easy to implement.

Key words: intumescent cataract, trocar, cataract phacoemulsification.

Несмотря на развитие офтальмохирургической техники в хирургии катаракты и хорошей доступности офтальмологической помощи населению Российской Федерации, в том числе и жителям Удмуртской Республики, остаются до конца нерешенными проблемы при формировании осложнений течения старческой катаракты, в частности при развитии набухающей катаракты. При данной патологии специализированная помощь переходит в разряд urgentной, она чревата всевозможными осложнениями и часто бывает непредсказуемой, что связано с исходно высокими, порой в 2-3 раза выше нормы, значениями внутриглазного давления [1,2]. На фоне критически высокого внутриглазного давления при вскрытии глазного яблока вследствие резкого перепада давления возможно развитие разнообразных осложнений вплоть до самого грозного – экспульсивной геморрагии. Все это значительно осложняет проведение стандартной техники хирургии катаракты [4-8].

Известен способ лечения набухающей катаракты [3], заключающийся в перфорации передней капсулы хрусталика иглой со шприцем с одновременной аспирацией части хрусталиковых масс и последующим формированием малого капсулорексиса диаметром 1,5-2 мм. После этого производят дальнейшую аспирацию кортикальных хрусталиковых масс (для снижения давления внутри капсулы хрусталика), затем расширяют капсулорексис до нужного размера и производят факоэмульсификацию ядра хрусталика с последующим вымыванием хрусталиковых масс и имплантацию интраокулярной линзы (ИОЛ) стандартным методом. Однако при мелкой и щелевидной передней камере выполнение данной методики весьма затруднительно. Кроме того, при аспирации передних кортикальных масс уменьшается давление в передних субкапсулярных слоях хрусталика, тогда как в задних субкапсулярных слоях давление остается по-прежнему высоким. Таким образом, возникают предпосылки для «всплывания» ядра хрусталика под действием давления в задних субкапсулярных слоях и уменьшения давления в передних субкапсулярных слоях с последующим механическим воздействием ядра на переднюю капсулу хрусталика, что может привести к ее неконтролируемому разрыву.

Известно, что контролируемый уровень внутриглазного давления в рамках нормальных значений в ходе проведения операции значительно снижает риск развития интра- и послеоперационных осложнений, что является

на наш взгляд ключом к решению вышеуказанной проблемы. Установка троакара с клапанной системой и выпускание порции внутриглазной жидкости с целью снижения внутриглазного давления в заднем отрезке глаза и углубление передней камеры перед выполнением основных этапов хирургии набухающей катаракты являются, на наш взгляд, перспективным направлением в развитии хирургии набухающей катаракты.

Целью данной работы было изучение эффективности результатов хирургического лечения набухающей катаракты предложенным способом.

Материал и методы

Под наблюдением в условиях БУЗ УР «Республиканская офтальмологическая клиническая больница МЗ УР» (г. Ижевск) находилось 15 пациентов (15 глаз) с набухающей катарактой, прошедших хирургическое лечение за 2019 год методом ультразвуковой факоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ.

Распределение по половому признаку было следующее: 7 (46,7%) женщин, 8 (53,3%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $71,1 \pm 8,2$ года.

Пациенты были поделены на 2 группы. В первой группе (группа наблюдения, 7 человек) применялась стандартная технология хирургии катаракты: ультразвуковая факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ. Во второй группе (группа сравнения, 8 человек) применялась следующая техника: устанавливали троакар в 3–4 мм от лимба с наличием клапанной системы, открывали клапан и выпускали порцию внутриглазной жидкости из заднего отрезка глаза для нормализации внутриглазного давления, при этом в течение операции клапан троакара закрывали для сохранения стабильного внутриглазного давления, а в конце операции троакар удаляли (заявка на изобретение № 2020129266 от 02.09.2020 г.). При этом оценивали уровень давления в глазу тонометрически, контролировали пальпаторно в ходе операции. В дальнейшем проводили операцию, аналогичную первой группе пациентов: выполняли парацентезы и основной разрез роговицы, заполняли переднюю камеру дисперсным вискоэластиком, вскрывали переднюю капсулу хрусталика после предварительного ее окрашивания спиралевидным вскрытием постепенно расширяя капсулорексис до размеров 5,0-6,0 мм в диаметре, производили факоэмульсификацию ядра и аспирацию катарактальных масс хрусталика с последующей имплантацией интраокулярной линзы.

При этом до операции производили стандартное офтальмологическое исследование, включающее визометрию, офтальмометрию на авторефрактометре Huvitz HRK-7000 (Huvitz, Корея), оптическую биометрию на аппарате IOL Master 500 (Carl Zeiss Meditec, Германия), эхографию, исследование электрофизиологических показателей зрительного нерва и сетчатки, тонометрию по Маклакову, биомикроскопию переднего отрезка глаза, офтальмоскопию.

Достоверность результатов оценивали непараметрическим методом путем сравнения двух независимых выборок с расчетом критерия Вилкоксона–Манна–Уитни (U-критерий).

Результаты и обсуждение

Заявленным способом в БУЗ УР «Республиканская офтальмологическая клиническая больница МЗ УР» (г. Ижевск) прооперировано 8 человек с набухающей катарактой (группа сравнения). Во всех случаях получены хорошие результаты: не произошло неконтролируемого разрыва капсулы хрусталика, что позволило провести оперативное пособие стандартным способом.

До операции в обеих исследуемых группах острота зрения была от 0,001 до правильной светопроекции. После операции в группе наблюдения острота зрения после операции при выписке из стационара составила $0,16 \pm 0,14$. Внутриглазное давление (ВГД) до операции было $33,67 \pm 5,35$ мм рт.ст., а после операции составило $18,83 \pm 3,13$ мм рт.ст. В группе сравнения острота зрения после операции составила $0,24 \pm 0,16$ ($p < 0,05$, U-критерий). До операции ВГД было $32,14 \pm 3,8$ мм рт.ст., а после операции составило $18,57 \pm 1,51$ мм рт.ст. В группе наблюдения выявлялся один неконтролируемый разрыв передней капсулы хрусталика на этапе выполнения капсулорексиса.

Пример № 1. Пациент П. 73 лет обратился с жалобами на сильные распирающиеся боли в правом глазу с иррадиацией в висок, слезотечение, покраснение правого глаза, отсутствие зрения. Боли беспокоят последние 2

дня, ранее зрение снижалось медленно, безболезненно в течение года, наблюдался с диагнозом катаракта по месту жительства. При обследовании острота зрения правого глаза движение руки, левый глаз – 0,4 н/к, ВГД – 35/18 мм рт.ст. При биомикроскопии: умеренная застойная инъекция правого глаза, умеренный диффузный отек роговицы, передняя камера мельче средней глубины. Рисунок радужки сглажен, зрачок диаметром 4,0 мм, плохо реагирует на свет, в хрусталике перламутровые помутнения серого цвета, симптом водяных щелей, набухание вещества хрусталика, оптический срез отсутствует. Диагноз: незрелая набухающая катаракта, вторичная факоморфическая глаукома правого глаза. Согласно предложенному способу выполнено хирургическое лечение: факэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ правого глаза с предварительным снижением внутриглазного давления до нормотонуса глаза за счет установки клапанного троакара 25 G (Alcon) и выпуском внутриглазной жидкости из заднего отрезка глаза с последующим выполнением парацентезов и основного прокола роговицы и заполнением передней камеры глаза высокодисперсным вискоэластиком, вскрытием передней капсулы хрусталика спиралевидным методом, последующей ультразвуковой эмульсификацией ядра хрусталика, аспирацией катарактальных масс и имплантацией ИОЛ стандартным способом. Продолжительность операции составила 17 минут. При этом при выписке через неделю острота зрения улучшилась до 0,2. При контрольном осмотре через 1 месяц острота зрения правого глаза 0,4 ВГД = 20 мм рт.ст.

Заключение

Таким образом, полученные данные показывают, что описанный способ хирургического лечения набухающей катаракты надежен, малотравматичен, весьма контролируем и достаточно прост в исполнении. Данный способ также может быть легко освоен начинающими хирургами.

Сведения об авторах статьи:

Перевозчиков Петр Арсентьевич – д.м.н., ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, заведующий операционным отделением БУЗ УР «РОКБ МЗ УР». Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: perev.petr@yandex.ru.

Комиссаров Александр Вадимович – врач-офтальмолог отделения рефракционной хирургии БУЗ УР «РОКБ МЗ УР». Адрес: 426009, г. Ижевск, ул. Ленина, 98а. E-mail: komissarow@gmail.com.

Гилязов Марат Рустамович – клинический ординатор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: marat95300@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пирогова, Е.С. Хирургическое лечение зрелой набухающей катаракты / Е.С. Пирогова, О.Л. Фабрикантов, С.И. Николашин // Современные технологии в офтальмологии. – 2016. – №4. – С. 174-177.
2. Пирогова, Е.С. Хирургическая реабилитация пациентов с набухающей зрелой катарактой на основе факэмульсификации с имплантацией ИОЛ / Е.С. Пирогова, О.Л. Фабрикантов, С.И. Николашин // Точка зрения. Восток-Запад. – 2018. – №1. – С. 70-72.

3. Способ хирургического лечения набухающей катаракты: патент № 2591641 РФ / О.Л. Фабрикантов, С.И. Николашин, Е.С. Пирогова; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заявка №2015109253/14 зарегистр. 17.03.2015 // Изобретения. Полезные модели. – 2016.
4. Хирургическая техника выполнения капсулорексиса на глазах с набухающей катарактой / Б.В. Романенко, Н.А. Джабер, Л.А. Карданова // Современные технологии хирургии катаракты – 2003: Сб. науч. статей. – М., 2003. – С. 273-275.
5. Capsulorhexis in intumescent cataract / K. Bhattacharjee [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 1999. – No 25, Vol. 8. – P. 1045-1047. doi: 10.1016/s0886-3350(99) 00123-6.
6. Capsulotomy for phacoemulsification in hypermature cataracts / R.B. Vajpayee [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 1995. – No 21, Vol. 6. – P. 612-615. doi: 10.1016/s0886-3350(13) 80554-8.
7. Continuous curvilinear capsulorhexis in intumescent or hypermature cataract with liquefied cortex / D.N. Chan [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 2003. – No 29, Vol. 3. – P. 431-434. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01449-9.
8. Phacoemulsification of white hypermature cataract / R.B. Vajpayee [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 1999. – No 25, Vol. 8. – P. 1157-1160. doi: 10.1016/s0886-3350 (99) 00118-2.

REFERENCES

1. Pirogova, E.S. Hirurgicheskoe lechenie zreloj nabuhajushhej katarakty / Pirogova E.S., Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I. // Sovremennye tehnologii v oftal'mologii. – 2016. – №4. – S. 174-177. (In Russ.)
2. Pirogova, E. S. Surgical rehabilitation of patients with mature intumescent cataract based on phacoemulsification with IOL implantation / Pirogova, E.S., Fabrikantov, O.L., Nikolashin, S.I. // Point of view. East-West. – 2018. – No. 1. – P. 70-72. (In Russ.) DOI: 10.25276/2410-1257-2018-1-70-72
3. Method of surgical treatment of intumescent cataract: patent No. 2591641 of the Russian Federation / Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., Pirogova E.S.; applicant and patent holder Federal state budgetary institution «Intersectoral scientific and technical complex «Eye microsurgery» named after academician S.N. Fedorov» of the Ministry of health of the Russian Federation; application No. 2015109253/14 registered 17.03.2015 // Inventions. Useful models. – 2016. (In Russ.)
4. Hirurgicheskaja tehnika vypolnenija kapsuloreksisa na glazah s nabuhajushhej kataraktoj / B.V. Romanenko, N.A. Dzhaber, L.A. Kardanova // Sovremennye tehnologii hirurgii katarakty – 2003: Sb. nauch. statej. – М., 2003. – S. 273-275. (In Russ.)
5. Capsulorhexis in intumescent cataract / K. Bhattacharjee [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 1999. – No 25, Vol. 8. – P. 1045-1047. doi: 10.1016/s0886-3350(99) 00123-6.
6. Capsulotomy for phacoemulsification in hypermature cataracts / R.B. Vajpayee [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 1995. – No 21, Vol. 6. – P. 612-615. doi: 10.1016/s0886-3350(13) 80554-8.
7. Continuous curvilinear capsulorhexis in intumescent or hypermature cataract with liquefied cortex / D.N. Chan [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 2003. – No 29, Vol. 3. – P. 431-434. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01449-9.
8. Phacoemulsification of white hypermature cataract / R.B. Vajpayee [et al.] // J. Cataract. Refract. Surg. – 1999. – No 25, Vol. 8. – P. 1157-1160. doi: 10.1016/s0886-3350 (99) 00118-2.

УДК 615.076.9; 615.214.32

© Г.Г. Гайсина, И.Л. Никитина, 2020

Г.Г. Гайсина, И.Л. Никитина

**ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАПАЗОНА ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗ НОВОГО
ПРОИЗВОДНОГО 3-ЗАМЕЩЕННОГО ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа**

Цель: исследовать диапазон эффективных доз нового производного 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида (лабораторный шифр Н-199/1), обладающего антидепрессивно – подобной активностью.

Материал и методы: в эксперименте определена острая токсичность (ЛД₅₀) Н-199/1 по методу J. Litchfield и F. Wilcoxon в модификации В.Б. Прозоровского при однократном внутривнутрибрюшинном введении мышам-самцам, которая составила 488,85 мг/кг (IV класс опасности – «малотоксичные вещества», классификация К.К. Сидорова). Для характеристики широты антидепрессивно-подобного эффекта Н-199/1 вводили 1 раз в сутки внутривнутрибрюшинно в течение 14 дней неинбредным мышам-самцам в дозах 0,9, 2, 4,5, 10,1, 22,8 и 51,3 мг/кг, составляющих 1/546, 1/243, 1/108, 1/48, 1/29 и 1/9 от ЛД₅₀ соответственно.

Результаты и выводы: в тесте «принудительное плавание» в модификации Е.В. Щетинина Н-199/1 снижал индекс депрессивности на 17–27% по отношению к контролю в дозах 0,9–22,8 мг/кг и длительность иммобилизации на 37%, 56% и 32% в дозах 2, 10,1 и 22,8 мг/кг соответственно. Таким образом, при длительном внутривнутрибрюшинном введении мышам –самцам Н-199/1 в широком диапазоне доз (0,9–22,8 мг/кг) проявлял антидепрессивно-подобные свойства.

Ключевые слова: 3-замещенные тиетан-1,1-диоксиды, антидепрессивная активность, неинбредные мыши, тест «принудительное плавание», тест «открытое поле».

G.G. Gaisina, I.L. Nikitina

**STUDY OF THE RANGE OF EFFECTIVE DOSES OF A NEW
3-SUBSTITUTED THIETANE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVE**

Aim: to study the range of effective doses of a new 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative (laboratory code N-199/1), which has antidepressant activity.

Materials and methods: in the experiment, the N-199/1 acute toxicity (LD₅₀) was determined according to the method of J. Litchfield and F. Wilcoxon modified by V.B. Prozorovskii when administered once intraperitoneally to male mice, which amounted to 488.85 mg/kg (IV class of hazard – «low-toxic substances», classification of K.K. Sidorov). The compound was administered once per day intraperitoneally for 14 days to outbred male mice at doses of 0.9, 2, 4.5, 10.1, 22.8, and 51.3 mg/kg, which are 1/546, 1/243, 1/108, 1/48, 1/29 and 1/9 of the LD₅₀ respectively.

Results and conclusions: in the forced swimming test modified by E.V. Shchetinin N-199/1 reduced the depression index by 17–27% in relation to the control group at doses of 0.9 - 22.8 mg/kg, and the duration of immobilization by 37%, 56% and 32% at doses of 2, 10.1 and 22.8 mg/kg respectively. Thus, with repeated intraperitoneal administration to male mice, N-199/1 in a wide range of doses (0.9–22.8 mg / kg) showed antidepressant-like properties.

Key words: 3-substituted thietan-1,1-dioxides, antidepressant activity, outbred mice, forced swimming test, open field test.

Антидепрессанты – одни из наиболее разрабатываемых классов лекарственных средств на сегодняшний день. Это обусловлено, во-первых, значительным бременем депрессивных расстройств (с 2005 по 2015 годы количество людей, страдающих от депрессии, увеличилось на 18,4% и в 2015 году составило 322 миллиона человек [1]), а во-вторых, высоким уровнем резистентности пациентов к существующим методам лечения [2]. Поэтому существует острая необходимость в создании инновационных препаратов для лечения депрессивных расстройств с принципиально новым механизмом действия.

На кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ среди вновь синтезированных производных 3-замещенного тиетан-1,1-диоксида было найдено малотоксичное соединение (лабораторный шифр Н-199/1), проявляющее выраженную антидепрессивную активность при однократном [3] и длительном внутривнутрибрюшинном введении и явля-

ющееся перспективным для дальнейшего изучения и создания инновационного лекарственного препарата на его основе.

Цель данного исследования – определение диапазона действующих доз нового производного тиетан-1,1-диоксида, оказывающего антидепрессивно-подобное действие.

Материал и методы

Эксперимент проводили на белых неинбредных мышках-самцах массой 18–22 г. Животных содержали в условиях 12-часового светового режима (08⁰⁰–20⁰⁰) при свободном доступе к оде и пище. При выполнении эксперимента были соблюдены Международные рекомендации Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях [4], а также Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств [5]. Исследуемое производное тиетан-1,1-диоксида (лабораторный шифр Н-199/1)

синтезировано на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ под руководством д. фарм.н. Е.Э. Клен (зав. кафедрой д.фарм.н., профессор Ф.А. Халиуллин). С целью определения его диапазона действия и подбора экспериментальных доз предварительно выявляли острую токсичность Н-199/1 (ЛД₅₀) по методу J. Litchfield и F. Wilcoxon в модификации В.Б. Прозоровского [6]. Антидепрессивная активность Н-199/1 была изучена в дозах 0,9 мг/кг, 2 мг/кг, 4,5 мг/кг, 10,1 мг/кг, 22,8 мг/кг и 51,3 мг/кг, составляющих соответственно 1/546, 1/243, 1/108, 1/48, 1/29 и 1/9 от ЛД₅₀. Соединение вводили один раз в сутки внутрибрюшинно в течение 14 дней. Препарат сравнения – амитриптилин (раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) – вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг ежедневно в течение 14 дней. Все вещества предварительно суспендировали с 1-2 каплями Твин-80 (Panreac Química S.A.U., Испания) и разводили в 0,9% растворе хлорида натрия. Контрольная группа животных получала физиологический раствор с Твин-80. Через 30 минут после последней инъекции проводили поведенческие тесты: «принудительное плавание» (ПП) в модификации Е.В. Щетинина [7] и «открытое поле» (ОП) [8]. В тесте ПП регистрировали длительность иммобилизации (ДИМ), продолжительность активного и пассивного плавания, а также количество выскакиваний, периодов активного плавания и иммобилизации длительностью менее 6 секунд. Затем рассчитывали «индекс депрессивности» (ИД) – отношение числа коротких периодов иммобилизации к количеству периодов активного плавания. Тест ОП использовали для выявления ложноположительных / ложноотрицательных результатов в тесте ПП.

Статистический анализ результатов проводили с помощью программы «Statistica 10.0» («StatSoft», USA): определяли характер рас-

пределения, рассчитывали медиану (Me), межквартильный интервал, непараметрические критерии Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни. Критический уровень значимости для статистических критериев принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Широту антидепрессивно-подобного действия Н-199/1 оценивали в дозах 0,9 мг/кг, 2 мг/кг, 4,5 мг/кг, 10,1 мг/кг, 22,8 мг/кг и 51,3 мг/кг, которые соответственно составляют 1/546, 1/243, 1/108, 1/48, 1/29 и 1/9 от ЛД₅₀, определенной нами ранее при однократном внутрибрюшинном введении мышам-самцам и равной 488,85 мг/кг (IV класс опасности – «малотоксичные вещества» по классификации К.К. Сидорова [9]).

В тесте ПП при длительном (14-кратном) внутрибрюшинном введении амитриптилин оказывал антидепрессивное действие, снижая ДИМ на 52% ($p=0,021$) и ИД на 24% ($p=0,001$) по отношению контрольной группе. Н-199/1 также проявлял выраженные антидепрессивно-подобные свойства, снижая ИД на 17-27% по сравнению с контролем в дозах 0,9-22,8 мг/кг и ДИМ на 37% ($p=0,010$), 56% ($p=0,002$) и 32% ($p=0,019$) в дозах 2, 10,1 и 22,8 мг/кг соответственно (рис. 1). Н-199/1, как и амитриптилин, значительно не влиял на длительность активного плавания и количество выскакиваний, но при этом достоверно увеличивал длительность пассивного плавания при его введении в дозах 2, 4,5, 10,1 и 51,3 мг/кг в 2–3 раза по сравнению с контролем (рис. 2).

В тесте ОП амитриптилин снижал горизонтальную двигательную активность животных, проявляя психоседативные свойства: наблюдалось снижение количества паттернов «перемещение» на 37,8% по отношению к контролю ($p=0,040$). Н-199/1 в дозах от 0,9 до 22,8 мг/кг не оказывал влияния на горизонтальную двигательную активность животных, а в дозе 51,3 мг/кг снижал этот показатель на 44,9% ($p=0,028$), что, вероятно, связано с проявлением токсического действия соединения в дозе, составляющей 1/9 от ЛД₅₀.

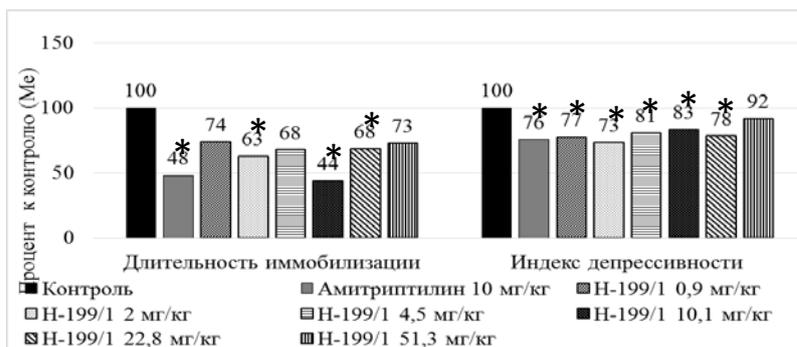


Рис. 1. Влияние Н-199/1 в дозах 0,9-51,3 мг/кг на длительность иммобилизации и индекс депрессивности в тесте «принудительное плавание» при 14-кратном внутрибрюшинном введении мышам-самцам

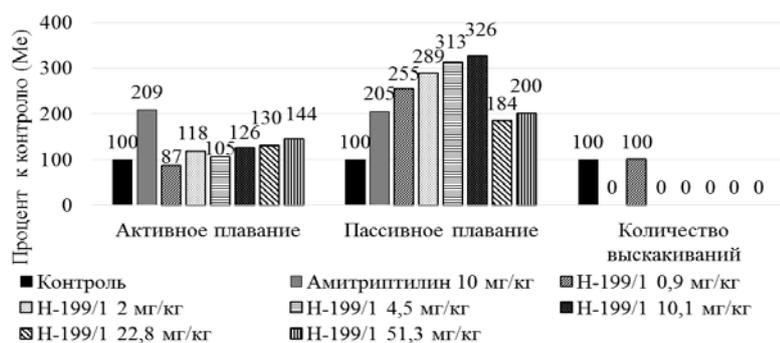


Рис. 2. Влияние N-199/1 в дозах 0,9-51,3 мг/кг на длительность активного и пассивного плавания, количество выскакиваний в тесте «принудительное плавание» при 14-кратном внутрибрюшинном введении мышам-самцам

* $p < 0,05$ для критерия Манна–Уитни при сравнении с контролем; на графиках представлены медианы (Me) групп, выраженные в процентах по отношению к медиане контроля.

Заклучение

Исследование терапевтической широты N-199/1 в тесте ПП показало, что при длительном (14-кратном) внутрибрюшинном введении соединение в широком диапазоне

доз от 0,9 до 22,8 мг/кг проявляло выраженное антидепрессивно-подобное действие, сопоставимое по величине с эффектом препарата сравнения amitриптилина.

Соединения синтезированы на кафедре фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ под руководством профессора, д.фарм.н. Е.Э. Клен (завкафедрой профессор, д.фарм.н. Ф.А. Халиуллин).

Сведения об авторах статьи:

Гайсина Гульнара Галиевна – ассистент, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: gulnara_gaisina@list.ru.

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: irennixleo@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates – Geneva: World Health Organization, 2017. – 22 p.
2. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design / A.J. Rush [et al.] // *Controlled Clinical Trials*. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 119-142.
3. Синтез, антидепрессивная активность и прогноз токсических рисков 3-алкокси(сульфанил)тиетан-1,1-диоксидов / Ф.А. Халиуллин [и др.] // *Хим.-фарм. журнал*. – 2019. – Т. 53, № 12. – С. 8-15.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, 1986.
5. Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81 (дата обращения: 14.10.2020).
6. Прозоровский, В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности / В.Б. Прозоровский // *Фармакология и токсикология*. – 1962. – Т. 25, № 1. – С. 115-119.
7. Биоритмологический подход к оценке принудительного плавания как экспериментальной модели “депрессивного” состояния / Е.В. Щетинин [и др.] // *Журнал высшей нервной деятельности*. – 1989. – Т. 39, № 5. – С. 958-964.
8. Вальдман А.В. Фармакологическая регуляция внутривидового поведения / А.В. Вальдман, В.П. Пошивалов. – Л.: Медицина, 1984. – 208 с.
9. Сидоров К.К. Токсикология новых промышленных химических веществ / К.К. Сидоров. – М.: Медицина, 1973. – 47 с.

REFERENCES

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates – Geneva: World Health Organization, 2017. – 22 p.
2. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design / A.J. Rush [et al.] // *Controlled Clinical Trials*. – 2004. – Vol. 25, № 1. – P. 119-142.
3. Synthesis, antidepressant activity and prediction of toxic risks in 3-alkoxy(sulfanyl)thietane 1,1-dioxides / F.A. Khaliullin [et al.] // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. – 2019. – Vol. 53, № 12. – P. 8-15.
4. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, 1986.
5. Ob utverzhdenii Pravil nadlezhazhshej laboratornoi praktiki Evrazijskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv (On approval of the Rules of Good Laboratory Practice of the Eurasian Economic Union in the field of drug circulation). URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411927/cncd_21112016_81 (data obrashcheniya: 14.10.2020). (in Russ.)
6. Prozorovskii, V.B. Ispol'zovanie metoda naimen'shikh kvadratov dlya probit-analiza krivykh letal'nosti (Using the least squares method for probit analysis of lethality curves) / V.B. Prozorovskii // *Farmakol. i toksikol.* – 1962. – Vol. 25, № 1. – P. 115-119. (in Russ.)
7. Chrono-biological approach to forced swimming test as a model of behavioural depression / E.V. Shchetinina [et al.] // *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I. P. Pavlova*. – 1989. – Vol. 39, № 5. – P. 958-964. (in Russ.)
8. Val'dman, A.V. Farmakologicheskaya regulyatsiya vnurividovogo povedeniya (Pharmacological regulation of intraspecific behavior) / A.V. Val'dman, V.P. Poshivalov. – L.: Meditsina, 1984. – 208 s. (in Russ.)
9. Sidorov, K.K. Toksikologiya novykh promyshlennykh khimicheskikh veshchestv (Toxicology of new industrial chemicals) / K.K. Sidorov. – M.: Meditsina, 1973. – 47 s. (in Russ.)

Ж.К. Маматов
РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ
2-[1-ИЗОБУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)
КСАНТИНИЛ-8-ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

На основе природных метилксантинов путем химической модификации созданы известные лекарственные препараты – пентоксифиллин, аминофиллин, линаглиптин и истрадефиллин. Среди синтетических производных ксантина, в том числе содержащих тиетановый цикл, выявлены соединения, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую, антидепрессивную, антидиабетическую и антиоксидантную активность. Нами синтезирована 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантинил-8-тио]уксусная кислота (**I**), проявляющая высокую антиоксидантную активность в модельной системе генерации активных форм кислорода фагоцитами крови. Для дальнейших фармакологических исследований соединения **I** требуется разработка методов определения подлинности, являющейся составной частью стандартизации фармацевтических субстанций.

Цель работы – изучение химических и физико-химических свойств 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты для разработки методов определения ее подлинности.

Материал и методы. Объектами исследования явились 5 опытных партий 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты. Растворимость химических соединений определена в воде и различных органических растворителях. ¹H, ¹³C ЯМР-спектры записаны на приборе «Bruker AV-500». ИК-спектры определены на спектрофотометре «Инфралом ФТ-02», УФ-спектры – на приборе «Shimadzu UV-1800». В качестве реакции определения подлинности проводили мурексидную пробу и реакцию с раствором железа (III) хлорида 3%. Температура плавления измерена капиллярным методом на приборе «SMP 30». Потеря в массе при высушивании определена по Способу 1.

Результаты. Все синтезированные партии 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты – это белые кристаллические порошки без запаха, различной растворимостью в воде и органических растворителях. Структура кислоты **I** подтверждена ¹H ЯМР-спектром, где регистрируются сигналы протонов изобутильного заместителя, метильной группы ксантина, тиетандиоксидного цикла и сигналы протонов остатка тиогликолевой кислоты, а также данными ¹³C ЯМР-спектра, где, кроме характерных сигналов углеродов ксантина, алкильных заместителей и тиетандиоксидного цикла, регистрируются сигналы углеродов остатка тиогликолевой кислоты. Определение подлинности кислоты **I** проводили ИК-спектрами, где регистрируются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей SO₂ – групп тиетандиоксидного цикла и C=O, C=N – связей ксантина, а также широкая полоса поглощения валентных колебаний O-H – связи остатка тиогликолевой кислоты; УФ-спектрами, которые характеризуются наличием двух максимумов поглощения при 219,8 нм, 294,7 нм и одного минимума поглощения при 259,4 нм в интервале длин волн от 210 нм до 350 нм. При проведении мурексидной пробы на кислоту **I** наблюдали красно-фиолетовое окрашивание в результате характерной реакции с раствором железа (III) хлорида 3% выпадает светло-коричневый осадок. Интервал значений температуры плавления составил 234,6-235,5°C. Потеря в массе при высушивании составляет не более 0,2%.

Выводы. Определены описание и растворимость 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты. Изучены химические и физико-химические методы определения подлинности кислоты **I**, по результатам которых для определения подлинности предложены ИК- и УФ-спектроскопия, мурексидная проба, реакция с раствором железа (III) хлорида 3% и измерение температуры плавления. Определена потеря в массе при высушивании.

Ключевые слова: ксантины, тиетаны, подлинность, инфракрасная спектроскопия, ультрафиолетовая спектроскопия.

Zh.K. Mamatov
DEVELOPMENT OF METHODS FOR DETERMINING THE AUTHENTICITY
OF 2-[1-ISOBUTYL-3-METHYL-7-(1,1-DIOXOTHETANYL-3)
XANTHINYL-8-THIO]ACETIC ACID

The well-known drugs pentoxifylline, aminophylline, linagliptin and isradephylline have been created on the basis of natural methylxanthines by chemical modification. It has been identified that some synthetic derivatives of xanthine including thietane containing xanthines exhibit anti-inflammatory, analgesic, antidepressant, antidiabetic and antioxidant activity. We have synthesized 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthynyl-8-thio]acetic acid (**I**) which exhibits high antioxidant activity in the model system of generation of reactive oxygen species by blood phagocytes. Further pharmacological studies of compound **I** require the development of methods for determining the authenticity which is an integral part of the standardization of pharmaceutical substances.

The aim of this research is to study the chemical and physicochemical properties of 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthynyl-8-thio]acetic acid to develop methods for determining its authenticity.

Material and methods. Objects of research are 5 experimental batches of 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthynyl-8-thio]acetic acid. Solubility has been determined in water and various organic solvents. ¹H, ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker AV-500 instrument. IR spectra were taken on a spectrophotometer «Infralum FT-02», UV spectra - on a «Shimadzu UV-1800» device. As a reaction for determining the authenticity a murexide test and a characteristic reaction with a solution of iron (III) chloride 3% were carried out. The melting point was measured by the capillary method on an SMP 30 device. Weight loss on drying was determined according to Method 1.

Results. All synthesized batches of 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthynyl-8-thio]acetic acid are odorless white crystalline powders with different solubility in water and organic solvents. The structure of acid **I** is confirmed by the ¹H NMR spectrum which shows the presence of proton signals of isobutyl substituent, methyl group of xanthine, thietane dioxide ring and thioglycolic acid residue. The structure of acid **I** is also confirmed by ¹³C NMR spectrum which besides characteristic carbon signals of xanthine, alkyl substituents and thietane dioxide cycle contains carbon signals of thioglycolic acid residue. Determination of the authenticity of acid **I** was carried out by IR and UV spectra. Intense absorption bands of stretching vibrations of SO₂ bonds of thietane dioxide groups and C=O, C=N bonds of xanthine as well as a wide absorption band of stretching vibrations of the O-H bond of thioglycolic acid residue were found in IR spectra. UV spectra are characterized by the presence of two absorption maxima at 219,8 nm, 294,7 nm and one absorption minimum at 259,4 nm in the wavelength range from 210 nm to 350 nm. When carrying out a murexide test for acid **I** a red-violet

coloration was observed. As a result of a characteristic reaction with a solution of iron (III) chloride 3% a light brick precipitate is formed. The range of values of the melting point was 234,6-235,5 °C. Weight loss on drying makes up no more than 0.2%.

Conclusions. The description and solubility of 2-[1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxotietanyl-3)xanthynil-8-thio]acetic acid have been determined. Chemical and physicochemical methods for determining the authenticity of acid I have been studied. According to obtained results IR spectroscopy, UV spectroscopy, murexide test, reaction with a solution of iron (III) chloride 3% and measurement of the melting point have been proposed to determine the authenticity. Weight loss on drying was determined.

Key words: xanthines; thietanes; authenticity; infrared spectroscopy; ultraviolet spectroscopy.

Огромный арсенал лекарственных средств, применяемых в практической медицине, составляют гетероциклические соединения, полученные путем химической модификации известных природных биологически активных соединений. Одним из таких объектов являются природные метилксантины, обладающие широким спектром фармакологической активности, на основе которых созданы лекарственные препараты – пентоксифиллин, аминофиллин, линаглиптин и истрадефиллин (нурианц) [1,2].

Среди производных ксантина, полученных путем химического синтеза, выявлены соединения, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую [3,4], антидепрессивную [5,6], антидиабетическую [7,8] и антиоксидантную активность [9,10,11].

Известны тетансодержащие производные 2-(3-метилксантинил-8-тио)уксусной кислоты, обладающие антиагрегационной [12,13], проагрегантной [14] и антидепрессивной [15] активностью.

Среди синтезированных нами производных 2-[1-изобутил-3-метилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тетановый цикл, выявлена 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусная кислота (**I**) (рис. 1), проявляющая высокую антиоксидантную активность в модельной системе генерации активных форм кислорода фагоцитами крови. Для дальнейших фармакологических исследований соединения **I** требуются его стандартизация и контроль качества синтезированных партий. Определение подлинности является составной частью стандартизации фармацевтических субстанций.

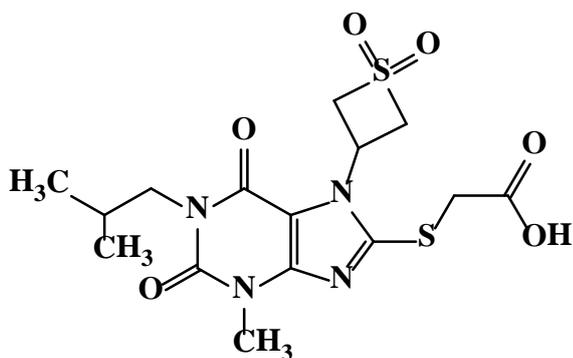


Рис. 1. Структурная формула 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

Основными методами для определения подлинности субстанции большинство фармакопей рекомендуют: инфракрасную (ИК) спектрометрию, спектрофотометрию в ультрафиолетовой (УФ) области, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР), проведение общих и специфических реакций, для твердых веществ определение температуры плавления. Метод ИК-спектроскопии является приоритетным при идентификации субстанций [16].

В фармакопейных статьях (ФС) для кофеина ФС.2.1.0116.18, пентоксифиллина ФС.2.1.0155.18 и теофиллина ФС.2.1.0183.18, приведенных в Государственной фармакопее XIV (ГФ XIV) издания для определения подлинности применяются методы ИК-спектроскопии, УФ-спектроскопии, качественные реакции и методы определения температуры плавления [16].

Целью данной работы является изучение химических и физико-химических свойств 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты для разработки методов определения ее подлинности.

Материал и методы

Объектами исследования явились 5 опытных партий 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**I**).

Структуру кислоты **I** устанавливали данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии на приборе «Bruker AV-500» с рабочей частотой 500 и 125 Мгц соответственно.

Описание, растворимость, определение подлинности устанавливали методами: «Спектрометрия в инфракрасной области», «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области», «Температура плавления»; «Потеря в массе при высушивании» согласно общим фармакопейным статьям (ОФС), приведенным в ГФ XIV издания. Реактивы для проведения качественных реакций готовили по ОФС «Реактивы» ГФ XIV издания [16].

Растворимость кислоты **I** определяли в воде, этаноле, хлороформе, ацетоне, ацетонитриле и диметилформамиде.

ИК-спектры кислоты в области от 4000 до 400 cm^{-1} установлены в дисках с калия бромидом на приборе «Инфралом ФТ-02». УФ-спектры кислоты **I** с концентрацией

0,002% в 95% этаноле и 0,1 М в растворе натрия гидроксида зафиксированы на приборе «Shimadzu UV-1800» в области длин волн от 210 до 350 нм.

Реакции определения подлинности кислоты **I**, проводили по двум методикам: 1. Общая реакция на производные ксантина – мурексидная проба. К 10 мг кислоты **I**, помещенной в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл водорода пероксида и 0,5 мл разведенной хлористоводородной кислоты 8,3%, затем смесь упаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток смачивают 0,1 мл раствора аммиака, появляется красно-фиолетовое окрашивание. 2. Специфическая реакция с раствором железа (III) хлорида 3%. К 50 мг кислоты **I** добавляют 1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, интенсивно перемешивают, затем смесь фильтруют через бумажный фильтр, к фильтрату добавляют 3-5 капель раствора железа (III) хлорида 3%. В результате выпадает светло-коричневый осадок. При добавлении хлороформа осадок переходит в хлороформный слой.

Температуру плавления измеряли капиллярным методом на приборе «Stuart SMP 30». Прибор нагревали со скоростью нагревания 2 °С в минуту после достижения 225 °С (примерно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления). Измерения проводили не менее 3 раз в каждой партии с последующим вычислением ее среднего значения.

Потерю в массе при высушивании определяли по способу 1 с точной навеской ≈1,0 г кислоты **I**.

Результаты и их обсуждение

Партии 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты (**I**) синтезированы взаимодействием 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил) ксантина с тиогликолевой кислотой в среде вода – этанол (объемное соотношение 1:1) в присутствии гидроксида калия при кипячении в течение 1,5 часа. Структура синтезированной кислоты **I** подтверждена данными ¹H ЯМР-спектра, где регистрируются сигналы протонов изобутильного заместителя в виде дуплета (CH₃)₂ группы при 0,85 м.д. с КССВ 6,7 Гц и мультиплета СН группы при 2,02-2,09 м.д. и дуплета 1-СН₂ группы при 3,73 с КССВ 7,4 Гц. Синглет протонов метильной группы ксантина регистрируется при 3,39 м.д. Характерные сигналы протонов тиетандиоксидного цикла регистрируются в виде мультиплетов двух S(CH₂)₂ групп при 4,52-4,57 м.д., 4,98-5,03 м.д. соответственно, и 7-СН группы при 5,43-5,51 м.д. Наличие остатка тиогликолевой кислоты подтверждается синглетом прото-

нов 8-SCH₂ группы при 4,09 м.д. Структура кислоты **I** также подтверждена данными ¹³C ЯМР-спектра, где кроме характерных сигналов углеродов ксантина, алкильных заместителей и тиетандиоксидного цикла, регистрируются сигналы углеродов остатка тиогликолевой кислоты 8-SCH₂ группы при 36,32 м.д. и С=О группы при 169,82 м.д.

Все синтезированные партии 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты представляют собой белые кристаллические порошки без запаха.

Растворимость кислоты **I** определяли в разных растворителях различной полярности с целью охвата широкого интервала растворимости. Результаты эксперимента приведены в табл. 1.

Таблица 1

Растворимость 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты в разных растворителях

Растворитель	Растворимость
Диметилформамид	Легко (растворима)
Ацетон	Мало (растворима)
Ацетонитрил	Мало (растворима)
Этанол	Очень мало (растворима) (медленно)
Хлороформ	Очень мало (растворима) или практически нерастворима
Вода	Практически нерастворима

По результатам определения растворимости рекомендуем использовать воду, этанол и ацетон.

В ИК-спектрах кислоты **I**, снятых в дисках с калия бромидом, регистрируются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей SO₂ групп в области 1127 см⁻¹ и 1312 см⁻¹, интенсивные полосы поглощения валентных колебаний С=О- и С=N-связей в области 1642, 1701 и 1744 см⁻¹ и широкая полоса поглощения валентных колебаний О-Н-связи в интервале 3100-3400 см⁻¹ (рис. 2, партия 1).

В ИК-спектрах всех образцов положения и интенсивности полос поглощения валентных колебаний характерных функциональных групп кислоты (**I**) были практически идентичны, что дает возможность использования ИК-спектроскопии для определения подлинности.

В качестве растворителя для изучения спектров поглощения в УФ- области кислоты **I** использовали 95% этанол и 0,1 М раствор натрия гидроксида. Максимумы поглощения испытуемых растворов регистрировали в области длин волн от 210 до 350 нм.

Установлено, что спектры поглощения в УФ-области 0,002% растворов кислоты **I** в 95% этаноле и 0,1 М растворе натрия гидроксида в интервале длин волн от 210 до 350 нм

характеризуются наличием двух максимумов поглощения и одного минимума поглощения.

Спектры поглощения в 95% этаноле были более стабильными (рис. 3, партия 3).

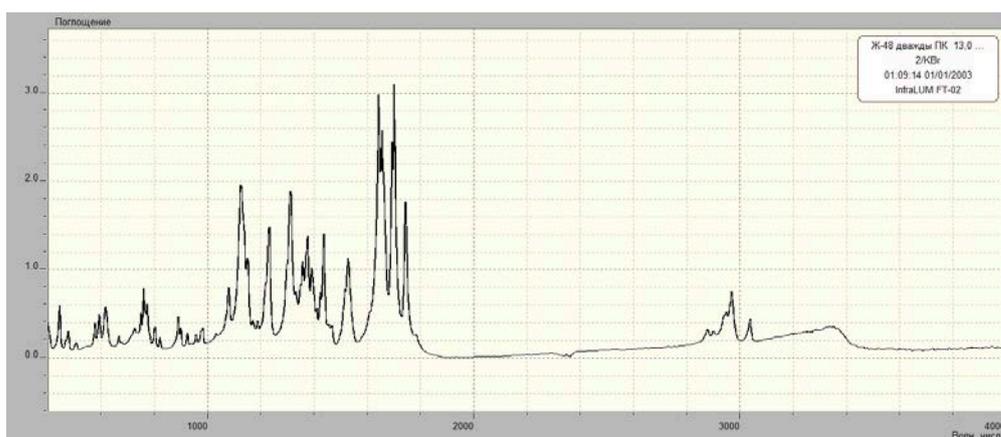


Рис. 2. ИК-спектр 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантиниил-8-тио]уксусной кислоты, снятый в диске с калия бромидом

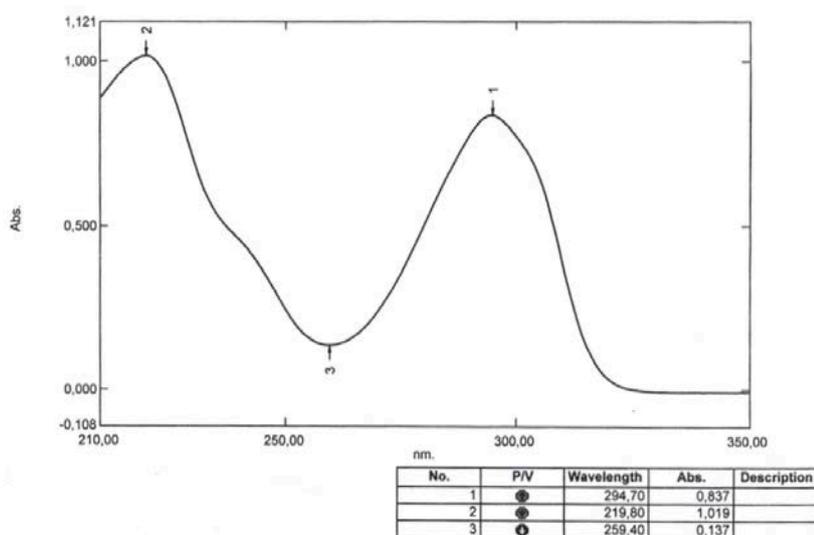


Рис. 3. УФ-спектр 0,002 % раствора 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантиниил-8-тио]уксусной кислоты в 95 % этаноле

Результаты исследования УФ-спектров всех партий кислоты **I**, снятых в 95% этаноле, представлены в табл. 2.

Для определения подлинности лекарственных средств методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области согласно ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» расхождение между наблюдаемыми и указанными длинами волн в максимумах и минимумах поглощения не должно обычно превышать +2

нм. Полученные нами данные УФ-спектров на 5 опытных партиях кислоты **I**, указанные в табл. 2, показывают, что расхождения в максимумах и минимумах поглощения не превышают $\pm 0,6$ нм, что тоже позволяет рекомендовать метод УФ-спектрофотометрии для определения подлинности вещества.

В результате проведения мурексидной пробы (общей реакции подлинности производных ксантина) наблюдали красно-фиолетовое окрашивание.

Таблица 2

Данные УФ-спектрофотометрии 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантиниил-8-тио]уксусной кислоты, снятых в 95 % этаноле

Партия	λ max1, нм	λ max2, нм	λ min, нм	Интервал значений λ max1, нм	Интервал значений λ max2, нм	Интервал значений λ min, нм
1	220,2	295,3	260,1	219,6 \pm 0,6	295,2 \pm 0,6	260,0 \pm 0,5
2	219,3	295,9	260,7			
3	219,8	294,7	259,4			
4	219,5	294,9	259,7			
5	219,1	295,1	259,9			

Для обнаружения характерной реакции определения подлинности кислоты **I**, реакцию проводили различными солями тяжелых металлов с предварительной нейтрализацией

кислоты **I** 0,1 М раствором натрия гидроксида. При проведении реакции с растворами: бария хлорида 5%, кальция хлорида 7,35%, кобальта хлорида 5%, магния сульфата 10% и

цинка сульфата 1% – аналитических эффектов не наблюдали. В реакции кислоты **I** с раствором серебра нитрата 2% образовался бесцветный студенистый осадок. Аналитический эффект в виде белых кристаллических осадков также наблюдали при взаимодействии кислоты **I** с раствором меди (II) сульфата 5%, но осадок выпадал только по истечении 25-30 минут после проведения реакции. Наиболее специфической реакцией для определения подлинности кислоты **I** была реакция с раствором железа (III) хлорида 3%. В результате этой реакции выпадает светло-коричневый осадок, который растворяется в хлороформном слое при добавлении хлороформа. Параллельно проводили контрольный

опыт, в котором при добавлении к 0,1 М раствору гидроксида натрия раствора железа (III) хлорида 3% выпадает светло-коричневый осадок, но при этом он не переходит в хлороформный слой как в исследуемом опыте. Реакцию кислоты **I** с раствором железа (III) хлорида 3% предлагаем как характерную реакцию.

Определение температуры плавления проводили капиллярным методом после предварительного высушивания кислоты **I** в течение 2-х часов при температуре 105°C. По результатам средних значений температуры плавления кислоты **I**, (табл. 3), вычисленных из трех измерений каждой партии, интервал значений составляет 234,6-235,5°C.

Таблица 3

Результаты определения температуры плавления и потери в массе при высушивании 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты

Партия	Средние значения Т.пл. по результатам трех измерений каждой партии, °С	Интервал значений Т.пл. по результатам измерений всех партий, °С	Потеря в массе при высушивании, %
1-я	234,7	234,6-235,5	0,12
2-я	235,3		0,13
3-я	235,5		0,11
4-я	234,9		0,10
5-я	234,6		0,13

Определение потери в массе при высушивании кислоты **I** проводили по способу 1 ОФС.1.2.1.0010.15 «Потеря в массе при высушивании». По результатам испытаний каждой партии кислоты **I** потеря в массе при высушивании составила не более 0,2% (табл. 3).

Таким образом, по результатам исследования химических и физико-химических свойств для определения подлинности 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты предлагаем следующие методы: ИК-спектроскопия в дисках калия бромид, УФ-спектроскопия в виде 0,002% раствора в 95% этаноле, мурексидная проба, характерная качественная реак-

ция с раствором железа (III) хлорида 3% и измерение температуры плавления.

Выводы

1. Определены описание и растворимость 2-[1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты **I**.

2. Изучены химические и физико-химические методы определения подлинности кислоты **I**, по результатам которых для определения подлинности предложены ИК-спектроскопия, УФ-спектроскопия, мурексидная проба, реакция с раствором железа (III) хлорида 3% и измерение температуры плавления.

3. Определена потеря в массе при высушивании.

Сведения об авторе статьи:

Маматов Жекшен Касенович – аспирант кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: mamatovzhk@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Регистр лекарственных средств России. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_308.htm (дата обращения: 03.06.20).
2. FDA U.S. Food&Drug. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-add-drug-treat-episodes-adults-parkinsons-disease> (дата обращения 03.06.2020).
3. Influence of inflammatory disorders on pharmacokinetics of lisofylline in rats: implications for studies in humans / A. Świerczek [et al.] // *Xenobiotica*. – 2019. – Vol. 49, № 10. – P. 1209-1220/
4. Analgesic and anti-inflammatory activity of 7-substituted purine-2,6-diones / M. Zygmunt [et al.] // *Pharmacol. Rep.* – 2014. – Vol. 66. – P. 996-1002.
5. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of 7-phenylpiperazinylalkyl-1,3-dimethyl-purine-2,6-dione derivatives with diversified 5-HT1A receptor functional profile / Anna Partyka [et al.] // *Bioorganic & Med Chem.* – 2015. – Vol. 23. – P. 212-221.
6. Arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3- dimethylpurine-2,6-dione as novel multitarget 5- HT/D receptor agents with potential antipsychotic activity / G. Chłoń-Rzepa [et al.] // *J Enzyme Inhib Med Chem.* – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1048-1062.
7. Baetta, R. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Similarities and Differences / R. Baetta, A. Corsini // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71, № 11. – P. 1441-1467.
8. Havale, S. H. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes / S. H. Havale, P. Manojit // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 17. – P. 1783-1802.
9. Bhat V.B. Antioxidant and Radical Scavenging Properties of 8-Oxo Derivatives of Xanthine Drugs Pentoxifylline and Lisofylline / V.B. Bhat, K.M. Madyastha // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 288, № 5. – P. 1212-1217.

10. Synthesis and biological evaluation of the new 1,3-dimethylxanthine derivatives with thiazolidine-4-one scaffold / S. Constantin [et al.] // Chem Central J. – 2017. – Vol. 11, № 12.
11. Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметилденгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот / К.Г. Гуревич [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2020. – Т. 54, №3. – С. 37-44.
12. Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, №5. – С. 140-144.
13. Синтез и антиагрегационная активность 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2018. – Т. 52, №1. – С. 29-32.
14. Соли [3-метил-1-н-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность / Ф.Х. Камиллов [и др.] // Патент РФ № 2459825. 2012 г. Бюл. № 24.
15. Синтез и антидепрессивные свойства гидразиды 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валева [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 55, №6. – С. 8-11.
16. Государственная Фармакопея Российской Федерации. Изд. XIV.

REFERENCES

1. The register of medicines in Russia. URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_308.htm (reference date: 03.06.2020).
2. FDA U.S. Food&Drug. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-add-drug-treat-episodes-adults-parkinsons-disease> (reference date: 03.06.2020).
3. Influence of inflammatory disorders on pharmacokinetics of lisofylline in rats: implications for studies in humans / A. Świerczek [et al.] // Xenobiotica. – 2019. – Vol. 49, № 10. – P. 1209-1220/
4. Analgesic and anti-inflammatory activity of 7-substituted purine-2,6-diones / M. Zygmunt [et al.] // Pharmacol. Rep. – 2014. – Vol. 66. – P. 996-1002.
5. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of 7-phenylpiperazinylalkyl-1,3-dimethyl-purine-2,6-dione derivatives with diversified 5-HT1A receptor functional profile / Anna Partyka [et al.] // Bioorganic & Med Chem. – 2015. – Vol. 23. – P. 212-221.
6. Arylpiperazinylalkyl derivatives of 8-amino-1,3-dimethylpurine-2,6-dione as novel multitarget 5-HT/D receptor agents with potential antipsychotic activity / G. Chłoń-Rzepa [et al.] // J Enzyme Inhib Med Chem. – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1048-1062.
7. Baetta, R. Pharmacology of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. Similarities and Differences / R. Baetta, A. Corsini // Drugs. – 2011. – Vol. 71, № 11. – P. 1441-1467.
8. Havale, S. H. Medicinal chemistry approaches to the inhibition of dipeptidyl peptidase-4 for the treatment of type 2 diabetes / S. H. Havale, P. Manojit // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2009. – Vol. 17. – P. 1783-1802.
9. Bhat V.B. Antioxidant and Radical Scavenging Properties of 8-Oxo Derivatives of Xanthine Drugs Pentoxifylline and Lisofylline / V.B. Bhat, K.M. Madyastha // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 288, № 5. – P. 1212-1217.
10. Synthesis and biological evaluation of the new 1,3-dimethylxanthine derivatives with thiazolidine-4-one scaffold / S. Constantin [et al.] // Chem Central J. – 2017. – Vol. 11, № 12.
11. Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметилденгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот / К.Г. Гуревич [и др.] // Pharm. Chem. J. – 2020. – Т. 54. - №3. – P. 3-10.
12. Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – P. 140-144.
13. Синтез и антиагрегационная активность 2-[3-метил-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Khim. – farm. zhurn. – 2018. – Т. 52, № 1. – P. 29-32.
14. Соли [3-метил-1-н-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность / Ф.Х. Камиллов [и др.] // Патент РФ № 2459825. 2012 г. Бюл. № 24.
15. Синтез и антидепрессивные свойства гидразиды 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты / Л.А. Валева [и др.] // Khim. – farm. zhurn. – 2016. – Т. 55, № 6. – P. 8-11.
16. Gosudarstvennaya Farmakopeya Rossiyskoy Federatsii. Izd. XIV.

УДК 615.322

© А.Р. Ахметьянова, Р.Р. Шакирова, Н.В. Кудашкина, 2020

А.Р. Ахметьянова, Р.Р. Шакирова, Н.В. Кудашкина
**ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ
 ФЛАВОНОИДОВ В СБОРЕ, ОБЛАДАЮЩЕМ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ
 АКТИВНОСТЬЮ**

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

Валидация фармакопейных методов анализа проводится на этапе разработки нормативной документации на новые лекарственные средства с целью подтверждения обоснованности выбора метода для определения показателей качества лекарственного средства.

Целью исследований явилась валидация разработанной методики количественного определения флавоноидов в пересчете на лютеолин в сборе, обладающем гипогликемической активностью.

Материал и методы: объектом исследования явился растительный сбор, обладающий гипогликемической активностью, разработанный на кафедре фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ. Количественное определение проводили спектрофотометрическим методом с использованием комплексобразующего компонента. Были подобраны оптимальные условия для спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин и проведена валидация предложенной методики.

Результаты исследований показали правильность, линейность и прецизионность разработанной методики спектрофотометрического определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин.

Выводы: разработанная методика может быть использована для стандартизации сбора, обладающего гипогликемической активностью.

Ключевые слова: валидация, лекарственное растительное сырье, лютеолин, флавоноиды, сахарный диабет.

A.R. Ahmet'yanova, R.R. Shakirova, N.V. Kudashkina
**VALIDATION OF THE METHODOLOGY FOR THE QUANTITATIVE
 DETERMINATION OF FLAVONOIDS IN A HERBAL COLLECTION
 WITH HYPOGLYCEMIC ACTIVITY**

Validation of pharmacopoeial methods is carried out at the stage of development of normative documentation for new medicines. It's aim is to confirm the validity of the method for determining the indicators and quality standards of pharmaceutical products.

The aim of the research was to validate the developed methodology for the quantitative determination of luteolin in plant composition with hypoglycemic activity.

Material and methods: the object of the study was plant composition with hypoglycemic activity developed at the Department of pharmacognosy with the course of botany and fundamentals of phytotherapy of the BSMU. Quantitative determination was carried out by the spectrophotometric method using a complexing component. We selected optimal conditions for the method of spectrophotometric quantification of luteolin, and then the proposed method was validated.

The results of the studies showed the linearity, repeatability and precision of the developed method of spectrophotometric quantification of luteolin.

Conclusions: the developed method can be used to standardize the plant composition with hypoglycemic activity.

Key words: validation, medicinal plant raw materials, luteolin, flavonoids, diabetes mellitus.

Сахарный диабет – группа эндокринных заболеваний человека, в основе которых лежит абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность. Наиболее распространенным является сахарный диабет второго типа, развивающийся вследствие относительной недостаточности инсулина. Клетки организма теряют способность эффективно воспринимать глюкозу из-за снижения чувствительности к гормону, что приводит к множественному нарушению обмена веществ и влечет за собой тяжелые последствия. При терапии диабета второго типа большое внимание уделяют комплексному подходу, включающему медикаментозное лечение, ведение здорового образа жизни, а также фитотерапию. Фитотерапия эффективна на начальных стадиях заболевания, имеет хорошую переносимость и низкую частоту побочных эффектов, по сравнению с синтетическими препаратами.

В Государственный реестр лекарственных средств России входит три средства растительного происхождения, обладающие гипогликемическим действием: сбор «Арфазетин», сбор-порошок «Арфазетин-ЭК»; а также сбор «Арфазетин-Э» [4]. Данные сборы включают в себя такие виды сырья, как корневища и корни элеутерококка колючего, корни аралии маньчжурской, что ограничивает прием данных сборов у людей с гипертензией, продолжительное время и во второй половине дня. На современном этапе является целесообразным расширением ассортимента лекарственных средств растительного происхождения, обладающих гипогликемическим действием.

Для внедрения нового лекарственного средства растительного происхождения в медицинскую практику необходимы определение показателей, характеризующих его качество, а также разработка и валидация методик его стандартизации.

На кафедре фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО

БГМУ МЗ РФ был разработан сбор, обладающий гипогликемической активностью, включающий в себя 7 видов сырья, произрастающего на территории Республики Башкортостан, и разрешенных к применению [6].

Согласно литературным данным компоненты сбора содержат в своем составе соединения фенольной структуры, полисахариды, витамины, терпеноиды и др., из которых доказанным гипогликемическим эффектом обладают флавоноиды [5,10-15,17,19-21]. Флавоноиды способны образовывать пептидные комплексы с белками-мишенями, в результате чего наблюдаются изменения активности ферментных систем, клеточных рецепторов, разрушаются белковые агрегаты, что влияет на функциональную деятельность клеток организма [18]. Флавоноиды проявляют антиоксидантное и панкреатопротекторное действия, облегчают поступление глюкозы в клетки тканей организма, способствуют ускорению выведения глюкозы из организма [9,16].

В связи с вышесказанным одним из показателей качества разработанного сбора нами было выбрано количественное содержание флавоноидов [7].

Целью исследования явилось проведение валидации разработанной методики количественного определения флавоноидов в сборе, обладающем гипогликемической активностью.

Материал и методы

Объектом исследования явился сбор, состоящий из 7 видов лекарственного растительного сырья, разрешенного к применению в официальной медицине: брусники обыкновенной листья (*Vaccinii vitis-idaeae folia*) (ФС.2.5.0063.18), земляники лесной листья (*Fragariae vescae folia*) (ФС.2.5.0016.15), крапивы двудомной листья (*Urticae dioicae folia*) (ФС.2.5.0019.15), подорожника большого листья (*Plantaginis majoris folia*) (ФС.2.5.0032.15), одуванчика лекарственного корни (*Taraxaci*

officinalis radices) (ФС.2.5.0086.18), створки плодов фасоли (*Phaseoli vulgaris valvae fructus*) (ФС 42-2942-93), тысячелистника обыкновенного трава (*Achilleae millefolii herba*) (ФС.2.5.0101.18).

Сбор готовили в соответствии со статьей ОФС.1.4.1.0020.15 «Сборы» [2]. Каждый вид сырья измельчали по отдельности, отсеивая пыль сквозь сито с диаметром отверстий 0,18 мм. Компоненты, входящие в состав сбора, взвешивали по отдельности и в равных весовых долях перемешивали до получения равномерной смеси.

Спектрофотометрические исследования проводились на спектрофотометре Shimadzu UV-1800.

В качестве базовой методики нами была использована методика количественного определения флавоноидов в пересчете на лютеолин, описанная в ФС.2.5.0012.15 «Душицы обыкновенной трава» [3], которая была нами модифицирована для исследуемого сбора.

Исследования по подбору оптимальных условий экстракции проводили с использованием математического планирования факторного эксперимента. Алгоритм составляли методом полностью рандомизированного блочного планирования позволяющего оценить зависимость одного фактора от другого [6].

Валидацию модифицированной методики проводили в соответствии с ОФС 1.1.0012.15 ГФ 14 изд. по характеристикам линейность, правильность и прецизионность [1]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ Excel.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований по разработке методики количественного определения флавоноидов необходимо было провести УФ-спектральный анализ извлечений из сбора. Нами был проведен сравнительный анализ УФ-спектров водно-этанольного 70% и водного извлечений из исследуемого сбора и растворов стандартных образцов флавоноидов, идентифицированных ранее в сборе методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) (рутина, лютеолина, кверцетина) [7] с добавлением комплексобразующего компонента (2% спиртовой раствор алюминия хлорида) в диапазоне 250-450 нм. На кривой поглощения водно-этанольного извлечения из сбора максимум

наблюдали при 403 нм, а на кривой поглощения водного извлечения – при 394,95 нм. Данные максимумы являются наиболее близкими к максимуму поглощения комплекса лютеолина с алюминия хлоридом (398 нм) (рис. 1).

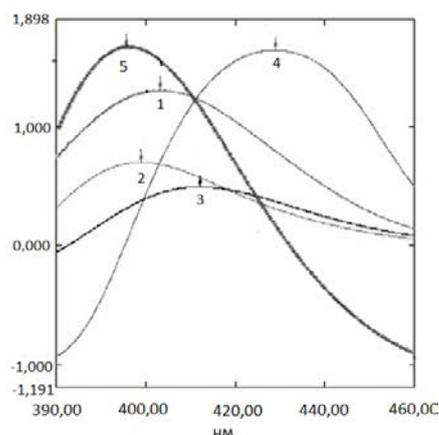


Рис. 1. УФ-спектры водно-этанольного извлечения из сбора (1), СО лютеолина (2), СО рутина (3), СО кверцетина (4), водного извлечения из сбора (5)

Таким образом, дальнейшее определение суммы флавоноидов в исследуемом сборе мы проводили в пересчете на лютеолин.

В ходе модификации методики количественного определения флавоноидов в пересчете на лютеолин [3] нами были подобраны оптимальные условия экстракции. Для этого был использован метод полностью рандомизированного блочного планирования. Управляемыми технологическими факторами при подборе условий явились размер частиц сырья (1 мм, 2 мм, 3 мм), вид экстрагента (вода, водно-этанольный раствор 30%, 70%, 90%) и кратность экстракции.

При использовании в качестве экстрагента воды и водно-этанольного раствора 30% в полученных образцах извлечений из сбора наблюдали выпадения осадка полисахаридов, мешающего проведению спектрофотометрии.

В связи с этим дальнейшие исследования проводили, используя в качестве экстрагента водно-этанольные растворы 70% и 90% (табл. 1,2).

При статистической обработке полученных результатов с использованием критерия Фишера, установлено, что оптимальным является двукратная экстракция водно-этанольным раствором 70% навески сырья, измельченного до 2 мм (табл. 3, 4, 5).

Таблица 1

Результаты определения зависимости выхода флавоноидов от степени измельчения и вида экстрагента

Размер частиц, мм	Экстрагент	
	Водно-этанольный раствор 70%	Водно-этанольный раствор 90%
1	0,59±0,04%	0,40±0,06%
2	0,60±0,04%	0,34±0,11%
3	0,50±0,07%	0,25±0,02%

Таблица 2

Зависимость выхода флавоноидов от кратности экстракции	
Кратность экстракции	Содержание флавоноидов, в пересчете на лютеолин, %
1	0,60±0,04
2	0,82±0,06
3	0,86±0,01

Таблица 3

Сравнение среднего результата при подборе условий (вид экстрагента)							
Водно-этанольный раствор 70%/90%	F	F (P,f)	f	S _p	T	T (P,f)	Статистическая значимость различий
при размере частиц 1 мм	2	9,01	7	0,05	3,80	2,31	значимы
при размере частиц 2 мм	2	9,01	7	0,04	6,50	2,31	значимы
при размере частиц 3 мм	49	9,01	4	0,03	8,33	2,78	значимы

Таблица 4

Сравнение среднего результата при подборе условий (степень измельченности)							
Размер частиц, мм	F	F (P,f)	f	S _p	T	T (P,f)	Статистическая значимость различий
1/2	1	4,39	10	0,02	0,50	2,23	не значимы
1/3	2,45	4,39	10	0,03	3,00	2,23	значимы
2/3	2,45	4,39	10	0,03	3,33	2,23	значимы

Таблица 5

Сравнение среднего результата при подборе условий (кратность экстракции)							
Кратность экстракции	F	F (P,f)	f	S _p	T	T (P,f)	Статистическая значимость различий
1/2	7	5,05	5	0,05	4,61	2,45	значимы
2/3	28	5,05	5	0,05	0,82	2,45	не значимы

Далее нами была проведена валидация модифицированной методики количественного определения флавоноидов.

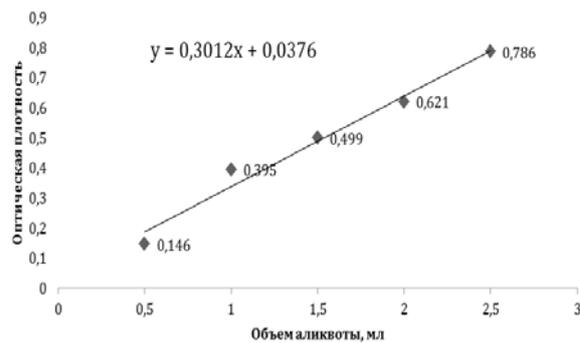


Рис. 2. График зависимости величины показателя поглощения от объема аликвоты

Проверку линейности методики проводили на 5 уровнях концентрации. Для этого исследуемый раствор для измерения погло-

щения готовили с добавлением аликвоты от 0,5 до 2,5 мл с шагом в 0,5 мл (рис. 2).

Параметры линейной регрессии были рассчитаны в программе Excel. Согласно полученным результатам коэффициент корреляции составил 0,977, т.е. он является близким к единице и свидетельствует о линейной зависимости полученных результатов.

Правильность методики устанавливали методом добавок – присоединением в исследуемый раствор известного количества определяемого вещества – лютеолина. Валидируемая методика считается правильной, если значения, принимаемые за истинные, лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних фактических результатов. Полученные результаты показали правильность валидируемой методики. Значения ожидаемых результатов лежат внутри доверительных интервалов фактических результатов (табл. 6).

Таблица 6

Оценка правильности методики определения флавоноидов в сборе			
Содержание флавоноидов, в пересчете на лютеолин в исследуемом растворе, мг/мл	Количество добавленного лютеолина, мг/мл	Ожидаемый результат (истинное значение), мг/мл	Фактический результат, мг/мл
8,2	0,5	8,7	8,7±0,6
	1	9,2	8,9±0,4
	1,5	9,7	9,9±0,6

Прецизионность исследовалась в трех вариантах: повторяемость (сходимость), внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность, межлабораторная прецизионность (воспроизводимость). Критерием приемлемости являлась относительная погрешность среднего результата, значения которой не должна превышать 10%.

Повторяемость оценивалась по независимым результатам исследований, проводимых одним исполнителем в одинаковых условиях одной лаборатории с использованием того же оборудования, одного и того же набора реактивов в пределах короткого промежутка времени (табл. 7).

Определение внутрилабораторной прецизионности проводили два аналитика в 3-х повторностях (табл. 8). Межлабораторная

прецизионность (воспроизводимость) оценивалась в двух разных лабораториях. Полученные результаты представлены в табл. 9.

Таблица 7

Оценка повторяемости методики определения флавоноидов в сборе

№ серии	X, %	X _{ср} , %	S	ΔX _{ср}	ε _{ср} , %
1	0,79	0,83	0,03	0,03	3,61
2	0,82				
3	0,85				
4	0,81				
5	0,84				
6	0,87				

Таблица 8

Оценка внутрилабораторной прецизионности методики определения флавоноидов в сборе

Повторность	Аналитик	X, %	X _{ср}	S	ΔX _{ср}	ε _{ср} , %
1	1	0,88	0,85	0,08	0,08	9,8
2	1	0,83				
3	1	0,84				
1	2	0,88				
2	2	0,85				
3	2	0,84				

Таблица 9

Оценка межлабораторной прецизионности методики определения флавоноидов в сборе

Повторность	Лаборатория	X, %	X _{ср}	S	ΔX _{ср}	ε _{ср} , %
1	1	0,80	0,82	0,03	0,04	4,36
2	1	0,79				
3	1	0,86				
1	2	0,78				
2	2	0,85				
3	2	0,84				

Полученные результаты показали, что относительная погрешность среднего результата ни в одном случае не превышала 10%, что свидетельствует о повторяемости и внутрилабораторной и межлабораторной прецизионности методики.

Таким образом, результаты эксперимен-

та доказывают линейный характер, правильность и прецизионность разработанной методики спектрофотометрического определения флавоноидов в пересчете на лютеолин, а соответственно и возможность использования данной методики для стандартизации исследуемого сбора.

Сведения об авторах статьи:

Ахметьянова Альфия Рамильевна – ведущий специалист-эксперт отдела контроля деятельности медицинских организаций ТО Росздравнадзора по РБ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Аксакова, 62. E-mail: a-alfia@yandex.ru.

Шакирова Рената Ринатовна – к.фарм.н., доцент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: farenata@yandex.ru.

Кудашкина Наталья Владимировна – д.фарм.н., профессор, завкафедрой фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея Российской Федерации // МЗ РФ – 14-е изд. – М., 2018. – Т. 1. – 1814 с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации // МЗ РФ – 14-е изд. – М., 2018. – Т. 2. – 1451 с.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации // МЗ РФ – 14-е изд. – М., 2018. – Т. 4. – 1845 с.
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения и социального развития РФ - URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. - Загл. с экрана.
5. Калинкина, Г.И. Лекарственные растения, сырье и фитопрепараты. Учебное пособие. Часть I / Г.И. Калинкина, Н.В. Тихонов, Е.Н. Сальникова – Томск: Изд. СибГМУ, 2004. – 116 с.
6. Патент РФ № 2666398 13.10.2017 Сбор, обладающий гипогликемической активностью // Патент России № 2666398. 2018. Бюл. № 25 / Ю.Ф. Глухов, Н.В. Кудашкина, Р.Р. Файзуллина, А.Р. Ахметьянова.
7. Файзуллина, Р.Р. Фитохимическое изучение растительной композиции, обладающей гипогликемическим действием / Р.Р. Файзуллина, Н.В. Кудашкина, А.Р. Ахметьянова // Традиционная медицина. – 2015. – №4 (43). – С. 60-62.
8. Хикс Ч. Основные принципы планирования эксперимента / Ч. Хикс: пер. с англ. – М.: Мир, 1967. – 399 с.
9. Чекина, Н.А. Сахарный диабет: возможности терапии с использованием средств растительного происхождения / Н.А. Чекина, С.А. Чукаев, С.М. Николаев // Вестник Бурятского государственного университета. – 2010 – № 12. – С.71-78.
10. Antioxidant activity and verbascoside content in extracts from two uninvestigated endemic *Plantago* spp / S. Gonçalves, T. Grevestuk, N. Martins, A. Romano // Industrial Crops and Products. – 2015. – Vol. 65. – P. 198-202.
11. Antioxidant capacity and antioxidants of Strawberry, Blackberry, and Raspberry leaves / L. Buřičová, M. Andjelkovic, A. Čermáková [et al.] // Czech Journal of Food Sciences. – 2011. – Vol. 29, №. 2. – P. 181-189.
12. Antioxidant properties of *Taraxacum officinale* leaf extract are involved in the protective effect against hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice / D. Colle, L.P. Arantes, P. Gubert [et al.] // Journal of medicinal food. – 2012. – Vol. 15, №. 6. – P. 549-556.
13. Barrett, M.L. A proprietary alpha-amylase inhibitor from white bean (*Phaseolus vulgaris*): a review of clinical studies on weight loss and glycemic control / M.L. Barrett, J.K. Udani // Nutrition journal. – 2011. – Vol. 10, №. 1. – P. 24.

14. Cardiovascular effects in vitro of aqueous extract of wild strawberry (*Fragaria vesca*, L.) leaves / I. Mudnic, D. Modun, I. Brizic [et al.] // *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 462-469.
15. Gonçalves, S. The medicinal potential of plants from the genus *Plantago* (Plantaginaceae) / S. Gonçalves, A. Romano // *Industrial Crops and Products*. – 2016. – Vol. 83. – P. 213-226.
16. Hajiaghaalipour, F. Modulation of glucose transporter protein by dietary flavonoids in Type 2 Diabetes mellitus / F. Hajiaghaalipour, M. Khalilpourfarshbafi, A. Arya // *International Journal of Biological Sciences*. – 2015. – Vol. 11. – P. 508-524.
17. In vitro effects of *Plantago* major extract, aucubin, and baicalein on *Candida albicans* biofilm formation, metabolic activity, and cell surface hydrophobicity / K.P. Shirley, L.J. Windsor, G.J. Eckert, R.L. Gregory // *Journal of Prosthodontics*. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 508-515.
18. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis / S. Quideau [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – Vol. 50, № 3. – P. 586-621.
19. Quantitative determination of plant phenolics in *Urtica dioica* extracts by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection / D. Orčić, M. Francišковиć, K. Bekvalac [et al.] // *Food chemistry*. – 2014. – Vol. 143. – P. 48-53.
20. Yildirim, A.B. Effects of regeneration enhancers on micropropagation of *Fragaria vesca* L. and phenolic content comparison of field-grown and in vitro-grown plant materials by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry (LC–ESI-MS/MS) / A.B. Yildirim, A.U. Turker // *Scientia Horticulturae*. – 2014. – № 169. – P. 169-178.
21. α -Amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source / P.M. Sales, P.M. Souza, L.A. Simeoni [et al.] // *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 141-183.

REFERENCES

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii // MZ RF – 14th ed. – M., 2018. – T. 1 – 1814 p. (in Russ)
2. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii // MZ RF – 14th ed. – M., 2018. – T. 2 – 1451 p. (in Russ)
3. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiiskoi Federatsii // MZ RF – 14 th ed. – M., 2018. – T. 4 – 1845 p. (in Russ)
4. Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv [Elektronnyi resurs] / Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF - URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. – Zagl. s ekrana (In Russ).
5. Kalinkina, G.I. Lekarstvennye rasteniya, syr'e i fitopreparaty. Uchebnoe posobie. Chast' I / G.I. Kalinkina, N.V. Tikhonov, E.N. Sal'nikova – Tomsk: Izd. SibGMU, 2004. – 116 p. (In Russ).
6. Patent RF № 2666398 13.10.2017 Sbor, obladayushchij gipoglikemicheskoy aktivnost'yu // Patent Rossii № 2666398. 2018. Byul. № 25. / YU.F. Gluhov, N.V. Kudashkina, R.R. Faizullina, A.R. Ahmetyanova (in Russ)
7. Faizullina R.R. Phytochemical study of plant compositions with hypoglycemic action / R.R. Faizullina, N.V. Kudashkina, A.R. Akhmetyanova // «Traditsionnaya meditsina». – 2015. – №4 (43). – P. 60-62. (in Russ)
8. Hicks Ch. Fundamental concepts in the design of experiments / Ch. Hicks // Transl. from English. – M.: Mir, 1967. – 399 p. (in Russ)
9. Chekina N.A. Diabetes mellitus: possibilities of pharmacotherapy using plant remedies / N.A. Chekina, S.A. Chukaev, S.M. Nikolaev // *Vestnik Buryatskogo Gosuniversiteta*. – 2010 – № 12 – P.71 – 78. (In Russ);
10. Antioxidant activity and verbascoside content in extracts from two uninvestigated endemic *Plantago* spp / S. Gonçalves, T. Grevenstuck, N. Martins, A. Romano // *Industrial Crops and Products*. – 2015. – Vol. 65. – P. 198-202. (In Eng., doi: 10.1016/j.indcrop.2014.12.011).
11. Antioxidant capacity and antioxidants of Strawberry, Blackberry, and Raspberry leaves / L. Buřičová, M. Andjelkovic, A. Čermáková [et al.] // *Czech Journal of Food Sciences*. – 2011. – Vol. 29, № 2. – P. 181-189. (In Eng., doi:10.17221/300/2010-cjfs)
12. Antioxidant properties of *Taraxacum officinale* leaf extract are involved in the protective effect against hepatotoxicity induced by acetaminophen in mice / D. Colle, L.P. Arantes, P. Gubert [et al.] // *Journal of medicinal food*. – 2012. – Vol. 15, № 6. – P. 549-556. (In Eng., doi:10.1089/jmf.2011.0282)
13. Barrett, M.L. A proprietary alpha-amylase inhibitor from white bean (*Phaseolus vulgaris*): a review of clinical studies on weight loss and glycemic control / M.L. Barrett, J.K. Udani // *Nutrition journal*. – 2011. – Vol. 10, № 1. – P. 24. (In Eng., doi:10.1186/1475-2891-10-24)
14. Cardiovascular effects in vitro of aqueous extract of wild strawberry (*Fragaria vesca*, L.) leaves / I. Mudnic, D. Modun, I. Brizic [et al.] // *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 462-469. (In Eng. doi:10.1016/j.phymed.2008.11.004)
15. Gonçalves, S. The medicinal potential of plants from the genus *Plantago* (Plantaginaceae) / S. Gonçalves, A. Romano // *Industrial Crops and Products*. – 2016. – Vol. 83. – P. 213-226. (In Eng., doi:10.1016/j.indcrop.2015.12.038)
16. Hajiaghaalipour, F. Modulation of glucose transporter protein by dietary flavonoids in Type 2 Diabetes mellitus / F. Hajiaghaalipour, M. Khalilpourfarshbafi, A. Arya // *International Journal of Biological Sciences*. – 2015. – Vol. 11. – P. 508-524. (In Eng., doi: 10.7150/ijbs.11241);
17. In vitro effects of *Plantago* major extract, aucubin, and baicalein on *Candida albicans* biofilm formation, metabolic activity, and cell surface hydrophobicity / K.P. Shirley, L.J. Windsor, G.J. Eckert, R.L. Gregory // *Journal of Prosthodontics*. – 2017. – Vol. 26, № 6. – P. 508-515. (In Eng., doi:10.1111/jopr.12411)
18. Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis / S. Quideau [et al.] // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2011. – Vol. 50, № 3. – P. 586-621. (In Eng., doi:10.1002/anie.201000044).
19. Quantitative determination of plant phenolics in *Urtica dioica* extracts by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection / D. Orčić, M. Francišковиć, K. Bekvalac [et al.] // *Food chemistry*. – 2014. – Vol. 143. – P. 48-53. (In Eng., doi:10.1016/j.foodchem.2013.07.097)
20. Yildirim, A.B. Effects of regeneration enhancers on micropropagation of *Fragaria vesca* L. and phenolic content comparison of field-grown and in vitro-grown plant materials by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry (LC–ESI-MS/MS) / A.B. Yildirim, A.U. Turker // *Scientia Horticulturae*. – 2014. – № 169. – P. 169-178. (In Eng., doi:10.1016/j.scienta.2014.01.038)
21. α -Amylase inhibitors: a review of raw material and isolated compounds from plant source / P.M. Sales, P.M. Souza, L.A. Simeoni [et al.] // *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. – 2012. – Vol. 15, № 1. – P. 141-183. (In Eng., doi:10.18433/J35S3K)

А.С. Мельников, С.А. Мещерякова, В.А. Катаев, Д.Р. Хузин
**СИНТЕЗ НОВЫХ ГИДРАЗОНОВ НА ОСНОВЕ 6-МЕТИЛ-1-(2-ОКСОПРОПИЛ)-3-(ТИЕТАН-3-ИЛ)ПИРИМИДИН-2,4(1H,3H)-ДИОНА, ПРОЯВЛЯЮЩИХ
БИОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ**

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

Лекарственные средства, в молекуле которых содержится фрагмент гидразона, нашли широкое применение в качестве антибактериальных, антиоксидантных средств. Производные пириимидина проявляют высокую активность при лечении болезни Альцгеймера, обладают антиоксидантной, противоопухолевой, противовирусной активностью. Поэтому перспективность синтеза неописанных ранее гидразонов 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пириимидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащих в роли фармакофорного фрагмента пириимидиновый цикл и остаток гидразона, представляет интерес для получения новых рядов потенциальных биологически активных веществ.

Цель. С целью получения новых производных метилурацила нами изучены алкилирование 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пириимидин-2,4(1H,3H)-диона с хлорацетоном и взаимодействие полученного 2-оксопропилпроизводного с производными гидразина.

Материал и методы. Структура впервые синтезированных веществ исследована методом спектроскопии ЯМР. Прогноз биологической активности и токсичности проводили с использованием онлайн ресурсов PASS и GUSAR. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием метода корреляционного анализа с помощью универсального программного пакета STATISTICA 8.0

Результаты и выводы. В итоге работы получен новый ряд соединений с потенциальной биологической активностью. Определена некоторая зависимость структура – активность. На основании полученных данных сформированы перспективные направления исследований, непосредственно охватывающие изучение предсказанных видов биологической активности.

Ключевые слова: 6-метилурацил, тиетан, алкилирование, биологическая активность, гидразоны.

A.S. Melnikov, S.A. Meshcheryakova, V.A. Kataev, D.R. Khuzin
SYNTHESIS OF NEW HYDRAZONES BASED ON 6-METHYL-1-(2-OXOPROPYL)-3-(THIETAN-3-IL) PYRIMIDIN-2,4(1H,3H)-DIONE HAVING BIOLOGICAL ACTIVITY

Medicines, the molecule of which contains a hydrazone fragment, are widely used as antibacterial and antioxidant agents. Pyrimidine derivatives show high activity in the treatment of Alzheimer's disease, have antioxidant, antitumor, antiviral activity. Therefore, the prospects for the synthesis of previously undescribed hydrazones 6-methyl-1-(2-oxopropyl)-3-(thietan-3-yl) pyrimidin-2,4 (1H, 3H) -dione containing a pyrimidine ring and a hydrazone residue as the pharmacophore fragment, is of interest for obtaining new series of potential biologically active substances.

Purpose: In order to obtain new methyluracil derivatives, we studied the alkylation of 6-methyl-3-(thietan-3-yl) pyrimidine-2,4 (1H, 3H) -dione with chloroacetone and the interaction of the resulting 2-oxopropyl derivative with hydrazine derivatives.

Material and methods: The structure of the newly synthesized substances was investigated by NMR spectroscopy. The prediction of biological activity and toxicity was carried out using the online resources PASS and GUSAR. Statistical processing of the results was carried out using the method of correlation analysis using the universal software package STATISTICA 8.0

Results and conclusions: As a result of the work, a new series of compounds with potential biological activity was obtained. Some structure-activity relationships have been identified. Based on the data obtained, promising areas of research have been formed that directly cover the study of predicted types of biological activity.

Key words: 6-methyluracil, thietane, alkylation, biological activity, hydrazones.

Одной из важнейших задач современной фармацевтической и медицинской химии является синтез новых биологически активных веществ, перспективных для создания препаратов для профилактики и лечения различных заболеваний [1,4]. В качестве базовой структуры для создания таких соединений можно выделить некоторые производные урацила со смешанным действием на организм. К ним относятся 6-метилурацил, 5-гидрокси-6-метилурацил и их структурные аналоги, успешно применяемые в качестве иммуномодулирующих и иммуностимулирующих средств [3].

Современные методы терапии многих заболеваний включают в себя применение иммуномодулирующих средств. К группе иммуномодуляторов относится ряд производных урацила, которые обладают способностью стимулировать иммунные процессы, восстанавливать патологически настроенные функции им-

мунной системы, активировать иммунокомпетентные клетки (Т- и В-лимфоциты), а также дополнительные факторы иммунитета [2].

Иммуномодуляторы используются в комплексных методах лечения заболеваний, осложненных признаками вторичной иммунной недостаточности, которая часто сочетается с рецидивирующими вирусными, бактериальными и грибковыми инфекциями [5].

Производные метилурацила также имеют достаточно высокие показатели при лечении болезни Альцгеймера [8]. Они обладают антиоксидантной и противогрибковой активностью [7,10], кроме того, могут проявлять противовирусную активность [10], а также использоваться для борьбы с гепатитом С [8] и проявлять гипотензивную активность [7,10]. В связи с этим поиск новых производных урацила, обладающих высокой биологической активностью, является актуальной проблемой.

Материал и методы

В качестве исходного соединения использован 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, синтезированный по методике [9].

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на импульсном спектрометре Bruker Avance III 500 (Германия) с рабочей частотой 500 МГц при постоянной температуре образца 298 К, с растворителями – CDCl_3 , DMSO-d_6 . Температура плавления измерялась в капилляре на приборе ПТП-М (Россия). Индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (ЗАО «Сорбполимер», Краснодар) с использованием в качестве подвижной фазы этилацетата, проявление проводилось парами йода и в УФ-свете на УФС-254. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Nekatech Euro-EA (Германия). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным по молекулярным формулам значениям.

Используемые реагенты и растворители обезвожены и перегнаны непосредственно перед употреблением по классическим методикам. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы STATISTICA 8.0. Прогноз биологической активности и токсичности проводили с использованием онлайн ресурсов PASS и GUSAR.

Методика синтеза 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1). Смесь 9.9 г (50 ммоль) 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона и 8.97 г (65 ммоль) измельченного и прокаленного карбоната калия кипятили в течение 30 минут в 240 мл ацетона в круглодонной колбе с обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой. Затем охлаждали до прекращения кипения и добавляли 6.94 г (75 ммоль) 1-хлорпропан-2-она, растворенного в 60 мл ацетона. Полученную смесь кипятили 3 часа. Затем охлаждали до прекращения кипения, добавляли еще 0.93 г (10 ммоль) 1-хлорпропан-2-она и кипятили в течение 3 часов. Смесь фильтровали, фильтрат выпаривали под вакуумом, далее перекристаллизовывали из этанола. Полученный продукт был в виде светло-желтых кристаллов (Выход 69%, $T_{\text{пл}}=90-91^\circ\text{C}$, $R_f=0.475$).

Общая методика синтеза производных 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. К соединению 1 добавляли соответствующие гидразины в мольном соотношении 1:1.1 в среде этанола (гидразингидрат в двух мольных соотношениях 1:0.5 (соединение 13) и 1:4 (соединения 7, 8) (схема 1). Добавляли ледяную уксусную кислоту, кипятили в течение 3 часов. Затем охлажда-

ли до -5°C . Выпавший осадок отфильтровывали, затем перекристаллизовывали из пропанола.

Результаты и обсуждение

Гидразоны и семикарбазоны являются достаточно хорошо изученными соединениями, широко применяются в медицине в качестве антибактериальных лекарственных препаратов. Поэтому в условиях пандемии коронавирусного заболевания (COVID-19) представляют интерес для исследования реакции 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона, содержащего противовирусный фармакофорный фрагмент с производными гидразина.

Основываясь на данных, полученных нами ранее при изучении алкилирования 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона различными алкилирующими агентами [7], можно сделать вывод, что наилучший выход целевых продуктов достигается при взаимодействии N-тиетанилпиримидин-2,4(1H,3H)-дионов с низкорекреационными алкилхлоридами – 1-хлорпропан-2-он при проведении реакций в среде полярных растворителей в присутствии карбоната калия. Алкилирование 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона 1-хлорпропан-2-оном проводили при кипячении в ацетоне в присутствии 1,3-кратного мольного избытка карбоната калия. Отсутствие в спектре ЯМР ^1H уширенного синглета протона группы N^1H пиримидинового цикла и наличие синглетов при 2,29 м.д. интенсивностью 3H и при 4.64 м.д. интенсивностью 2H, соответствующих 2-оксопропильному фрагменту, свидетельствуют о N-алкилировании 6-метил-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона.

Гидразоны синтезировали взаимодействием 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с различными производными гидразинами в среде этанола в присутствии кислотного катализатора (см. схему).

Полученные соединения представляют собой порошкообразные вещества от светло-желтого до темно-желтого цвета.

Строение полученных соединений подтверждено спектроскопией ЯМР ^1H и данными элементного анализа (табл. 1). Спектры ЯМР ^1H соединений 7-13 свидетельствуют о сохранении тиетанового цикла: наблюдаются характерные два псевдотриплета в интервалах 3.07-3.14 и 4.12-4.21 м.д. и мультиплет в интервале 6.02-6.12 м.д., принадлежащие протонам групп $2\text{S}(\text{CH})_2$ и NCH соответственно. В то же время появление в спектрах четкого уширенного синглета NH - группы в области 11.3 м.д. для соединений 9-13, или синглета NH_2 -группы для гидразингидрата соединений 7-8 указывает на наличие гидразононовой системы.

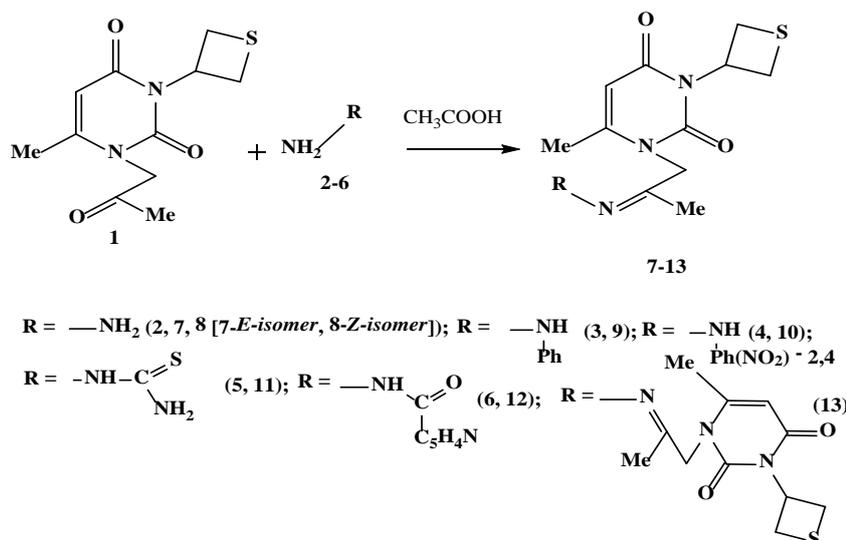


Схема. Синтез производных 6-метил-1-(2-оксипропил)-3-(тиетан-3-ил)-пиримидин-2,4(1H,3H)-диона

Таблица 1

Физико-химические характеристика синтезированных соединений					
№	Выход, %	$T_{пл}, ^\circ C$	Rf/CH ₂ COOEt	ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆ , δ, м.д.):	Элементный анализ
1	69	90-91	0,475	(CDCl ₃ , м.д.): 2,04 с (3H, H ₃ C-C=O), 2,11 с (3H, 6-CH ₃ , E), 3,04-3,09 м (2H, S(CH ₂) ₂), 4,14-4,21 м (2H, S(CH ₂) ₂), 4,45 с (2H, CH ₂ C=N), 5,42 с (1H, H ^β), 5,98-6,06 м (1H, NCH).	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₃ S Найдено, %: C 49,92; H 5,10; N 20,87; S 11,95. Вычислено, %: C 49,99; H 5,03; N 11,66; S 13,34.
7-8	66,5	191-193	0,77	1,67 с (3H, N=C-CH ₃ , E), 1,99 с (3H, N=C-CH ₃ , Z), 2,11 с (3H, 6-CH ₃), 3,04-3,09 м (2H, S(CH ₂) ₂), 4,14-4,21 м (2H, S(CH ₂) ₂), 4,45 с (2H, CH ₂ C=N), 5,42 с (1H, H ^β), 5,57 с (2H, NH ₂ , E), 5,86 с (2H, NH ₂ , Z), 5,98-6,06 м (1H, NCH).	C ₁₁ H ₁₆ N ₄ O ₃ S Найдено, %: C 49,22; H 6,03; N 20,88; S 11,96. Вычислено, %: C 49,24; H 6,01; N 20,88; S 11,95.
9	50,5	158-159	0,7	2,01 с (3H, 6-CH ₃), 2,18 с (3H, N=C-CH ₃), 3,04-3,09 м (2H, S(CH ₂) ₂), 3,29 с (2H, CH ₂ C=N), 4,14-4,21 м (2H, S(CH ₂) ₂), 5,42 с (1H, H ^β), 5,98-6,06 м (1H, NCH), 6,66 д (2H _{аром} , J 7,2 Гц), 6,84 д (2H _{аром} , J 7,8 Гц), 7,06-7,11 т (2H _{аром} , J 7,75 Гц), 11,3 уш. с (1H, NH).	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S Найдено, %: C 59,29; H 5,84; N 16,27; S 9,31. Вычислено, %: C 59,28; H 5,85; N 16,27; S 9,31.
10	91	159-160	0,425	2,01 с (3H, 6-CH ₃), 2,18 с (3H, N=C-CH ₃), 3,04-3,09 м (2H, S(CH ₂) ₂), 3,29 с (2H, CH ₂ C=N), 4,14-4,21 м (2H, S(CH ₂) ₂), 5,42 с (1H, H ^β), 5,98-6,06 м (1H, NCH), 7,06 д (1H _{аром} , J 7,1), 7,89 д (1H _{аром} , J 7,5), 8,59 с (1H _{аром}), 10,79 уш. с (1H, NH)	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₆ S Найдено, %: C 47,00; H 4,18; N 19,35; S 7,38. Вычислено, %: C 47,00; H 4,18; N 19,35; S 7,38.
11	96,1	179-180	0,45	1,67 с (3H, N=C-CH ₃), 2,11 (3H, 6-CH ₃), 3,04-3,09 м (2H, S(CH ₂) ₂), 4,14-4,21 м (2H, S(CH ₂) ₂), 4,45 с (2H, CH ₂ C=N), 5,42 с (1H, H ^β), 5,98-6,06 м (1H, NCH), 7,55 с (2H, C-NH ₂) 11,35 уш. с (1H, NH)	C ₁₇ H ₁₈ N ₆ O ₆ S. Найдено, %: C 47,00; H 4,18; N 19,35; S 7,38. Вычислено, %: C 47,00; H 4,18; N 19,35; S 7,38.
12	72,1	115-116	0,3	2,01 с (3H, 6-CH ₃), 2,18 с (3H, N=C-CH ₃), 3,04-3,09 м (2H, S(CH ₂) ₂), 3,29 с (2H, CH ₂ C=N), 4,14-4,21 м (2H, S(CH ₂) ₂), 5,42 с (1H, H ^β), 5,98-6,06 м (1H, NCH), 7,06 д (2H _{пиримидин} , J 7,1 Гц), 7,89 д (2H _{пиримидин} , J 7,5 Гц), 10,79 уш. с (1H, NH).	C ₁₇ H ₁₆ N ₅ O ₃ S. Найдено, %: C, 54,68; H, 5,12; N, 18,76; O, 12,85; S, 8,59. Вычислено, %: C, 54,68; H, 5,13; N, 18,75; O, 12,85; S, 8,59.
13	17,5	189-190	0,4	2,11 с (6H, 6-CH ₃), 2,97 с (6H, N=C-CH ₃), 3,04-3,09 м (4H, S(CH ₂) ₂), 4,14-4,21 м (4H, S(CH ₂) ₂), 4,45 с (2H, CH ₂ C=N), 5,43 с (2H, H ^β), 5,98-6,06 м (2H, NCH).	C ₂₂ H ₂₈ N ₆ O ₄ S ₂ . Найдено, %: C, 52,39; H, 5,59; N, 16,62; O, 12,69; S, 12,70. Вычислено, %: C, 52,36; H, 5,59; N, 16,65; O, 12,68; S, 12,71

Таблица 2

Нами были выбраны и статистически обработаны 4 наиболее вероятных вида биологического влияния на живой организм (табл. 2). Синтезированные соединения имеют высокую вероятность быть активными в стимуляции лейкопоза, а также способны проявлять противовирусную и противомикробную активность, что в свою очередь можно считать важнейшими направлениями дальнейших исследований впервые полученного ряда соединений.

Потенциальные виды биологической активности синтезированных соединений по результатам прогноза в PASS

Вид биологической активности	Pa	Pi
Стимуляция лейкопоза	0,589±0,06	0,026±0,03
Противовирусная (риновирус)	0,459±0,06	0,037±0,03
Антиоксидантная	0,336±0,03	0,019±0,01
Противомикробная	0,294±0,09	0,093±0,04

Фрагмент гидразона обуславливает высокую вероятность проявления противовирусной и антиоксидантной активности, при этом про-

тибовирусная активность у замещенных гидразинов уменьшается. По данным прогноза можно утверждать, что фрагмент тиосемикарбозона как и бензольного ядра в структуре молекулы увеличивает вероятность стимулирования лейкопоэза, однако введение электроноакцепторных заместителей в бензольное ядро приводит к уменьшению этого вида активности.

Заключение

Получен перспективный синтон – 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион для синтеза новых рядов биологически активных соединений.

Изучено взаимодействие 6-метил-1-(2-оксопропил)-3-(тиетан-3-ил)пиримидин-2,4(1H,3H)-диона с гидразингидратом с производными гидразина и разработана методика синтеза неизвестных ранее гидразинопроизводных.

Определены физико-химические характеристики и спектральными методами установлено строение синтезированных соединений.

Прогноз биологической активности и токсичности соединений проведен с использованием онлайн ресурсов PASS и GUSAR. Согласно прогнозу синтезированные вещества относятся к малотоксичным и могут быть стимуляторами лейкопоэза и с высокой вероятностью будут проявлять противовирусную, противомикробную и антиоксидантную активность.

Дальнейшие исследования целесообразно проводить для направления определения показателей, характеризующих противовирусную, антиоксидантную и противомикробную активность.

Сведения об авторах статьи:

Мельников Александр Сергеевич – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел./факс 8(347)272-02-22. E-mail: melnikus@yandex.ru.

Мещерякова Светлана Алексеевна – д.фарм.н., профессор, завкафедрой общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: svetlanama@mail.ru.

Катаев Валерий Алексеевич – д.фарм.н., профессор, зав. кафедрой фармазии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: farmkaf@mail.ru.

Хузин Динислам Радикович – ассистент кафедры общей химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

- Spickett, G. Oxford handbook of clinical immunology and allergy/ Gavin Spickett //Oxford University Press. 2006.- 627 p.
- Elson, C. O. Genes, microbes, and T cells – new therapeutic targets in Crohn's disease // N Engl J Med.- 2002.- Vol. 346, No 8. – P. 614-616.
- Masih, K. N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections // Antimicrobial Agent. -2000.- Vol. 14, No 3. -P. 181-191.
- Афиногенова, В.П. Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокорректирующих препаратов/ В.П. Афиногенова // Лечащий врач. – 2010. – № 4. – С. 9-14.
- Воробьев, А.А. Иммуномодуляторы: принципы классификации и стратегия применения в медицине/ А.А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2002. – №4. – С. 3-6.
- Macrocyclic derivatives of 6-methyluracil as ligands of the peripheral anionic site of acetylcholine esterase // MedChemComm.- 2014.- Vol. 5. № 11.-P.1729-1735.
- Синтез, изомерия и гипотензивная активность тиетансодержащих гидразонов урацилдиуксусной кислоты / С.А. Мещерякова [и др.]// Биоорганическая химия. – 2014. – Т.40, №3. – P. 327.
- Discovery and Characterization of Potent Pan-Genotypic HCV NS5A Inhibitors Containing Novel Tricyclic Central Core Leading to Clinical Candidate //Journal of Medicinal Chemistry. -2019.-V. 62 (23). -P. 10563-10582. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01562.
- Синтез тиетанилзамещенных пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов / В.А. Катаев [и др.]//Журнал органической химии. – 2013. – Т.49.– №5. – С.760-762.
- Биологические свойства новых производных урацила / И.В. Петрова [и др.]//Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т.8, №6. – С.163-165.
- Practical procedures for the preparation of N-tert-butylidimethylsilylhydrazones and their use in modified Wolff-Kishner reduction and in the synthesis of vinyl halides and gem-dihalides // J. Am. Chem. Soc. -2004. -V. 126. - P. 5438-5446.

REFERENCES

- Spickett, G. Oxford handbook of clinical immunology and allergy. Gavin Spickett. Oxford University Press, 2006, 627 p.
- Elson, C. O. Genes, microbes, and T cells – new therapeutic targets in Crohn's disease // N Engl J Med. 2002. Vol. 346, No 8. pp. 614-616.
- Masih, K. N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections // Antimicrobial Agent. 2000. Vol. 14, No 3. pp. 181-191.
- Afinogenova V.P. Immunoterapija: mehanizm dejstvija i klinicheskoe primenenie immunokorregirujushhh preparatov // Lechashhij vrach. 2010. № 4. S. 9–14. (In Russ.).
- Vorob'ev A.A. Immunomodulatory: principy klassifikacii i strategija primenenija v medicine // Vestnik RAMN. 2002. №4. S. 3–6. (In Russ.).
- Macrocyclic derivatives of 6-methyluracil as ligands of the peripheral anionic site of acetylcholine esterase // MedChemComm. 2014. Vol. 5. № 11. S. 1729-1735.
- Sintez, izomerija i gipotenzivnaja aktivnost' tietsansoderzhashhh gidrazonov uraciliduksusnoj kisloty / Meshherjakova S.A. [i dr.]// Bioorganicheskaja himija. 2014. T. 40, № 3. C. 327. (In Russ.).
- Discovery and Characterization of Potent Pan-Genotypic HCV NS5A Inhibitors Containing Novel Tricyclic Central Core Leading to Clinical Candidate //Journal of Medicinal Chemistry. 2019. 62(23). S. 10563-10582. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01562.
- Sintez tietanilzameshennyh pirimidin-2,4(1H,3H)-dionov / Kataev V.A. [i dr.]//Zhurnal organicheskoi himii. 2013. T.49. Vyp.5. S.760-762. (In Russ.).
- Biologicheskie svoystva novyh proizvodnyh uracila / I.V. Petrova [i dr.]//Medicinskij vestnik Bashkortostana. -2013. –T.8, №6. – s.163-165. (In Russ.).
- Practical procedures for the preparation of N-tert-butylidimethylsilylhydrazones and their use in modified Wolff-Kishner reduction and in the synthesis of vinyl halides and gem-dihalides // J. Am. Chem. Soc. 2004. V. 126. P. 5438-5446.

А.Е. Стрижков^{1,2}, Р.З. Нуриманов¹, В.Н. Николенко^{1,2}
**ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА АНАТОМИИ СВЯЗОК ТАЗОБЕДРЕННОГО
 СУСТАВА У ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ**

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

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

Цель работы: выявление особенностей анатомического строения связок тазобедренного сустава у плодов разного возраста и новорожденных детей.

Материал и методы. Исследование проведено на трупах 200 плодов в возрасте от 12- до 38-й недели и 10 новорожденных. Объектом исследования служили капсула и связки тазобедренного сустава. Использовались анатомические методы исследования. Проводилась морфометрия связок.

Результаты: В результате проведенного исследования установлено, что закладка, рост и созревание волокнистого каркаса у разных связок сустава в плодном периоде идут неравномерно. Выявлены периоды с разной скоростью роста связок. У новорожденных связочный аппарат тазобедренного сустава имеет компонентные и структурные отличия от дефинитивного.

Выводы: 1. Связка головки бедренной кости закладывается на 12-14-й неделях из самостоятельного источника. 2. Подвздошно-бедренная связка закладывается на 16-19-й неделях, лобково-бедренная и седалищно-бедренная на 20-23-й неделях из волокнистых структур поверхностного слоя суставной сумки. 3. Рост размеров связок идет неравномерно. Замедление скорости роста связки головки бедренной кости и обеих частей подвздошно-бедренной связки происходит на 29-31-й неделях.

Ключевые слова: тазобедренный сустав, связки, морфометрия, пучки коллагеновых волокон, плоды, анатомия.

A.E. Strizhkov, R.Z. Nurimanov, N.V. Nikolenko
**AGE DYNAMICS IN THE ANATOMY OF THE HIP JOINT LIGAMENTS
 IN FETUSES AND NEWBORNS**

Objective: identification of the features of the anatomical structure of hip joint ligaments in fetuses of different ages and newborns.

Material and methods. The study was carried out on the corpses of 200 fetuses aged from 12 to 38 weeks and 10 newborns. The object of the study was the capsule and the ligaments of the hip joint. Anatomical research methods were used. Ligament morphometry was performed.

Results. As a result of the study, it was found that the anlage, growth and maturation of the fibrous frame in different joint ligaments in the fetal period have an uneven course. The periods of accelerated growth of ligaments, accompanied by changes in their internal structure, were revealed. In newborns, the ligamentous apparatus of the hip joint has component and structural differences from the definitive one.

Conclusions: 1. The ligament of the femoral head is laid at 12-14 weeks from an independent source. 2. The ilio-femoral ligament is laid at 16-19 weeks, the pubic-femoral and ischio-femoral at 20-23 weeks from the fibrous structures of the surface layer of the articular bag. 3. The growth of the size of the ligaments is uneven. The acceleration of the growth of length and width is accompanied by the appearance of bundles of collagen fibers of a new level of organization.

Key words: hip joint, ligaments, morphometry, collagen fiber bundles, fetuses, anatomy.

Современные методы клинической пренатальной диагностики требуют углубленного представления об анатомии органов и систем плода на разных этапах его развития [1]. При этом эксперты указывают, что наряду с описательными характеристиками органов важное значение имеют данные их морфометрии, поскольку они отражают не только локальные возрастные особенности, но и характеризуют динамику развития структур в плодном периоде в целом [2]. Это в полной мере справедливо для опорно-двигательного аппарата, рост травм и заболеваний структурных элементов которого устойчиво сохраняется в последние годы в России и Европейских странах [3,4]. Причем в 30-50% случаев это касается нарушений локомоторной функции, причинно-следственно связанных с суставами нижней конечности [5].

Из всех врожденных патологий опорно-двигательного аппарата в развитых странах самой частой является дисплазия тазобедренных суставов [6]. В связи с этим доклиниче-

ские формы дисплазии у детей, выявляемые инструментальными методами, осложнения в виде дислокации суставных поверхностей являются объектами изучения специалистов разных областей [7,8]. В последнее время улучшено выявление ранней патологии за счет применения малоинвазивных методов исследования тазобедренного сустава в неонатальном периоде, что позволило визуализировать не только кости и хрящи, но и элементы мягкого остова – связки, капсула сустава и др. [9].

В основе этиопатогенеза дисплазии тазобедренного сустава лежит недоразвитие (неразвитие) разных элементов сочленения, прежде всего суставных поверхностей [10]. При этом известно, что развитие структур твердого и мягкого скелета обусловлено биомеханическими условиями и нагрузками, приходящимися на эту опорную часть тела [11,12]. Биомеханические условия нижней конечности у плода отличаются от состояния в постнатальном онтогенезе. Это обусловле-

но, с одной стороны, сгибательным положением всех сегментов скелета, а с другой – возрастающей ротацией нижней конечности на протяжении плодного периода [13].

По данным литературы известно, что в пренатальном периоде развитие элементов опорно-двигательного аппарата происходит неравномерно [14]. Используя технологии системного анализа, обоснована дискретность морфогенеза связочного аппарата крупных суставов нижней конечности. Эта концепция была подробно обоснована для коленного сустава [12].

Однако данные литературы об особенностях развития связочного аппарата тазобедренного сустава в пренатальном онтогенезе скудны и разрозненны.

Цель исследования: выявление особенностей анатомического строения связок тазобедренного сустава у плодов разного возраста и новорожденных детей.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Анатомическое исследование капсулы и связок тазобедренного сустава плодов и новорожденных: подвздошно-бедренной, лобково-бедренной, седалищно-бедренной, головки бедренной кости (далее по тексту связок тазобедренного сустава).

2. Морфометрия связок тазобедренного сустава.

3. Математико-статистический анализ данных морфометрии и построение гипотез.

Материал и методы

Материалом для исследования служили трупы 200 плодов в возрасте от 12- до 38-й недель внутриутробного развития без патологий опорно-двигательного аппарата. Возраст плода определялся расчетным способом по данным его соматометрических параметров [15]. Проводились препарирование и морфометрия связок тазобедренного сустава с использованием бинокулярного микроскопа МБС-9 (с окулярной сеткой) и цифрового измерительного микроскопа BW1008-500X с оригинальным авторским штативом (патент

РФ на полезную модель №181208) [16]. После послойного препарирования области тазобедренного сустава изучались внесуставные связки. Поскольку капсулярные связки в начале плодного периода слабо контрастируют на фоне суставной сумки, в процессе исследования проводилось наполнение полости сустава контрастным веществом (патент РФ на изобретение RU2618201C1) [17]. При морфометрии определяли длину, ширину и толщину связок на протяжении путем измерения проксимальной, средней и дистальных частей. На следующем этапе исследования проводилась артротомия и исследовались внутрисуставные связки. Для коррекции изменений пространственных взаимоотношений внутрисуставных структур после капсулотомии полость сустава предварительно заполнялась жидкими полимерами (патент РФ на изобретение RU2611945C1).

Математико-статистический анализ и проверка гипотез проводились с применением стандартных продуктов MS Excel 2010 и Statistica 8,0.

Результаты и обсуждение

Закладка связок тазобедренного сустава происходит неравномерно. Раньше всех на 12-й неделе внутриутробного развития макроскопически выявляется связка головки бедра. Форма связки у места начала уплощенная, в средней части – эллипсоидная, у места прикрепления на 12-15-й неделях внутриутробного развития – плоская, а на 20-21-й неделях она приобретает округлую форму, сохраняющуюся до рождения. На протяжении плодного периода связка роста относительно равномерна (см. таблицу), а после 28-31-й недели скорость роста длины связки несколько уменьшается. Корреляционный анализ выявил высокую линейную зависимость параметра от возраста плода. Это позволило построить линейные регрессионные модели роста связки головки бедренной кости до 30,6 недели и после (формулы 1, 2). Анализ уравнений показывает, что на 30-31-й неделях внутриутробного развития скорость роста связки уменьшилась на 14%.

Таблица

Длина связок тазобедренного сустава плодов разного возраста, мм

Возраст, недели	Подвздошно-бедренная связка		Лобково-бедренная связка	Седалищно-бедренная связка	Связка головки бедра
	латеральная ножка	медиальная ножка			
12-15	-	-	-	-	0,8±0,1
16-19	3,1±0,2	2,8±0,1	-	-	2,2±0,2
20-23	8,8±0,7	7,5±0,7	7,9±0,7	7,7±0,6	3,7±0,3
24-27	13,7±1,2	11,9±1,3	10,0±0,9	10,2±1,0	5,7±0,4
28-31	18,1±2,0	16,2±2,1	12,1±1,3	12,7±1,5	6,8±0,7
32-35	20,8±2,1	18,3±1,9	13,9±1,3	14,8±1,5	8,6±0,7
Новорожденные	25,4±2,8	23,9±2,5	17,5±2,0	19,2±1,8	10,4±1,1

$L_{\text{СГБК}} = 0,39 \cdot T - 4,49$ при $T = [12,0 - 30,6](1)$; $L_{\text{СГБК}} = 0,33 \cdot T - 2,80$ при $T = [30,7 - 40,0](2)$, где $L_{\text{СГБК}}$ – длина связки головки бедренной кости (мм), T – возраст плода (недели) ($p < 0,05$).

Внесуставные капсулярные связки сустава до 16-й недели внутриутробного развития без применения внутрисуставной инъекции красителями макроскопически не определяются. На фоне окрашенного контраста подвздошно-бедренная связка определяется на 14-15-й неделях. Она представляет собой утолщение фиброзной мембраны на вентральной поверхности капсулы сустава. Связка образована двумя частями: медиальной и латеральной ножками [18]. Длина обеих частей связки с возрастом увеличивается неравномерно. На 28-29-й неделях скорость роста подвздошно-бедренной связки статистически значимо снижалась ($p < 0,05$) (см. таблицу). Регрессионный анализ позволил детально изучить степень замедления роста связки (формулы 3,4,5,6).

$$L_{\text{ЛН ПБС}} = 1,25 \times T - 18,39 \text{ при } T = [16,0-29,5](3)$$

$$L_{\text{ЛН ПБС}} = 0,70 \times T - 2,48 \text{ при } T = [29,6-40,0](4)$$

$$L_{\text{МН ПБС}} = 1,12 \times T - 16,60 \text{ при } T = [12,0-30,6](5)$$

$$L_{\text{МН ПБС}} = 0,75 \times T - 6,14 \text{ при } T = [36,7-40,0](6),$$

где $L_{\text{ЛН ПБС}}$, $L_{\text{МН ПБС}}$ – длина латеральной и медиальной ножек подвздошно-бедренной связки (мм), T – возраст плода (недели) ($p < 0,05$).

Из уравнений видно, что до 29-30-й недель латеральная ножка связки растет быстрее медиальной в 1,12 раза. Но на 29-й неделе скорость ее роста уменьшается в 1,79 раза, а медиальная ножка начинает расти в 1,07 раза быстрее.

Седалищно-бедренная и лобково-бедренная связки макроскопически определяются на 18-19-й неделях внутриутробного развития. Седалищно-бедренная связка представляла собой утолщение заднего отдела капсулы сустава, протягивающееся от заднелатерального сегмента края вертлужной впадины до большого вертела. Лобково-бедренная связка имела вид тонких пучков на поверхности капсулы, идущих от лобковой кости до малого вертела бедренной кости. Седалищно-бедренная связка росла в длину статистически значимо быстрее лобково-бедренной ($p < 0,05$). На 28-29-й неделях рост обеих связок замедлялся (см. таблицу), но изменения не были статистически значимы ($p > 0,05$). Корреляционный анализ выявил высокую зависимость размеров связок от возраста плода на протяжении от 20-й недели до новорожденности. Это явилось основанием для построения линейных регрессионных моделей (формула 7, 8).

$$L_{\text{ЛБС}} = 0,51 \times T - 3,15 \text{ при } T = [20,0 - 40,0](7)$$

$$L_{\text{СБС}} = 0,62 \times T - 5,53 \text{ при } T = [20,0 - 40,0](8),$$

где $L_{\text{ЛБС}}$, $L_{\text{СБС}}$ – длина лобково-бедренной и седалищно-бедренной связок (мм), T – возраст плода (недели) ($p < 0,05$).

Анализ уравнений показывает, что константа роста длины седалищно-бедренной связки на протяжении всего плодного периода была в 1,22 раза больше аналогичного параметра лобково-бедренной связки.

Круговая зона тазобедренного сустава в плодном периоде не сформирована как целостное образование. После 28-й недели в толще капсулы на фоне внутрисуставного контрастирования выявляются отдельные, фрагментарно расположенные пучки. На передней поверхности сустава они ориентируются параллельно медиальной ножке лобково-бедренной связки, а на задней «пунктиром» проходят по линии, соединяющей малый вертел и передневерхнюю подвздошную ость.

Таким образом, развитие связок тазобедренного сустава идет неравномерно. Закладка основных связок тазобедренного сустава завершается к 20-21-й неделям. На протяжении плодного периода рост размеров связок идет неравномерно. Быстрее других растет подвздошно-бедренная связка (1,12-1,25 мм/неделя до 30-31-й недели и 70-75 мм/неделя – после). За ней по темпам прироста следуют седалищно-бедренная и лобково-бедренная связки (0,62 и 0,51 мм/неделя соответственно). Медленнее на протяжении плодного периода увеличивается длина связки головки бедренной кости (0,33-0,39 мм/неделя). На 28-29-й неделях скорость роста связок, закладка которых отмечается ранее (связка головки бедренной кости и подвздошно-бедренная связка), уменьшается.

Это согласуется с данными по росту связок коленного сустава в плодном периоде [12,14]. На неравномерный рост связок коленного сустава на протяжении в плодном периоде указывают отдельные сообщения [19,20].

Выводы

1. Связка головки бедренной кости закладывается на 12-14-й неделях из самостоятельного источника.

2. Подвздошно-бедренная связка закладывается на 16-19-й неделях, лобково-бедренная и седалищно-бедренная на 20-23-й неделях из волокнистых структур поверхностного слоя суставной сумки.

3. Рост размеров связок идет неравномерно. Замедление скорости роста связки головки бедренной кости и обеих частей подвздошно-бедренной связки происходит на 29-31-й неделях.

Сведения об авторах статьи:

Стрижков Алексей Евгеньевич – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 125009, г. Москва, Моховая улица, 11с10. E. mail: strizhkov@inbox.ru.

Нуриманов Руслан Зиннурович – ассистент кафедры анатомии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 125009, г. Москва, Моховая улица, 11с10. E. mail: ruslan.nurimanov@bk.ru.

Николенко Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, завкафедрой анатомии человека Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 125009, г. Москва, Моховая улица, 11с10. E. mail: vn.nikolenko@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Железнов, Л.М. Анатомические основы оптимизации ультразвуковых скрининговых исследований в перинатологии / Л.М. Железнов, О.А. Леванова, С.А. Никифорова, С.А. Саренко // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 20-26.
2. Железнов, Л.М. Фетометрия и индивидуальная анатомическая изменчивость плода / Л.М. Железнов, О.А. Леванова, С.А. Никифорова // Морфология. – 2018. – Т. 153, №3. – С. 105-105а.
3. Атлас здоровья в Европе. 2-е изд. – ВОЗ, 2008. – С. 88-89.
4. Здравоохранение в России. – 2017: стат. сб. / Росстат. – М., 2017. – 170 с.
5. Кавалерский Г.М. Травматология и ортопедия / Г.М. Кавалерский, А.В. Гаркави, Л.Л. Силин [и др.] – М.: Издательский центр «Академия», 2019. – 640 с.
6. Баиндурашвили, А.Г. Патология тазобедренных суставов в периоде новорожденности / А.Г. Баиндурашвили, И.Ю. Чухраева // Травматология и ортопедия России. – 2011, №1(59). – С. 112-116.
7. Басков В.Е. Клинико-морфологические особенности диспластического маргинального вывиха у детей / В.Е. Басков, А.Е. Балабовко // Актуальные проблемы травматологии и ортопедии: материалы конференции молодых ученых Северо-западного федерального округа. – СПб.: РНИИТО им Р.Р. Вредена, 2007. – С. 191-193.
8. Особенности клинической картины повреждений менисков коленного сустава у детей / Р.А. Гумеров [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 5(71). – С. 62-65.
9. Хисаметдинова Г.Р. Возможности ультрасонографии с доплерографией при болезни Пертеса, асептических некрозах головки бедренной кости другого генеза и транзитном синовите тазобедренного сустава у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2015. – 22 с.
10. Современные представления о механизмах развития дисплазии тазобедренных суставов у детей (обзор) / А.В. Сертакова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – №7(3). – С. 704-710.
11. Николенко В.Н. Морфобиомеханические закономерности и индивидуальная изменчивость конструкции спинного мозга: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Саранск, 1997. – 44 с.
12. Стрижков, А.Е. Морфологический анализ возрастной динамики биомеханических свойств связок коленного сустава плодов человека / А.Е. Стрижков // Сеченовский вестник. – 2017. – №30(4). – С. 25-29.
13. Нуриманов, Р.З. Особенности строения мышц, действующих на тазобедренный сустав, у плода человека / Р.З. Нуриманов, А.Е. Стрижков, В.Н. Николенко // Сеченовский вестник. – 2019. – Т. 10, № 1. – С. 47-51.
14. Стрижков, А.Е. Системный анализ морфогенеза связочного аппарата суставов нижней конечности в пре- и неонатальном онтогенезе / А.Е. Стрижков, В.Н. Николенко, Р.З. Нуриманов, Р.В. Насыров // Информационные технологии интеллектуальной поддержки принятия решений (ITIDS'2018): труды VI Всероссийской конференции. – Уфа, Ставрополь, 2018. – С. 41-43.
15. Стрижков, А.Е. Математическая модель оценки возраста плода человека по его наружным антропометрическим показателям / А.Е. Стрижков // Российские морфологические ведомости. – 2000. – №1-2. – С. 94-99.
16. Стрижков, А.Е. Устройство для цифровой микроскопии. Патент РФ на полезную модель №181208 / А.Е. Стрижков, Р.З. Нуриманов // Изобретения. Полезные модели // Официальный бюллетень Федеральной службы по интеллектуальной собственности (Роспатент). – 2018, №19.
17. Нуриманов, Р.З. Оптимизация доступов для внутрисуставного введения полимеризующихся составов при исследовании суставов нижней конечности плода человека / Р.З. Нуриманов, А.Е. Стрижков // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2020, №1. – С. 53-57.
18. Сапин, М.Р. Анатомия человека: учебник в 2-х т. Т. 1. / М.Р. Сапин, Д.Б. Никитюк, В.Н. Николенко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 704 с.
19. Вагапова, В.Ш. Функциональная морфология элементов коленного сустава [Текст] / В.Ш. Вагапова, Д.Ю. Рыбалко: Гос. бюджетное образовательное учреждение высш. проф. образования «Башкирский гос. мед. ун-т» Минздрава России. – Уфа: Гилем, 2015. – 351 с.
20. Ахметдинова Э.Х. Фиброархитектоника мест фиксации связок коленного сустава у плодов и новорожденных детей / В.Ш. Вагапова, Э.Х. Ахметдинова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015 – Т. 10, № 1. – С. 65-68.

REFERENCES

1. Zheleznov, L.M. Anatomicheskie osnovy optimizacii ul'trazvukovykh skriningovykh issledovanij v perinatologii / L.M. Zheleznov, O.A. Levanova, S.A. Nikiforova, S.A. Sarenko // Zhurnal anatomii i gistopatologii. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 20-26. (In Russ.).
2. Zheleznov, L.M. Fetometriya i individual'naya anatomicheskaya izmenchivost' ploda / L.M. Zheleznov, O.A. Levanova, S.A. Nikiforova // Morfologiya. – 2018. – Т. 153, №3. – С. 105-105а. (In Russ.).
3. Atlas zdorov'ya v Evrope. 2-e izd. – VOZ, 2008. – С. 88-89. (In Russ.).
4. Zdravooohranenie v Rossii. – 2017: stat. sb. / Rosstat. – М., 2017. – 170 s. (In Russ.).
5. Kavalerskij G.M. Travmatologiya i ortopediya / G.M. Kavalerskij, A.V. Garkavi, L.L. Silin [i dr.] – М.: Izdatel'skij centr «Akademiya», 2019. – 640 s. (In Russ.).
6. Baindurashvili, A.G. Patologiya tazobedrennykh sustavov v periode novorozhdennosti / A.G. Baindurashvili, I.YU. CHuhraeva // Travmatologiya i ortopediya Rossii. – 2011, №1(59). – С. 112-116. (In Russ.).
7. Baskov V.E. Kliniko-morfologicheskie osobennosti displasticheskogo marginal'nogo vyviha u detej / V.E. Baskov, A.E. Balabovko // Aktual'nye problemy travmatologii i ortopedii: materialy konferencii molodykh uchenykh Severno-zapadnogo federal'nogo okruga. – SPb.: RNIITO im R.R. Vredena, 2007. – С. 191-193. (In Russ.).
8. Osobennosti klinicheskoy kartiny povrezhdenij meniskov kolennogo sustava u detej / R.A. Gumerov [i dr.] // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2017. – Т. 12, № 5(71). – С. 62-65. (In Russ.).
9. Hisametdinova G.R. Vozmozhnosti ul'trasonografii s dopplerografiej pri bolezni Pertesa, aseptichestikh nekrozah golovki bedrennoj kosti drugogo genезa i tranzitornom sinovite tazobedrennogo sustava u detej: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. – М., 2015. – 22 s. (In Russ.).
10. Sovremennye predstavleniya o mekhanizmah razvitiya displazii tazobedrennykh sustavov u detej (obzor) / A.V. Sertakova [i dr.] // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. – 2011. – №7(3). – С. 704-710. (In Russ.).

11. Nikolenko V.N. Morfobiomekhanicheskie zakonomernosti i individual'naya izmenchivost' konstrukcii spinnogo mozga: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. – Saransk, 1997. – 44 s. (In Russ.).
12. Strizhkov, A.E. Morfologicheskij analiz vozrastnoj dinamiki biomekhanicheskikh svoystv svyazok kolennogo sustava plodov cheloveka / A.E. Strizhkov // Sechenovskij vestnik. – 2017. – №30(4). – S. 25-29. (In Russ.).
13. Nurimanov, R.Z. Osobennosti stroeniya myshc, dejstvuyushchih na tazobedrennyj sustav, u ploda cheloveka / R.Z. Nurimanov, A.E. Strizhkov, V.N. Nikolenko // Sechenovskij vestnik. – 2019. – T. 10, № 1. – S. 47-51. (In Russ.).
14. Strizhkov, A.E. Sistemnyj analiz morfogeneza svyazochnogo apparata sustavov nizhnej konechnosti v pre- i neonatal'nom ontogeneze / A.E. Strizhkov, V.N. Nikolenko, R.Z. Nurimanov, R.V. Nasyrov // Informacionnye tekhnologii intellektual'noj podderzhki prinyatiya reshenij (ITIDS'2018): trudy VI Vserossijskoj konferencii. – Ufa, Stavropol', 2018. – S. 41-43. (In Russ.).
15. Strizhkov, A.E. Matematicheskaya model' ocenki vozrasta ploda cheloveka po ego naruzhnym antropometricheskim pokazatelyam / A.E. Strizhkov // Rossijskie morfologicheskie vedomosti. – 2000. – №1-2. – S. 94-99. (In Russ.).
16. Strizhkov, A.E. Ustrojstvo dlya cifrovoj mikroskopii. Patent RF na poleznuyu model' №181208 / A.E. Strizhkov, R.Z. Nurimanov // Izobreteniya. Poleznye modeli // Oficial'nyj byulleten' Federal'noj sluzhby po intellektual'noj sobstvennosti (Rospatent). – 2018, №19. (In Russ.).
17. Nurimanov, R.Z. Optimizaciya dostupov dlya vnutrisustavnogo vvedeniya polimerizuyushchih sostavov pri issledovanii sustavov nizhnej konechnosti ploda cheloveka / R.Z. Nurimanov, A.E. Strizhkov // Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2020, №1. – S. 53-57. (In Russ.).
18. Sapin, M.R. Anatomiya cheloveka: uchebnik v 2-h t. T. 1. / M.R. Sapin, D.B. Nikityuk, V.N. Nikolenko. – M.: GEOTAR-Media, 2012. – 704 s. (In Russ.).
19. Vagapova, V.Sh. Funkcional'naya morfologiya elementov kolennogo sustava [Tekst] / V.SH. Vagapova, D.YU. Rybalko: Gos. byudzhethoe obrazovatel'noe uchrezhdenie vyssh. prof. obrazovaniya «Bashkirskij gos. med. un-t» Minzdrava Rossii. – Ufa: Gilem, 2015. – 351 s. (In Russ.).
20. Ahmetdinova E.H. Fibroarhitektonika mest fiksacii svyazok kolennogo sustava u plodov i novorozhdennyh detej / V.SH. Vagapova, E.H. Ahmetdinova // Medicinskij vestnik Bashkortostana. – 2015 – T. 10, № 1. – S. 65-68. (In Russ.)

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

УДК 614.88:[616.98:578.834.1]-036.22(470.631)
© Коллектив авторов, 2020

В.Н. Павлов¹, К.А. Шаманов², М.Б. Темрезов³,
В.В. Викторов¹, В.Ш. Ишметов¹, Н.Ш. Загидуллин¹, Р.Р. Гараев¹, А.В. Тюрин¹,
С.В. Умутбаев³, А.Г. Имельбаева¹, С.Г. Ахмерова¹, Г.Х. Ахмадуллина¹, Р.М. Гумеров¹
**СОЗДАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВЫЕЗДНЫХ БРИГАД
КАК МЕХАНИЗМ ОПЕРАТИВНОГО РЕАГИРОВАНИЯ
НА КАДРОВЫЙ ДЕФИЦИТ В УСЛОВИЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
(НА ПРИМЕРЕ КАРАЧАЕВО-ЧЕРКЕССКОЙ РЕСПУБЛИКИ)**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Министерство здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики, г. Черкесск

³ФГБОУ ВО «Северо-Кавказская государственная академия», г. Черкесск

⁴ГБУЗ «Республиканская клиническая больница имени Г.Г. Куватова», г. Уфа

В статье представлен опыт работы специализированной выездной бригады ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России в Карачаево-Черкесской Республике. Направление в регионы специализированных выездных бригад является механизмом оперативного реагирования на возникшие проблемы при оказании помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

В состав специализированной выездной бригады вошло 17 врачей, имеющих большой опыт в лечении пациентов с COVID-19. В Карачаево-Черкесской Республике на 01.07.2020 г. для больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 развернуто 940 коек, открыт реабилитационный центр на 170 коек. Под наблюдением находились 4568 человек, из них 4098 на самоизоляции. Среди медицинских работников заболело 726 человек. 52 пациента с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 находились в тяжелом состоянии, в том числе 19 – на ИВЛ. Официально подтверждено 13 летальных случаев от новой коронавирусной инфекции COVID-19. Летальность составляет 0,57% (среднероссийский показатель 1,35%). Большинство умерших – лица старше трудоспособного возраста.

За счет активного привлечения медицинских работников и дополнительных выплат кадровый дефицит в медицинских организациях удалось устранить. В середине июня 2020 г. в Карачаево-Черкесской Республике перешли к первому этапу снятия ограничений, введенных из-за пандемии COVID-19.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, специализированные выездные бригады, кадровый дефицит в медицинских организациях.

V.N. Pavlov, K.A. Shamanov, M.B. Temrezov,
V.V. Viktorov, V.Sh. Ishmetov, N.Sh. Zagidullin, R.R. Garaev, A.V. Tyurin,
S.V. Umutbaev, A.G. Imelbaeva, S.G. Akhmerova, G.Kh. Akhmadullina, R.M. Gumerov
**SPECIALIZED ANTICOVID MOBILE MEDICAL TEAMS
AS A MECHANISM OF PROMPT RESPONSE TO STAFF DEFICIENCY
UNDER NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 PANDEMIC
ON EXAMPLE OF KARACHAY-CHERKESS REPUBLIC**

The article presents the experience of the work of a specialized mobile medical team of Bashkir State Medical University in Karachay-Cherkess Republic. The dispatch of specialized mobile teams to the regions is a mechanism for prompt response to emerging problems in assisting patients with the novel coronavirus infection COVID-19.

The specialized mobile team included 17 physicians having great experience in treating patients with COVID-19. On 07/01/2020 940 beds have been deployed for patients with the new coronavirus infection COVID-19. A rehabilitation center for 170 beds was opened. There were 4568 people under observation, of which 4098 were in self-isolation. Among medical workers, 726 people fell ill. 52 patients with the new coronavirus infection COVID-19 were in serious condition, including 19 on mechanical ventilation. 13 deaths from the new coronavirus infection COVID-19 have been officially confirmed. The mortality rate was 0.57% (the average Russian indicator is 1.35%). Most of the dead people were over working age.

Due to the active involvement of medical workers, additional payments, the personnel deficit in medical organizations was eliminated. In mid-June 2020, the Karachay-Cherkess Republic began the first stage of lifting restrictions imposed by the COVID-19 coronavirus pandemic.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, specialized anticovid mobile medical team, medical personnel deficiency.

Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 является серьезным вызовом для национальных систем здравоохранения [6]. На первый план выступают проблемы управления здравоохранением в чрезвычайных ситуациях, оптимального исполь-

зования имеющихся ресурсов, подготовки руководителей, способных грамотно выстраивать рабочий процесс, адаптируя его под возросшую нагрузку, на инфраструктуру медицинских организаций, одновременно минимизируя риски для медицинского и немедицин-

ского персонала, поддерживая на достойном уровне доступность и качество медицинской помощи населению [3,7].

Практически все регионы Российской Федерации весной 2020 г., оказывая помощь пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, столкнулись с кадровыми проблемами в здравоохранении: подготовкой сотрудников медицинских организаций к работе в условиях пандемии вирусной инфекции и с диспропорцией и дефицитом человеческих ресурсов.

В ряд субъектов Российской Федерации были направлены дополнительные средства и ресурсы ведущих медицинских центров, Вооруженных сил, Министерства чрезвычайных ситуаций, волонтеров. Одним из таких регионов со сложной эпидемиологической обстановкой, стала Карачаево-Черкесская республика.

Карачаево-Черкесская Республика (далее – КЧР), входящая в состав Северо-Кавказского Федерального округа, располагается в предгорьях северо-западного Кавказа. В республике 10 муниципальных районов, 83 муниципальных образования, 138 сельских населенных пунктов.

Как и по всей стране, в КЧР заболеваемость новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (далее – COVID-19) зафиксирована с марта 2020 г. По состоянию на 01.07.2020г. на территории КЧР с нарастающим итогом (с 30.03.2020 г.) выявлено 3599 случаев COVID-19. За апрель 2020г. выявлено 412 новых случаев, за май – 725 (1137 – с нарастающим итогом), с 01.06.2020 г. по 30.06.2020 г. – 2462 (3599 – с нарастающим итогом). Максимальный прирост стал отмечаться с 31 мая 2020 г. В июне 2020 г. заболеваемость COVID-19 практически в два раза превышала среднероссийский показатель 773,0 на 100 тыс. населения (среднероссийский показатель 376,9 на 100 тыс. населения).

Ситуация в КЧР полностью контролировалась местными властями, все организационные мероприятия: открытие госпиталей, определение маршрутизации пациентов, создание логистического центра по госпитализации пациентов с COVID-19, закупка необходимого оборудования и средств индивидуальной защиты (далее – СИЗ) – проводились в штатном режиме и в соответствии с нормативно-правовыми документами Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – Минздрава России) [1,4].

В КЧР открыто семь инфекционных госпиталей для пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию и подтвержден-

ным диагнозом (далее – госпиталей) с общим коечным фондом 940 коек. Открыт реабилитационный центр на 170 коек. На 01.07.2020 г. в госпиталях находилось 470 пациентов. На 01.07.2020г. для больных COVID-19, развернуто 940 коек, что составляет 403% от рекомендуемого норматива (0,5 на 1000 человек населения, рекомендуемое число коек – 233). Это позволило госпитализировать всех пациентов с пневмониями, а также возрастных пациентов с легким течением. Нормативное количество коек было развернуто в срок. Резерв коечного фонда составлял 470 коек (доля свободного коечного фонда, развернутого для COVID-19, составила 50%).

Однако главной проблемой в КЧР стал острый дефицит медицинских кадров. При удовлетворительном материально-техническом оснащении и достаточном объеме средств индивидуальной защиты, лекарственных препаратов врачи и медсестры работали по несколько смен без выходных, коечный фонд был полностью задействован.

По поручению Минздрава России и в соответствии с приказом Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (далее – ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) в КЧР для оказания консультативно-методической и квалифицированной помощи направлена специализированная выездная бригада (далее – СВБ) [2,5]. В ее состав включены 17 опытных врачей (анестезиологи-реаниматологи, инфекционисты, пульмонологи, терапевты, эпидемиологи), имеющих большой опыт в лечении пациентов с COVID-19 и владеющих передовыми методиками. Руководителем СВБ назначен врач-терапевт Руслан Мансурович Гумеров. СВБ в КЧР работала с 15 июня 2020 года по 15 июля 2020 года.

На момент начала работы СВБ под наблюдением находилось 4568 человек, из них 4098 на самоизоляции, заболевших – 3599 человек, выздоровевших – 1374. В день приезда СВБ 52 пациента с COVID-19 находились в тяжелом состоянии, в том числе 19 – на ИВЛ, из них на инвазивном ИВЛ – 7 человек.

Среди медицинских работников COVID-19 заболело 726 человек, из них 167 врачей, 417 – среднего медицинского персонала, 72 – младшего медицинского персонала, прочего персонала – 70 человек. При выполнении своей профессиональной деятельности заболел 321 медицинский работник, бытовым путём заражение произошло у 405 человек. Все случаи

заболевания медицинских работников расследованы. Предприняты мероприятия по предотвращению распространения COVID-19 среди сотрудников в медицинских организациях и в отделениях неинфекционного профиля.

Официально подтверждено 13 летальных случаев от COVID-19. Летальность - 0,57% (среднероссийский показатель 1,35%). Смертность составила 2,8 случая на 100 тыс. населения (среднероссийский показатель - 5,1 на 100 тыс. населения). Большинство умерших составили лица старше трудоспособного возраста: в возрасте старше 70 лет - 44,6%, в возрасте 60-70 лет - 36%, в возрасте моложе 60 лет - 18,8%. В структуре хронических заболеваний, которыми страдали умершие от COVID-19, на первом месте находились сердечно-сосудистые заболевания (в 66,2% случаев), на втором - эндокринные заболевания, в частности морбидное ожирение, сахарный диабет (в 28% случаев), на третьем месте - хроническая почечная недостаточность, онкологические заболевания (в 5,7% случаев).

Тестирование на COVID-19 и связанный с ней вирус SARS-CoV-2 методом ПЦР осуществлялось в 3 лабораториях КЧР. К августу 2020 г. во всех лабораториях с нарастающим итогом проведено 56310 исследований. Обследовано 46058 человек. Охват тестированием населения КЧР составил 12095 на 100 тыс. населения.

Срок получения результатов в мае и начале июня 2020 г. в период подъема заболеваемости достигал до 5-7 дней. С 20 июня 2020 г. результаты тестирования предоставлялись в течение 48 часов. Для госпитализированных пациентов срок предоставления результатов - не более суток. В сутки проводилось более 1300 анализов.

В КЧР в наличии 12 томографов, все госпиталя обеспечены КТ-диагностикой. Всем пациентам проводилась компьютерная томография легких перед госпитализацией и в динамике. Проведено более 13 тысяч компьютерных томографий легких. В КЧР имеется один аппарат ЭКМО, 61 реанимационная койка с ИВЛ, все койки оснащены прикроватными мониторами.

Маршрутизация больных с COVID-19 осуществлялась в зависимости от степени тяжести пациентов. Пациенты с бессимптомным течением и легким течением заболевания проходили лечение в амбулаторных условиях по месту прикрепления. Пациенты с подтвержденным диагнозом со средней степенью тяжести направлялись в перепрофилированные стационары в республиканской инфекционной боль-

нице, в госпиталь, организованный в РГБУЗ «Карачаевская центральная районная городская больница». Пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19 средней степени тяжести и тяжелые поступали в инфекционные госпитали на базе РГБУЗ «Черкесская городская клиническая больница», РГБУЗ «Черкесская городская поликлиника» и республиканского противотуберкулезного диспансера.

Для пациентов с подозрением на COVID-19, организованы пульмонологический центр в РГБУЗ «Черкесская городская клиническая больница» и инфекционные отделения в муниципальных центральных районных больницах. В них пациенты находились до уточнения диагноза.

В посещенных госпиталях разграничены «зеленые» и «красные» зоны, оборудованы отдельные шлюзы для входа и выхода. Персоналом соблюдались меры инфекционной безопасности. Обеспечено разделение потоков больных и медицинских работников.

Первичная медико-санитарная помощь оказывалась в 14 медицинских организациях КЧР с разделением потоков, температурающие пациенты осматриваются в отдельных боксах. Пересечение потоков отсутствовало. Внедрены стандарты и алгоритмы ведения пациентов, в том числе и после стационарного лечения на амбулаторном этапе в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России.

Создан круглосуточно работающий логистический центр, через который происходило направление пациентов в госпитали и осуществлялся контроль за соблюдением маршрутизации. Лечение и обследование пациентов в стационарах проводилось в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России [1,4].

Медицинские карты оформлялись должным образом во всех отделениях с наличием информированного согласия пациентов на медицинское вмешательство, на обработку персональных данных, направления на стационарное лечение, протокола врачебной комиссии на off label препараты и на применение пяти и более препаратов, согласия на самоизоляцию и на электронный лист нетрудоспособности.

Телемедицинские консультации реанимационных больных и беременных проводились всем и своевременно в федеральных медицинских организациях. Лечение беременных полностью согласовывалось с ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Под наблюдением состояло 94

беременных, из них 51 госпитализирована, родоразрешены 18 беременных, из них 6 – путем кесарева сечения.

Обеспечение дезинфекционными средствами и средствами индивидуальной защиты медицинских работников первичного звена, бригад скорой медицинской помощи, госпиталей находилось на должном уровне. В медицинских организациях были в наличии лекарственные препараты, рекомендованные Минздравом России для лечения COVID-19. Ежедневно осуществлялись поставки, велся мониторинг противовирусных препаратов. В амбулаторных условиях пациенты обеспечивались бесплатными лекарственными препаратами для этиотропного лечения (за счет средств республиканского бюджета).

По состоянию на 15 июня 2020 г. отмечался дефицит кадров: в госпиталях работало 145 врачей, 330 средних медицинских работников, 130 младших медицинских работников. За счет активного привлечения медицинских работников руководством КЧР, осуществления дополнительных выплат по состоянию на 30 июня 2020 г. в госпиталях работало уже 169 врачей, 361 средний медицинский работник, 194 младших медицинских работников.

Совместные усилия специалистов КЧР и СВБ способствовали положительной динамике в показателях численности COVID-19-подтвержденных пациентов в сутки (рис. 1) и пациентов, госпитализированных в стационар (рис. 2).

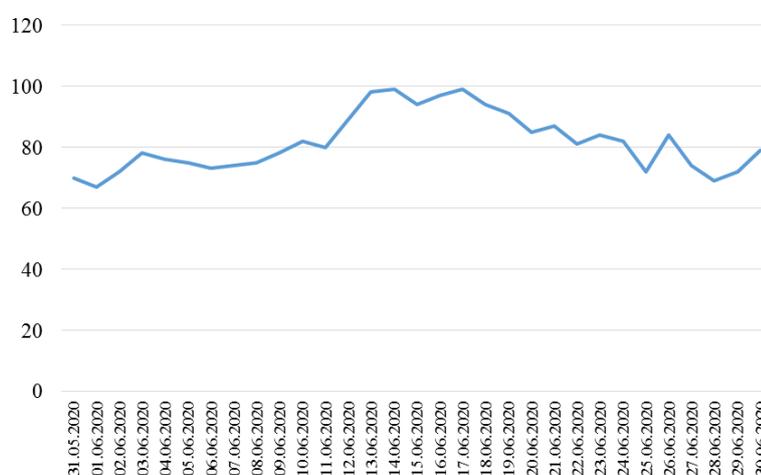


Рис. 1. Динамика численности COVID-19-подтвержденных пациентов в сутки в КЧР до и после приезда СВБ из Республики Башкортостан

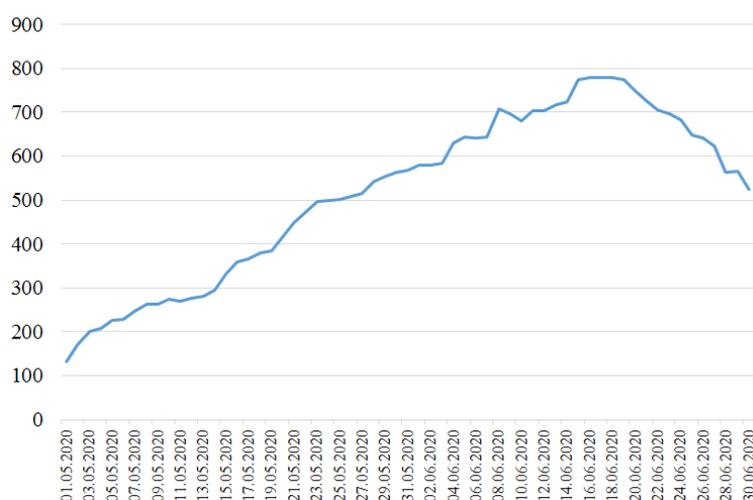


Рис. 2. Динамика госпитализации пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 в сутки в КЧР до и после приезда СВБ из Республики Башкортостан

Данная тенденция сохранялась и после отъезда СВБ из КЧР. Уже 23 июня 2020 г. в КЧР перешли к первому этапу снятия ограничений, введенных из-за пандемии COVID-19: открыты объекты торговли непродовольственными товарами площадью торгового

зала до 400 кв.м, парикмахерские, предприятия сферы бытовых и стоматологических услуг, автосервисы и автомойки, ремонтные мастерские, возобновил работу межмуниципальный пассажирский транспорт. В качестве рекомендаций Министерству здравоохранения

ния КЧР было предложено усилить контроль за использованием СИЗ медицинскими работниками амбулаторно-поликлинического звена, активизировать работу со средствами массовой информации по работе с населением в части соблюдения мер индивидуальной защиты во избежание профессионального выгорания обеспечить переход на вахтовый метод работы медицинского персонала в госпиталях.

Таким образом, при достаточном количестве коек, удовлетворительном материально-техническом оснащении, обеспечении диагностическими, лекарственными препаратами, СИЗ и прочим главной проблемой борьбы с COVID-19 в КЧР стал дефицит медицинских кадров. Механизмом оперативного реагирования на создающуюся ситуацию стало направление СвБ, в том числе из Республики Башкортостан.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru.

Шаманов Казим Азреталиевич – министр здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики. Адрес: 369000, г. Черкесск, ул. Красноармейская, 54. E-mail: minzdrav-kchr@mail.ru.

Темрезов Марат Бориспиевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «СКГА», руководитель Регионального сосудистого центра РГБЛПУ «КЧРКБ» Адрес: 369014, г. Черкесск, ул. Гвардейская, 1. E-mail: kaf_hosp.surgery@ncsa.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, директор Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: idpo@bashgmu.ru. ORCID: 0000-0001-5260-2319.

Ишметов Владимир Шамилович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий отделением рентгеноэндovasкулярных методов диагностики Клиники БГМУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ishv75@mail.ru.

Загидуллин Науфаль Шамилович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: znaufal@mail.ru.

Гараев Руслан Ралифович – главный врач Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: garaev.r.r@mail.ru.

Тюрин Антон Викторович – к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anton.bgmu@gmail.com.

Умутбаев Салават Вилсамович – заведующий неврологическим отделением ГБУЗ РБ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. Тел. 8(347)279-03-97. E-mail: umutbaevs@mail.ru.

Имельбаева Альбина Гайнулловна – к.м.н., доцент, заместитель директора ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: idpo@bashgmu.ru.

Ахмерова Светлана Герценовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО, руководитель управления проектной деятельностью ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: organizatorz@bk.ru.

Ахмадуллина Гульнур Хайдарьяновна – к.м.н., доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: organizatorz@bk.ru.

Гумеров Руслан Мансурович – врач-терапевт Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. Тел. 8(347)223-11-92. E-mail: rmgumerov@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 7.0. (утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации 3 июня 2020 г.).
2. Письмо Департамента организации экстренной медицинской помощи и управления рисками здоровью Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.06.2020 № 30-1/1024 «Об оказании консультативно-методической помощи медицинским организациям, оказывающим медицинскую помощь больным с новой коронавирусной инфекцией COVID-19».
3. Перхов, В.И. Уроки пандемии COVID-19 для политики в сфере общественного здравоохранения / В.И. Перхов, О.В. Гриднев // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2020. – № 2. – С. 206-221.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 198-н от 19.03.2020 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID – 19».
5. Приказ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) № 79-п от 19.06.2020г. «О командировании специализированных выездных бригад ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России».
6. Руководство Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 16 апреля 2020 г. «Рекомендации по корректировке мер общественного здравоохранения и социальных мер в контексте COVID-19» [Электронный ресурс] // URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid19-strategy-update-2020-ru.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19 (дата обращения: 30.11.2020).
7. Улумбекова, Г.Э. Предложения по реформе здравоохранения Российской Федерации после завершения пика пандемии COVID-19 [Электронный ресурс] / Г.Э. Улумбекова // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2020. – Т. 6, № 2. – С. XX–XX. URL: DOI: 10.24411/2411-8621-2020-1200X (дата обращения: 30.11.2020).

REFERENCES

1. Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» Version 7.0. (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on June 3, 2020). (In Russ)
2. Letter of the Department for the Organization of Emergency Medical Aid and Health Risk Management of the Ministry of Health of the Russian Federation dated June 15, 2020 No. 30-1 / 1024 «On the provision of advisory and methodological assistance to medical organizations providing medical care to patients with the novel coronavirus infection COVID-19». (In Russ)
3. Perkhov, V.I. Lessons from the COVID-19 pandemic for public health policy / V.I. Perkhov, O.V. Gridnev // Modern problems of health care and medical statistics. - 2020 - No. 2. - P. 206-221. (In Russ)

4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 198-n dated 19.03.2020 «On the temporary procedure for organizing the work of medical organizations in order to implement measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID – 19». (In Russ)
5. Order of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Russia) No. 79-p of 19.06.2020. «On the secondment of specialized mobile teams of the FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Russia». (In Russ)
6. Guidelines of the World Health Organization (WHO) dated April 16, 2020 «Recommendations for adjusting public health and social measures in the context of COVID-19» [Electronic resource] // URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid19-strategy-update-2020-ru.pdf?sfvrsn=29da3ba0_19 (date accessed: 11/30/2020). (In Russ, trans. from English).
7. Ulumbekova, G.E. Proposals for health care reform in the Russian Federation after the peak of the COVID-19 pandemic [Electronic resource] / G.E. Ulumbekova // ORGZDRAV: news, opinions, training. VSHOUZ Bulletin. - 2020. - Т. 6, No. 2. - S. XX – XX. URL: DOI: 10.24411 / 2411-8621-2020-1200X (date accessed: 30.11.2020). (In Russ)

УДК 616.988

© Коллектив авторов, 2020

Л.Т. Гильмутдинова¹, А.Р. Гильмутдинов^{1,3},
Э.Р. Фаизова^{1,2}, Э.М. Салахов², Б.Р. Гильмутдинов¹

АСПЕКТЫ ФИЗИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

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

²ГАУЗ РБ «Республиканский врачебно-физкультурный диспансер», г. Уфа

³ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №8» г. Уфа

Статья посвящена актуальным вопросам физической реабилитации - как составной части медицинской реабилитации пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Физическая пульмо-реабилитация прежде всего направлена на профилактику ранних и поздних осложнений, восстановление бронхиальной проходимости и морфологической структуры легочной ткани, активацию альвеоло-капиллярного транспорта. Показаны особенности физической реабилитации данной категории пациентов с указанием механизмов лечебного действия физических упражнений, аппаратной физиотерапии, природных лечебных физических факторов: кумыса, минеральных вод, лечебной грязи. Приведена разработанная программа третьего этапа медицинской реабилитации пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в условиях санаториев и поликлиник продолжительностью 14 дней. При составлении программ реабилитации особое внимание следует обратить на интенсивность, сроки реабилитационных мероприятий у пожилых пациентов при наличии сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем, ожирения, сахарного диабета. Персонализированный подход при этом обуславливает выбор методов и форм физической реабилитации, способствующих восстановлению функции внешнего дыхания, улучшению деятельности сердечно-сосудистой системы, возрастанию физической работоспособности.

Ключевые слова: лечебные физические факторы, коронавирусная инфекция COVID-19, пневмония, физическая реабилитация.

L.T. Gilmutdinova, A.R. Gilmutdinov,
E.R. Faizova, E.M. Salakhov, B.R. Gilmutdinov
**ASPECTS OF PHYSICAL REHABILITATION OF PATIENTS
AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION**

The article is devoted to topical issues of physical rehabilitation - as part of the medical rehabilitation of patients who have suffered pneumonia, associated with the new coronavirus infection COVID-19. Physical pulmonary rehabilitation is primarily aimed at the prevention of early and late complications, restoration of bronchial passage and morphological structure of the lung tissue, activation of alveolar-capillary transport. The features of physical rehabilitation of this category of patients are shown with the mechanisms of therapeutic action of physical exercises, hardware physiotherapy, natural therapeutic physical factors - kumys, mineral waters, therapeutic mud. The developed program of the third stage of medical rehabilitation of patients after pneumonia, associated with the new coronavirus infection COVID-19 in sanatoriums and clinics lasting 14 days, has been presented. In the programs, special attention should be given to the intensity, timing of rehabilitation activities in elderly patients, in the presence of comorbidities of the cardiovascular and nervous systems, obesity, diabetes. At the same time personalized approach determines the choice of methods and forms of physical rehabilitation, contributing to the restoration of external breathing function, improving the cardiovascular system, increasing physical performance.

Key words: therapeutic physical factors, coronavirus infection COVID-19, pneumonia, physical rehabilitation.

Необходимость реабилитационных мероприятий у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, обусловлена значимыми функциональными нарушениями со стороны органов и систем, наличием осложнений, отражающихся на качестве жизни, психологическом и социальном статусе, работоспособности. Основной целью медицинской

реабилитации при этом является возвращение пациента к обычной жизни, восстановление социального статуса и физической работоспособности [1].

Принципами медицинской реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, являются раннее начало и этапность реабилитационных

мероприятий, их непрерывность, комплексность и рациональное использование технологии реабилитации на основе персонализированного подхода с учетом особенностей клинического состояния и наличия коморбидной патологии [1,2].

Реабилитационные мероприятия наиболее эффективны на II и III этапах медицинской реабилитации. Однако реабилитационная помощь должна начинаться на раннем этапе при достижении пациентом минимальной клинической стабильности с учетом показаний и противопоказаний. Практически I этап медицинской реабилитации осуществляется в рамках оказания специализированной (высокотехнологичной) медицинской помощи и заключается в лечении с использованием медикаментозных средств с включением реабилитационных технологий при стабилизации состояния. На II этапе интенсивность реабилитационных мероприятий, которые осуществляются в условиях специализированных отделений медицинской реабилитации стационара, возрастает. Также II этап реабилитации может проводиться в условиях санаторно-курортной организации при наличии лицензии на медицинскую деятельность в стационарных условиях, а таковые на территории Башкортостана пока отсутствуют [2,3].

Необходимо отметить, что большинство пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 лечение получают в поликлинике или в домашних условиях. При этом I-II этапы реабилитации выпадают, и медицинская реабилитация им показана в условиях отделений (кабинетов) медицинской реабилитации поликлиник, дневного стационара, а также на дому или в санаторно-курортных организациях [3].

Известно, что наиболее распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является ассоциированная с COVID-19 пневмония. Наибольшее количество осложнений возникает после перенесенных тяжелых пневмоний, приводящих в последующем к формированию легочного фиброза и хронической дыхательной недостаточности, что определяет необходимость реабилитационных мероприятий, их характер и объем. Проводимая реабилитация при этом в первую очередь направлена на восстановление и улучшение функции внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, а также на регресс патологических изменений в легких [3,4,5].

Реабилитационные мероприятия должны проводиться на основе программ медицинской

реабилитации каждого пациента. Разработка и реализация реабилитационной программы осуществляются мультидисциплинарной командой, в состав которой на минимальной основе входят: врач-реабилитолог (по физической и реабилитационной медицине), пульмонолог, физиотерапевт, врач по лечебной физкультуре, клинический психолог (психотерапевт), специалисты по эрготерапии, массажу, средний медицинский персонал (реабилитационная медицинская сестра), а также по показаниям – кардиолог, невролог, гастроэнтеролог. При этом необходимо учитывать наличие у пациентов с новой коронавирусной инфекцией частой преморбидной патологии. Учет физических и функциональных возможностей пациента при составлении реабилитационной программы и ее реализации является важным для последующей интенсификации физических нагрузок в процессе реабилитации [6,7,8].

Физическая реабилитация является основной составной частью программ медицинской реабилитации пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, и состоит из средств, форм и методов лечебной физкультуры, аппаратной физиотерапии, методов курортной терапии с использованием природных лечебных физических факторов. Физическая пульморевабилитация в первую очередь направлена на профилактику ранних и поздних осложнений, восстановление бронхиальной проходимости и морфологической структуры легочной ткани, активацию альвеолокапиллярного транспорта. Эффективность реабилитационных мероприятий заключается в повышении толерантности к нагрузкам и гипоксии, возрастании адаптационно-компенсаторных возможностей организма, улучшении параметров нейрогуморальной регуляции, восстановлении иммунологической реактивности со стабилизацией физического и психического здоровья пациента. При этом психологическая реабилитация, направленная на снижение тревоги и депрессии, страха и паники, бессонницы, наблюдающуюся у пациентов с коронавирусной инфекцией, является составной частью программы и возлагается на специалистов реабилитационной команды [2,3,7,8].

Реабилитационные мероприятия на каждом этапе начинаются с оценки состояния пациента, включают сами реабилитационные мероприятия и повторную оценку состояния пациента. Оценка носит прежде всего функциональный характер, при этом особое внимание уделяется состоянию сознания, дыхательной, сердечно-сосудистой, двигательной функций,

параметрам качества жизни. Особое внимание следует придавать интенсивности, срокам реабилитационных мероприятий у пожилых пациентов с ожирением, сахарным диабетом, сопутствующими заболеваниями со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, органов пищеварения и с осложнениями.

В таблице приведена разработанная нами программа медицинской реабилитации пациентов, перенесших пневмонию, ассоции-

рованную с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, которая рассчитана для III этапа реабилитации в условиях поликлиник и санаторно-курортных организаций при продолжительности курса 14 дней. Эффективность включенных в программу технологий реабилитации доказана в научных исследованиях, посвященных лечению и реабилитации распространенных заболеваний бронхолегочной системы.

Таблица
Программа медицинской реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, III этап (санаторий, поликлиника) продолжительность курса 14 дней

Наименование	Кол-во дней / процедур
Модуль 1. Методы исследования, консультации специалистов МДК, оценка функционального состояния дыхательной системы, психологическое тестирование	
Модуль 2. Методы физической реабилитации	
Режим двигательной активности: шадающий, шадающе-тренирующий, тренирующий	14
Дозированная ходьба, скандинавская ходьба, терренкур по маршрутам 1, 2	12
ЛФК при заболеваниях органов бронхолегочной системы (дыхательные упражнения, звуковая и дренажная гимнастика, постуральный дренаж, элементы йоги, физические упражнения - лечебная гимнастика)	10
Лечебная физкультура с использованием механокинезотерапии и тренажеров при заболеваниях бронхолегочной системы	8
Прием натурального кумыса из кобыльего молока (слабого и среднего) по 200-250 мл 3 раза в день	14
Прием гидрокарбонатной сульфатно-кальциево-магниево-минеральной воды «Юматовская» и др. по 200-250 мл 3 раза в день	14
Нормобарическая оксигенация в барокамере	8
Сухие озонные ванны, сухие углекислые ванны (реабокс)	8
Озонотерапия: внутривенное введение озонированного физраствора	8
Галотерапия, спелеотерапия, аэроионофитотерапия	8
Ингаляции минеральной водой, озонированной водой, фитосредствами, лекарствами	8
Воздействие магнитными полями при болезнях органов бронхолегочной системы	8
Лазерная терапия: накожная инфракрасно-лазерное воздействие, надвенное и внутривенное лазерное облучение крови	6
Электросон	6
Массаж при заболеваниях бронхолегочной системы	8
Грязевые аппликации, гальваногрязь на паравerteбральные зоны	8
Ванны минеральные лечебные: натрий-хлоридные, йодобромные, ванны хвойные	8
Воздействие климатом (природная аэроионофитотерапия, гелиотерапия)	14
Фитотерапия – фиточай, кислородный коктейль	10
Модуль 3. Психологическая реабилитация: психотерапия (индивидуальная, групповая)	6
Модуль 4. Лечебное питание	14
Модуль 5. Медикаментозная терапия	По показаниям

Лечебная физкультура, являющаяся основным компонентом физической реабилитации, выполняется в виде лечебной гимнастики, дозированной лечебной ходьбы, терренкура, упражнений на тренажерах [6]. Физические упражнения состоят из комплексов дыхательных, статических, динамических, общеукрепляющих упражнений. Механизм лечебного воздействия физических упражнений, массажа при заболеваниях легких заключается в стимулирующем их влиянии на функцию внешнего дыхания за счет увеличения подвижности грудной клетки, повышении воздухопроводимости дыхательных путей и улучшении эвакуаторной функции бронхолегочной системы. Общетонизирующие упражнения динамического характера в сочетании с дыхательными, являются проприоцептивными регуляторами дыхательного рефлекса. Дыхательная гимнастика улучшает вентиляци-

онную и дренажную функции бронхов, укрепляет дыхательную мускулатуру, мускулатуру брюшного пресса, улучшает подвижность грудной клетки, способствует растяжению плевральных спаек, улучшает деятельность сердечно-сосудистой системы [6].

Природные лечебные физические факторы используются преимущественно при реабилитации в условиях санаторно-курортных организаций. При заболеваниях органов дыхания наиболее эффективными являются кумыс, лечебные грязи, естественные парогазотермальные источники, минеральные воды для питьевого лечения и бальнеотерапии, фитосредства [9,10]. Кумыс из кобыльего молока является природным лечебным физическим фактором Башкортостана, издавна известен своей эффективностью в лечении больных с бронхолегочными заболеваниями и туберкулезом легких. Благодаря своему химическому составу кумыс

оказывает противовоспалительный, антиоксидантный, антибактериальный, иммуномодулирующий эффекты, что является основанием к его применению в терапии и реабилитации пациентов с заболеваниями органов дыхания, в т.ч. после перенесенной пневмонии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией [11]. Минеральные воды (питьевые) гидрокарбонатного сульфатно-магниевого состава, используемые в санаториях Башкортостана (Юматово, Зеленая Роща), способствуют повышению неспецифической резистентности организма, а их применение в виде ингаляции улучшает бронхиальную проходимость. Минеральные ванны (йодобромные, натрий-хлоридные) оказывают адаптационное, релаксирующее воздействие [9]. Грязевые процедуры (аппликации, гальваногрязь) с использованием сапропелей (Якты-Куль, Карагай) при заболеваниях органов дыхания оказывают противовоспалительный, дефибрирующий, иммуномодулирующий, метаболический, репаративно-регенераторный, адаптогенный эффекты благодаря содержанию в них биологически активных веществ и вследствие термического, механического воздействия. Газопаротермальные ванны (Янган-Тау) являются уникальной эффективной курортной технологией восстановления функции дыхательной системы после перенесенной коронавирусной болезни, оказывая иммуномодулирующий, метаболический эффекты с улучшением бронхиальной проходимости, имеют профилактическое значение в предотвращении фиброзных изменений в легких [9,11].

Физиотерапевтические методы являются важными составляющими физической реабилитации, из которых в программы III этапа реабилитации после перенесенной коронавирусной болезни рекомендуется включение управляемой галотерапии, магнитотерапии (местной и общей), лазерного воздействия, электрофореза и ультрафонофореза препаратов, газовых ванн, индуктотермии на область надпочечников по разработанным методикам с учетом показаний. Низкочастотная магнитотерапия при заболеваниях органов дыхания способствует улучшению местной гемодинамики, расширению сосудов, повышению уровня оксигенации и трофики тканей, росту содержания гепарина в крови и снижению адгезии тромбоцитов, стимулированию механизмов клеточного метаболизма. Основными лечебными эффектами общей магнитотерапии являются иммуномодулирующий, противовоспалительный, обезболивающий, седативный, трофический репаративный эффекты

вследствие развития ответных реакций организма на действие магнитного поля в виде физико-химических изменений в первичных механизмах гомеостаза и неспецифических адаптационных реакций. Лазерная терапия, проводимая по различным методикам (накожная инфракрасно-лазерное воздействие, надвенное и внутривенное лазерное облучение крови) при бронхолегочной патологии стимулирует биоэнергетические и регенераторные процессы, оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее, иммуномодулирующее действие, активирует процессы микро- и лимфоциркуляции, регулирует гемодинамику. Сухие углекислые ванны способствуют увеличению скорости кровотока в микроциркуляторном русле, снижению повышенной агрегации тромбоцитов, повышению ударного объема и миокардиального резерва, компенсации коронарной недостаточности, что особенно показано при сопутствующей сердечно-сосудистой патологии на фоне коронарвирусной болезни. Прерывистая нормобарическая гипокситерапия (горный воздух) активирует физиологические механизмы адаптации к гипоксии, способствует усилению альвеолярной вентиляции, нормализации вентиляционно-перфузионных соотношений в различных участках легких, оказывает адаптационный, бронходрирующий, иммуномодулирующий, бактериостатический, репаративно-регенеративный, гемостимулирующий, метаболический эффекты [6-10].

В качестве перспективных технологий реабилитации при новой коронавирусной инфекции COVID-19 могут стать методы, обеспечивающие облегченную доставку кислорода в альвеолы, восстанавливающие сурфактантный слой и препятствующие спадению альвеол. К ним можно отнести методы оксигенотерапии и терапии оксидом азота.

Заключение

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют, что эффективность программ медицинской реабилитации пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию COVID-19, реализуемых в условиях поликлиник и санаторно-курортных организации, зависит от комплексного и рационального использования реабилитационных технологий. При этом персонализированный, дифференцированный подход с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания и наличия коморбидной патологии, обуславливает выбор методов и форм физической реабилитации – лечебной физкультуры, аппаратной физиотерапии общего и местного воздей-

ствия, методов курортной медицины, способствующей восстановлению функции внешнего дыхания, улучшению деятельности сердечно-сосудистой системы и защитных свойств

организма, психологического статуса, росту физической работоспособности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Гильмутдинова Ли́ра Талгатовна – д.м.н., профессор, завкафедрой медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины с курсом ИДПО, директор НИИ восстановительной медицины и курортологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gilmutdinova23@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3420-8400.

Гильмутдинов Айдар Рашитович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aidrash@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0872-6124.

Фаизова Эльви́ра Раилевна – к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: el13f@yandex.ru.

Салахов Эвир Масаби́хович – главный врач ГАУЗ РБ «Республиканский врачебно-физкультурный диспансер». Адрес: г. Уфа, ул. Блюхера, 1. E-mail: gauzrvfd@mail.ru.

Гильмутдинов Булат Рашитович – к.м.н., доцент кафедры медицинской реабилитации, физической терапии и спортивной медицины с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина 3. E-mail: bulat.gilmutdinoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2119-1737.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID 19): методические рекомендации / Г.Е. Иванова, И.Н. Баландина, И.С.Бахтина, А.А. Белкин [и др.] – М., 2020. – 115 с.
2. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации / Г.Е. Иванова, А.А. Шмонин, М.Н. Мальцева, И.Е. Мишина [и др.]// Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020;2(2): 98–117. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab34148>
3. Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Бадтиева В.А. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 [электронный ресурс] – URL: <http://rusnka.ru/med-reabilitatsiya-patsientov-s-pnevmoniyami-covid-19/>.
4. Zhu C. [et al.] Early pulmonary rehabilitation for SARS-CoV-2 pneumonia: Experience from an intensive care unit outside of the Hubei province in China //Heart & Lung. – 2020.
5. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation following critical illness in people with COVID-19 infection //American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. – 2020. Vol. 10. - P. 1097.
6. Физическая и реабилитационная медицина: национальное руководство /под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.
7. Thomas P. [et al.] Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations //Journal of Physiotherapy. – 2020.
8. McNeary L., Maltser S., Verdusco Gutierrez M. Navigating Coronavirus Disease 2019 (Covid19) in Physiatry: A CAN report for Inpatient Rehabilitation Facilities //PM&R. – 2020. – Т. 12. – № 5. – С. 512-515.
9. Курортология /под ред. А.Н. Разумова, Е.А. Туровой. – М.: Университетская книга, 2016. – 640 с.
10. Ахмадуллин Р.В., Гильмутдинова Л.Т., Загидуллин Ш.З. Кумысолечение больных с заболеваниями органов дыхания в условиях санатория: монография. – Уфа. – Изд-во: БГМУ. – 2004. – 125 с.
11. Здравніцы Республики Башкортостан /под. ред. Л.Т. Гильмутдиновой. – Уфа: Информреклама, 2017. – 40 с.

REFERENCES

1. Meditsinskaja reabilitatsija pri novoj koronavirusnoj infektsii (COVID 19): Metodicheskie rekomendatsii / Ivanova G.E., Balandina I.N., Bahtina I.S., Belkin A.A., Beljaev A.F., Bodrova R.A., Bujlova T.V., Grechko A.V., Didur M.D., Kalinina S.A., Lajsheva O.A., Mal'tseva M.N., Mel'nikova E.V., Mishina I.E., Petrova M.V., Prjanikov I.V., Postnikova L.B., Suvorov A.Ju., Solov'eva L.N., Tsykunov M.B., Shmonin A.A. - М., 2020. - 115 s.
2. Reabilitatsionnaja pomoshch' v period `epidemii novoj koronavirusnoj infektsii COVID-19 na pervom, vtorom i tret'em `etapah meditsinskoj reabilitatsii. Fizicheskaja i reabilitatsionnaja meditsina, meditsinskaja reabilitatsija / Ivanova G. E., Shmonin A. A., Mal'tseva M. N., Mishina I. E., Mel'nikova E. V., Bodrova R. A., Tsykunov M. B., Bahtina I. S., Kalinina S. A., Balandina I. N., Solov'jova L. N., Ivanova N. E., Suvorov A. Ju., Didur M. D. 2020;2(2): 98–117. DOI: <https://doi.org/10.36425/rehab34148>
3. Razumov A.N., Ponomarenko G.N., Badtieva V.A. Meditsinskaja reabilitatsija patsientov s pnevmonijami, assotsirovannyimi s novoj koronavirusnoj infektsiej COVID-19 [elektronnyj resurs] – URL: <http://rusnka.ru/med-reabilitatsiya-patsientov-s-pnevmoniyami-covid-19/>.
4. Zhu C. [et al.] Early pulmonary rehabilitation for SARS-CoV-2 pneumonia: Experience from an intensive care unit outside of the Hubei province in China //Heart & Lung. – 2020.
5. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation following critical illness in people with COVID-19 infection //American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. – 2020. Vol. 10. - R. 1097.
6. Fizicheskaja i reabilitatsionnaja meditsina: natsional'noe rukovodstvo /pod. red. prof. Ponomarenko G.N.-M.: GEOTAR-Media, 2016. 688s.
7. Thomas P. [et al.] Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations //Journal of Physiotherapy. – 2020.
8. McNeary L., Maltser S., Verdusco Gutierrez M. Navigating Coronavirus Disease 2019 (Covid19) in Physiatry: A CAN report for Inpatient Rehabilitation Facilities //PM&R. – 2020. – Т. 12. – № 5. – С. 512–515.
9. Kurortologija /pod red. A.N. Razumova, E.A. Turovej: M: Universitetskaja kniga, 2016. 640s
10. Ahmadullin R.V., Gil'mutdinova L.T., Zagidullin Sh.Z. Kumysolechenie bol'nyh s zabolevanijami organov dyhanija v uslovijah sanatorija: monografija. Ufa-2004.-125s.
11. Zdravnitsy Respubliki Bashkortostan /pod.red. prof.Gil'mutdinovoj L.T.-Ufa.: Informreklama, 2017-40s

Е.В. Мелехина¹, А.Д. Музыка¹, С.В. Николаева¹, А.С. Ильинская²,
Ж.Б. Понежева¹, А.С. Акопян², А.И. Крапивкин², А.А. Корсунский², А.В. Горелов^{1,3}
**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ,
ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19**

¹ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», г. Москва

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9

им. Г.Н. Сперанского ДЗМ», г. Москва

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

Цель – определение основных клинических признаков новой коронавирусной инфекции COVID-19, позволяющих дифференцировать COVID-19 от сезонных респираторных инфекций у госпитализированных детей в начальном ее периоде.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы истории болезни 44 пациентов (24 мальчика, 20 девочек) в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированных в профильный стационар г. Москвы с симптомами острой респираторной инфекции (ОРИ). Для верификации этиологии болезни проводилось определение РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках (ПЦР), антител IgM, IgG к SARS-CoV-2 (ИФА), маркеров инфекций (микоплазма, хламидия, герпесвирусные инфекции, вирусы респираторной группы). Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. В расчетах использовали критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В основную группу были включены 17 детей (39%), у которых выявили РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из ротоглотки, в группу сравнения вошли 27 детей (41%) с отрицательными результатами анализа. Кашель чаще наблюдался у пациентов с ОРИ ($p=0,04$), в то время как жалобы на боли в горле, напротив, чаще возникали у детей с COVID-19 ($p=0,01$). Лихорадка одинаково часто регистрировалась у детей обеих групп. Поражение верхних дыхательных путей (ВДП) имело место у 55% пациентов, нижних дыхательных путей (НДП) с развитием пневмонии или бронхита – у 45%. При сравнении уровней поражения дыхательных путей в зависимости от наличия COVID-19 были получены статистически значимые различия: патология НДП чаще наблюдалась у пациентов с ОРИ ($p=0,005$).

Заключение. Течение COVID-19 у детей имеет мало специфических клинических и лабораторных признаков, что затрудняет дифференциальную диагностику с сезонными ОРИ. При сочетанных инфекциях необходимо скрининговое обследование на основные респираторные патогены.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, COVID-19, сочетанные инфекции.

E.V. Melekhina, A.D. Muzyka, S.V. Nikolaeva, A.S. P'inskaya,
Zh.B. Ponezheva, A.S. Akopyan, A.I. Krapivkin, A.A. Korsunsky, A.V. Gorelov
**ETIOLOGICAL AND CLINICAL-LABORATORY FEATURES
OF THE COURSE OF RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN
HOSPITALIZED DURING THE COVID-19 PANDEMIC**

Objective: to determine the main clinical signs of COVID-19 that allow differentiating COVID-19 from seasonal respiratory infections in hospitalized children in the initial period of the disease.

Material and methods. The case histories of 44 patients (24 boys, 20 girls) aged from 1 to 17 years old who were admitted to a specialized hospital in Moscow with symptoms of acute respiratory infection (ARI) were retrospectively analyzed. To verify the etiology of the disease, the RNA of the SARS-CoV-2 virus was determined in nasopharyngeal smears (PCR), IgM and IgG antibodies to SARS-CoV-2 (ELISA), and infection markers (Mycoplasma, chlamydia, herpesvirus infections, and respiratory viruses). Statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 26 program. The calculations used Student's t-test, Mann-Whitney's U-test, Pearson's χ^2 test, and Fisher's exact test. Differences in indicators were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Group 1 included 17 children (39%) who had SARS-CoV-2 RNA detected in oropharyngeal smears, and the comparison group included 27 children (41%) with negative test results. Coughing was more common in patients with ARI ($p=0.04$), while complaints of sore throat, in contrast, were more common in children with COVID-19 ($p=0.01$). Fever was reported equally frequently in children of both groups. Upper respiratory tract (URT) damage occurred in 55% of patients, lower respiratory tract (LRT) damage with the development of pneumonia or bronchitis – in 45%. When comparing the levels of airway damage depending on the presence of COVID-19, statistically significant differences were obtained: LRT pathology was more often observed in patients with ARI ($p=0.005$).

Conclusion. The course of COVID-19 in children has few specific clinical and laboratory signs, which makes differential diagnosis with seasonal ARI difficult. The high proportion of combined infections makes it necessary to screen for major respiratory pathogens.

Key words: children, acute respiratory infections, COVID-19, combined infections.

Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, в настоящее время представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения. В многочисленных исследованиях показано, что у детей по сравнению со взрослыми пациентами болезнь протекает благоприятнее – чаще регистрируются легкая форма и бессимптомное

течение. Данные литературы демонстрируют особенности течения болезни в зависимости от региона. Так, в Китае в начале пандемии у детей с COVID-19 регистрировали более частые поражения верхних дыхательных путей по типу риносинусита, чем у взрослых. В США у детей с COVID-19 чаще отмечали поражение ЖКТ, чем у пациентов более старшего возраста.

та [1]. На основании анализа данных по течению COVID-19 у детей, зарегистрированных в Российской Федерации с января по июнь 2020 года, нами было показано, что наиболее частыми симптомами являлись кашель (51% пациентов), симптомы ринита (25% пациентов), реже – лихорадка (18% пациентов) [2]. Однако эти данные касались всех регистрируемых случаев COVID-19 у детей, обратившихся за первичной медицинской помощью, включая легкие формы и бессимптомное течение. Вместе с тем особенно важным является дифференциальный диагноз между COVID-19 и сезонными острыми респираторными инфекциями (ОРИ) у пациентов, поступающих в стационар. Раннее проведение диагностического поиска и назначение терапии имеют не только важное клиническое, но эпидемиологическое значение. В связи с вышеизложенным целью данной работы явилось определение основных клинических признаков COVID-19, позволяющих дифференцировать болезнь от сезонных ОРИ у госпитализированных детей в начальном периоде болезни.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы истории болезни 44 пациентов (24 мальчика, 20 девочек) в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированных в инфекционное отделение детской городской клинической больницы (ДГКБ) №9 им. Сперанского г. Москвы. Отбор пациентов производился методом сплошного скрининга с 1 марта по 30 июня 2020 г. При поступлении в профильное инфекционное отделение ДГКБ №9 все дети имели симптомы острой респираторной инфекции (ОРИ). Диагностика COVID-19 осуществлялась в соответствии с действующими на момент госпитализации детей методическими рекомендациями. Для верификации этиологии болезни проводилось определение РНК вируса SARS-CoV-2 в назофарингеальных мазках (ПЦР), антител IgM, IgG к SARS-CoV-2 (ИФА), маркеров инфекций (микопlasма, хламидия, герпесвирусные инфекции, вирусы респираторной группы). Проводился анализ жалоб пациентов, основных клинических проявлений болезни, лабораторных показателей (клинический и биохимический анализы крови) и результатов инструментальных исследований.

Статистический анализ проведен с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. При описании количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался критерий Стьюдента. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, оценивали при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q₁-Q₃). Для сравнения независимых совокупностей при отсутствии признаков нормального распределения данных использовался критерий Манна-Уитни. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение показателей, измеренных по номинальной шкале, проводилось при помощи критерия Пирсона и точного критерия Фишера. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У 17 (39%) детей выявили РНК вируса SARS-CoV-2 (эти дети вошли в основную группу) (табл. 1). У 12% (2 детей) основной группы были выявлены специфические IgG при наличии РНК вируса SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки, а у 6% (1 ребенок) – РНК вируса и специфические IgM, IgG. Длительность выделения вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР в мазках из носоглотки у детей еще только предстоит оценить, однако в настоящее время известно, что продолжительность выделения SARS-CoV-2 может достигать 26 дней [3,4] и даже 60 дней от начала болезни [5], что является достаточным сроком для выработки специфических IgG. У 27 детей РНК SARS-CoV-2 и IgM выявлены не были, эти дети вошли в группу сравнения. Обнаружение специфических IgG при отсутствии выделения РНК вируса SARS-CoV-2 методом ПЦР из носоглотки у 1 (7%) ребенка связано, по-видимому, с перенесенным в бессимптомной форме COVID-19, что не было диагностировано ранее (табл. 1).

Таблица 1

Диагностика COVID-19 у наблюдаемых детей

Методы исследования	Группы пациентов			
	Основная COVID-19 (+), n=17		Контрольная ОРИ, n=27	
	обследовано	положительный результат	обследовано	положительный результат
ПЦР (РНК SARS-CoV-2)	17	17	27	0
ИФА (IgM)	12	2	3	0
ИФА (IgG)	12	3	3	1

Возрастной состав детей, включенных в исследование, был следующим: дети от 1 года до 7 лет – 41% (18), дети старше 7 лет – 59% (26), сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту. Дети дошкольного возраста были наименее уязвимы для COVID-19: 71% госпитализированных – дети школьного возраста (различия статистически достоверны, $p=0,02$) (рис. 1). Этот факт нашел отражение не только в данном наблюдении, но и согласуется с результатами других исследований [2,6].

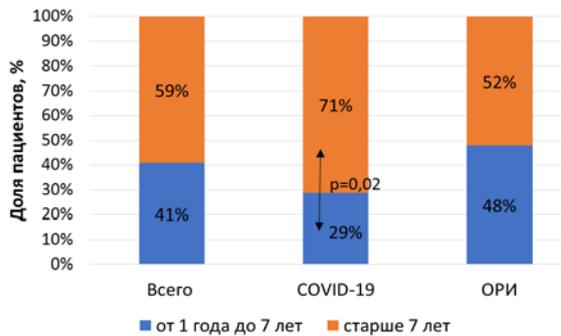


Рис. 1. Возрастная характеристика детей обеих групп (в %)

В гендерной структуре госпитализированных детей незначительно преобладали мальчики – 55%. В основной группе мальчиков было 59% (10/17), девочек – 41% (7/17), в группе сравнения мальчиков и девочек было 52% и 48% соответственно.

Повышение температуры (84%) и кашель (66%) были наиболее частыми симптомами, регистрируемыми при поступлении детей в стационар. Лихорадка имела место у 82% детей с COVID-19 и у 85% детей без COVID-19. При этом у большинства детей отмечали фебрильную температуру. Кашель чаще наблюдался у пациентов с ОРИ ($p=0,04$) (между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя связь ($V=0,353$)) (табл. 2), в то время как жалобы на боли в горле, напротив, чаще возникали у детей с COVID-19 ($p=0,01$) (между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,421$)). Другие симптомы, такие как интоксикация (проявляющаяся в слабости), проявления ринита, боли в животе, нарушения стула встречались в небольшом проценте случаев у детей обеих групп и статистически между группами не различались.

Результаты осмотра и физикального исследования пациентов при поступлении в инфекционное отделение представлены в табл. 3. Достоверных различий в группах не обнаружено, однако аускультативные изменения в легких (ослабленное дыхание, хрипы) несколько чаще наблюдались у пациентов с ОРИ, зернистость задней стенки глотки, напротив, у пациентов с COVID-19.

Таблица 2

Жалобы	ВСЕГО, n=44		COVID-19 (+), n=17		ОРИ, n=27		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кашель	29	66	9	53	23	85	0,04
Слабость	13	30	6	35	7	26	0,52
Заложенность носа	13	30	6	35	7	26	0,52
Отделяемое из носа	10	23	5	29	5	19	0,47
Боль в горле	7	16	6	35	1	4	0,01
Боль в животе, нарушение стула	7	16	4	24	3	11	0,40
Боль в ухе	3	7	0	0	3	11	0,66
Головная боль	2	5	2	12	0	0	0,14
Аносмия	2	5	2	12	0	0	0,14
Сыпь	1	2	1	6	0	0	0,39
Дизурия	1	2	1	6	0	0	0,39
Температура:							
нормальная	7	16	3	18	4	15	1,0
37,0-38,0°	9	20	4	24	5	19	0,72
38,1-40,0°	28	64	10	59	18	67	0,75

Таблица 3

Данные	ВСЕГО, n=44		COVID-19 (+), n=17		ОРИ, n=27		P
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Гиперемия зева	39	89	15	88	24	89	0,56
Хрипы в легких	13	30	3	18	10	37	0,18
Увеличение лимфоузлов	10	23	5	29	5	19	0,71
Ослабленное дыхание (аускультативно)	5	11	0	0	5	19	0,07
Налеты на миндалинах	4	9	1	6	3	11	0,64
Гипертрофия миндалин	4	9	1	6	3	11	0,64
Увеличение печени	4	9	2	12	2	7	1,0
Зернистость задней стенки глотки	3	7	3	18	0	0	0,06
Одышка	2	5	0	0	2	7	0,51
Сыпь	1	2	1	6	0	0	0,40

У детей с COVID-19 не отмечалось статистически значимых изменений лабораторных показателей. Те или иные сдвиги в клиническом анализе крови, выявленные у большинства госпитализированных детей, были несущественными и быстро обратимыми. В биохимическом анализе крови (общий белок, АЛТ, АСТ, мочевины, билирубин, креатинин, глюкоза, СРБ) значимых различий между группами также отмечено не было.



Рис. 2. Уровень поражения респираторного тракта у госпитализированных пациентов, %

По результатам анамнеза, осмотра, лабораторных и инструментальных исследований был определен уровень поражения органов респираторного тракта. Поражение верхних дыхательных путей (ВДП) имело место у 55% пациентов, нижних дыхательных путей (НДП) с развитием пневмонии или бронхита – у 45% (рис. 2). При сравнении уровней поражения дыхательных путей в зависимости от наличия COVID-19 были получены статистически зна-

чимые различия: патология НДП чаще наблюдалась у пациентов с ОРИ ($p=0,005$). Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ($V=0,443$).

Из 44 детей у 68% пациентов имела место моноинфекция, сочетанное инфицирование выявили в 27% случаев (табл. 4). Мы установили, что в основной группе сочетанное инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и другим респираторным патогеном регистрировали в 29% случаев, что согласуется с данными других авторов, показавших высокую долю микст-инфекции [7,8]. Подобные результаты были опубликованы и у взрослых пациентов. Xing Q. с соавт. регистрировали сочетанное инфицирование SARS-CoV-2 и респираторным патогеном в 20,9% случаев [9]. Таким образом, выявление во время пандемии COVID-19 в мазках из носоглотки вируса SARS-CoV-2 не исключает заражения другими респираторными патогенами. Среди микст-форм отмечено сочетание SARS-CoV-2 + *M. pneumoniae* (18%), SARS-CoV-2 + герпесвирусные инфекции (ГВИ) (18%), SARS-CoV-2 + *Chlamydia (C.) pneumoniae* (6%). У пациентов с ОРИ чаще выявляли *M. pneumoniae* (различия статистически не значимы), что, по-видимому, и способствовало более частому поражению нижних отделов респираторного тракта с соответствующими аускультативными изменениями в легких (ослабленное дыхание, хрипы) у госпитализированных детей этой группы.

Таблица 4

Клинико-лабораторные характеристики инфекции	Частота выявления маркеров инфекций						p
	ВСЕГО, n=44		COVID-19 (+), n=17		ОРИ, n=27		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Моноинфекция	30	68	12	71	18	67	1,0
Сочетанные инфекции	12	27	5	29	7	26	1,0
Возбудитель не идентифицирован	2	5	0	0	2	7	0,51
Возбудитель							
<i>M. pneumoniae</i>	16	36	3	18	13	48	0,056
Герпесвирусная инфекция	9	20	3	18	6	22	1,0
<i>C. pneumoniae</i>	5	11	1	6	4	15	0,63
Коклюш	2	5	0	0	2	7	0,51
РС-вирус	2	5	0	0	2	7	0,51

Таким образом, выявленные клинические особенности течения ОРИ у детей (более выраженный кашлевой синдром, менее выраженное поражение ротоглотки и частые аускультативные изменения в легких) по сравнению с пациентами, переносящими COVID-19, можно объяснить особенностями этиологии респираторных инфекций, характерных для данного периода, в который преобладающими патогенами являлись SARS-CoV-2 и *M. pneumoniae*, а также их сочетания. Наши данные согласуются с результатами опубликованных исследований. В частности,

по данным метаанализа 30 исследований с участием 3834 пациентов (детей и взрослых) показано, что одной из самых распространенных бактерий в сочетанных респираторных инфекциях в период пандемии была *M. pneumoniae* [10]. Сочетанные бактериально-коронавирусные респираторные инфекции у взрослых способствуют более тяжелому течению болезни и более частой госпитализации пациентов в отделения интенсивной терапии; у детей значение сочетанных инфекций при COVID-19, по-видимому, еще только предстоит оценить.

Заключение

В нашем исследовании мы описали основные клинические характеристики течения ОРИ у детей, госпитализированных в профильный инфекционный стационар и обследованных методом сплошного скрининга за период с 1 марта по 30 июня 2020 г. Среди пациентов с COVID-19 преобладали дети школьного возраста, у которых отмечалось поражение ВДП. В дебюте болезни характерными клиническими симптомами у таких детей были боли в горле, кашель был не характерен. Напротив, для детей, госпитализированных с ОРИ, были больше характерными кашель, аускультативные изменения в легких, поражение НДП. Повышение температуры (у большинства детей – фебрильная) регистрировали у детей обеих групп одинаково часто.

Кроме того, отмечено, что 1/3 детей с COVID-19 были инфицированы и другими патогенами, вклад которых в течение болезни еще только предстоит оценить.

Таким образом, наличие неспецифических клинических и лабораторных характеристик при ОРИ и COVID-19, а также высокая частота выявления респираторного микоплазмоза в текущий эпидемический сезон делают затруднительной дифференциальную диагностику этих инфекций, что не может не влиять на тактику терапии у детей. Поскольку в осенне-зимний сезон регистрируются пиковые подъемы гриппа и сезонных респираторных инфекций, важно учитывать необходимость скрининга на основные респираторные патогены, принимая во внимание возможность инфицирования не только COVID-19.

Сведения об авторах статьи:

Мелехина Елена Валериевна – д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: e.melekhina@mail.ru.

Музыка Анна Драгиевна – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: nikolitchanna@yandex.ru.

Николаева Светлана Викторовна – к.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: nikolaeva008@list.ru.

Ильинская Анастасия Станиславовна – врач 10 инфекционного отделения ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ. Адрес: 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29. E-mail: nast.il2704@gmail.com.

Понжева Жанна Бетовна – д.м.н., заведующий клиническим отделом инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: doktorim@mail.ru.

Акопян Александр Степанович – заведующий 10 инфекционным отделением ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ. Адрес: 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29. E-mail: alexander_akopyan@bk.ru.

Крапивкин Алексей Игоревич – д.м.н., заместитель главного врача ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ. Адрес: 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29. E-mail: krapivkin@list.ru.

Корсунский Анатолий Александрович – д.м.н., профессор, главный врач ДГКБ № 9 им. Г.Н. Сперанского ДЗМ. Адрес: 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29. E-mail: dr_kaa@mail.ru.

Горелов Александр Васильевич – член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; профессор кафедры детских болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а. E-mail: zdn@pcr.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dhochak, N. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?. / Dhochak, N., Singhal, T., Kabra, S.K. [et al.] // Indian J Pediatr. – 2020. - Vol. 87. – P. 537–546.
2. Горелов, А.В. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации / А.В. Горелов, С.В. Николаева, В.Г. Акимкин // Инфекционные болезни. – 2020. – Т.18. -№3. – С. 15-20.
3. Long QX. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. / Long QX, Tang XJ, Shi QL, [et al.] // Nat Med. – 2020. – Vol. 26(8). – P. 1200-1204.
4. Xu CLH. Duration of respiratory and gastrointestinal viral shedding in children with SARS-CoV-2: a systematic review and synthesis of data. / Xu CLH, Raval M, Schnell JA, [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2020. – Vol. 39. - P. e249–56.
5. Li J. Case Report: Viral Shedding for 60 Days in a Woman with COVID-19. / Li J, Zhang L, Liu B, [et al.] // Am J Trop Med Hyg. – 2020. –Vol. 102(6). – P. 1210-1213.
6. Дондурей, Е.А. Характеристика COVID-19 у детей: первый опыт работы в стационаре Санкт-Петербурга / Е.А. Дондурей, Л.Н. Исанкина, О.И. Афанасьева [и др.] // Журнал инфектологии. – 2020. – Т. 12, №3. – С. 56-63.
7. Ai J-W. Optimizing diagnostic strategy for novel coronavirus pneumonia, a multi-center study in Eastern China. / Ai J-W, Zhang H-C, Xu T, [et al.] // medRxiv. doi:10.1101/2020.02.13.20022673.
8. Qin Wu, Yuhan Xing, Lei Shi, Wenjie Li, Yang Gao, Silin Pan, Ying Wang, Wendi Wang, Quansheng Xing. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. / Qin Wu, Yuhan Xing, Lei Shi, [et al.] // Pediatrics. – 2020. - Vol. 146(1). P. e20200961.
9. Xing Q. Precautions are needed for COVID-19 patients with coinfection of common respiratory pathogens. Xing Q, Li G, Xing Y, [et al.] // medRxiv doi:10.1101/2020.02.29.20027698.
10. Louise Lansbury. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / Louise Lansbury, Benjamin Lim, Vadsala Baskaran [et al.] // J Infect. – 2020. – Vol. 81(2). - P. 266–275.

REFERENCES

1. Dhochak, N. Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults?. / Dhochak, N., Singhal, T., Kabra, S.K. [et al.] // Indian J Pediatr. – 2020. - Vol. 87. – P. 537–546.
2. Gorelov A.V. Coronavirus infection COVID-19 in children in the Russian Federation. / Gorelov A.V., Nikolaeva S.V., Akimkin V.G. // Infekc. bolezni (Infectious diseases). – 2020. Vol. 18(3). - P. 15–20. [In Russ].

3. Long QX. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. / Long QX, Tang XJ, Shi QL, [et al.] // Nat Med. – 2020. – Vol. 26(8). – P. 1200-1204.
4. Xu CLH. Duration of respiratory and gastrointestinal viral shedding in children with SARS-CoV-2: a systematic review and synthesis of data. / Xu CLH, Raval M, Schnall JA, [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2020. – Vol. 39. – P. e249–56.
5. Li J. Case Report: Viral Shedding for 60 Days in a Woman with COVID-19. / Li J, Zhang L, Liu B, [et al.] // Am J Trop Med Hyg. – 2020. – Vol. 102(6). – P. 1210-1213.
6. E.A. Dondurey. Characteristics of COVID-19 in children: the first experience in the hospital of St. Petersburg. / E.A. Dondurey L.N. Isankina, O.I. Afanasyeva [et al.] // Journal of Infectology. – 2020. – Vol. 12(3). P. 56-63. [In Russ].
7. Ai J-W. Optimizing diagnostic strategy for novel coronavirus pneumonia, a multi-center study in Eastern China. / Ai J-W, Zhang H-C, Xu T, [et al.] // medRxiv. doi:10.1101/2020.02.13.20022673.
8. Qin Wu, Yuhang Xing, Lei Shi, Wenjie Li, Yang Gao, Silin Pan, Ying Wang, Wendi Wang, Quansheng Xing. Coinfection and Other Clinical Characteristics of COVID-19 in Children. / Qin Wu, Yuhang Xing, Lei Shi, [et al.] // Pediatrics. – 2020. - Vol. 146(1). P. e20200961.
9. Xing Q. Precautions are needed for COVID-19 patients with coinfection of common respiratory pathogens. Xing Q, Li G, Xing Y, [et al.] // medRxiv doi:10.1101/2020.02.29.20027698.
10. Louise Lansbury. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / Louise Lansbury, Benjamin Lim, Vadsala Baskaran [et al.] // J Infect. – 2020. – Vol. 81(2). - P. 266–275.

УДК 616.24-002-07
© Коллектив авторов, 2020

П.И. Миронов¹, И.И. Лутфаракманов¹, Е.Ю. Сырчин¹,
А.А. Домбровская², В.А. Пушкарев³, А.П. Ширяев⁴
**ПРЕДИКТОРЫ ГИБЕЛИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ**
¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №8», г. Уфа

³ГБУЗ «Городская клиническая больница №3», г. Уфа

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

В связи с увеличением заболеваемости COVID-19 раннее выявление риска летального исхода у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), может помочь в надлежащем лечении и оптимизации ресурсов здравоохранения.

Целью нашего исследования было выявление предикторов риска развития летального исхода у пациентов с COVID-19 отделения интенсивной терапии (ОИТ), находящихся на ИВЛ.

Материал и методы. Дизайн исследования – ретроспективное, обсервационное, мультицентровое. Критерии включения: клинико-лабораторные и рентгенологические критерии тяжелой вирусной внебольничной пневмонии. Критерий исключения: летальный исход у пациентов, поступивших в первые 12 часов госпитализации. Конечные точки исследования: потребность в ИВЛ и летальный исход. Критериям включения соответствовали 168 пациентов. Пациентов, которым проводилась ИВЛ, было 69 (41,1%), из них умерли 47 (68,1%). Факторы риска определяли путем вычисления отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Дискриминационную способность факторов риска оценивали с помощью ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC ROC).

Результаты: наиболее значимыми факторами риска проведения ИВЛ у пациентов с COVID-19 являлась большая протяженность изменений паренхимы легких, более высокий балл по шкале SOFA (> 5 баллов) и содержание D-димеров крови >3000 нг/мл. Чаще умирали мужчины с более высокими баллами по шкале SOFA, у которых отношения нейтрофилов к лимфоцитам и содержание интерлейкина 6 (ИЛ-6) в крови составляли >186 нг/мл. Однако дискриминационная способность данных факторов риска была умеренной (AUC ROC от 0,69 до 0,76). У умерших пациентов практически отсутствовала динамика изменений соотношения P/F (индекс оксигенации крови), содержания D-димеров в крови и оценки тяжести состояния крови по шкале SOFA в первые трое суток интенсивной терапии.

Вывод: предикторами развития неблагоприятного исхода заболевания с умеренной дискриминационной способностью у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся на ИВЛ являются повышенная оценка по шкале SOFA, увеличение нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения, высокие уровни D-димеров и ИЛ-6 крови.

Ключевые слова: SARS-CoV-2 – пневмония; COVID-19, искусственная вентиляция легких, летальный исход, факторы риска.

P.I. Mironov, I.I. Lutfarakhmanov, E.Yu. Syrchin,
A.A. Dombrovskaya, V.A. Pushkarev, A.P. Shiryaev
**PREDICTORS OF DEATH IN PATIENTS WITH COVID-19
ON ARTIFICIAL LUNG VENTILATION**

Relevance: with the increasing incidence of COVID-19, it is clear that early detection of the risk of death in patients on artificial lung ventilation (ALV) can help to ensure proper treatment planning and optimize health resources.

The aim of our study was to identify predictors of the risk of death in ICU patients with COVID-19 on mechanical ventilation.

Material and methods: research design – retrospective, observational, multicenter. Inclusion criteria: clinical, laboratory, and radiological criteria for severe viral community-acquired pneumonia. Exclusion criteria: death in the first 12 hours of hospitalization. End points: need for mechanical ventilation and death. 168 patients met the inclusion criteria. The number of patients who were given ALV was 69 (41,1%), 47 (68,1%) of them died. Risk factors were determined by calculating the odds ratio with a 95% confidence interval. The discriminative ability of factors was evaluated using ROC analysis with the calculation of the area under the curve (AUC ROC).

Results: the most significant risk factors for ALV in patients with COVID-19 were a large extent of changes in the lung parenchyma, a higher score on the SOFA scale (> 5 points) and blood D – dimers > 3000 ng/ml. The deceased patients were more likely

to be men and initially had statistically significantly higher scores on the SOFA scale, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and blood interleukin 6 (IL-6) content >186 ng/ml. However, the discriminative ability of these risk factors was moderate (AUC ROC from 0.69 to 0.76) in deceased patients, there was almost no dynamics of changes in the P/F ratio, blood D-dimer content, and SOFA severity assessment in the first three days of intensive care.

Conclusion: Predictors of the development of an unfavorable outcome of the disease with moderate discrimination in patients with severe COVID-19 who are on ALV are: an increased score on the SOFA scale, an increase in the neutrophil-lymphocyte ratio, high levels of D-dimers and IL-6 in the blood.

Key words: SARS-CoV-2 pneumonia, COVID-19, artificial lung ventilation, death, risk factors.

В связи с резким увеличением числа подтвержденных случаев заболевания COVID-19 становится очевидным, что раннее выявление пациентов высокого риска развития критического состояния может помочь в надлежащем лечении и оптимизации ресурсов здравоохранения [1-4]. Особенно это важно для пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), которым требуется проведение респираторной поддержки в виде инвазивной механической вентиляции легких (ИВЛ). По разным данным летальность у данной категории пациентов достигает 85% [5-7]. Таким образом, наиболее значимым неблагоприятным течением COVID-19 у пациентов ОИТ является потребность в проведении ИВЛ, завершающейся в большинстве случаев фатально. Выявление факторов риска летального исхода у пациентов, которым необходима ИВЛ, чрезвычайно затруднительно и пока не осуществлено [7].

Несмотря на то, что COVID-19 является прежде всего инфекцией дыхательных путей, это системное заболевание, оказывающее значительное влияние на кроветворную систему и гемостаз. В этой связи лимфопения может служить одним из самых показательных проявлений этой инфекции и обладать прогностическим потенциалом. По мнению ряда исследователей наиболее значимой прогностической ценностью при тяжелом течении COVID-19 является отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам [8,9]. Отслеживание динамики этого отношения и таких маркеров воспаления, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), прокальцитонин (ПКТ) и ферритин, может помочь предсказать критические состояния и способствовать своевременному проведению интенсивной терапии [10,11]. Одним из наиболее распространенных осложнений COVID-19 является гиперкоагуляция. Постепенное повышение в крови уровня D-димеров в ходе заболевания тесно связано с ухудшением состояния пациента и неблагоприятным исходом [12,13]. Подавляющее количество опубликованных исследований посвящено изучению факторов риска развития летального исхода в общей популяции пациентов, но не у пациентов ОИТ. Большинство исследований, присутствующих в доступных сообщениях представлены без оценочных ха-

рактеристик. Несмотря на методологические ограничения, результаты этих исследований позволяют предположить, что пожилой возраст, сопутствующая патология, особенно сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания, низкий уровень лимфоцитов, повышенный уровень D-димеров и возможное кардиальное повреждение являются факторами риска гибели пациентов с COVID-19 [14,15]. Все вышеупомянутое свидетельствует о наличии серьезных пробелов в доказательной базе как клинической характеристики, так и лечения SARS-CoV-2-пневмонии.

Целью нашего исследования было выявление предикторов риска развития потребности пациентов в ИВЛ и риска летального исхода у пациентов ОИТ с COVID-19, находящихся на ИВЛ.

Материал и методы

Проведено ретроспективное, обсервационное, мультицентровое, двухэтапное исследование на базе ОИТ Клиники БГМУ (119 пациентов), ГБУЗ ГКБ №3 (23 пациента), ГБУЗ ГКБ №4 (31 пациент) и ГБУЗ ГКБ №8 (21 пациент) г. Уфы за период с 16 апреля по 2 июля 2020 года. Критерии включения в исследование: тяжелое течение заболевания (частота дыхательных движений более 30/мин, SpO₂ ≤ 93%, PaO₂ /FiO₂ ≤ 300 мм рт.ст.), прогрессирование пневмонии (объем инфильтративных изменений в легких 50% и более), Критерии исключения: смерть впервые 12 часов госпитализации. Конечные точки исследования: проведение ИВЛ и летальный исход. Критериям включения и исключения соответствовали 168 пациентов. ИВЛ проводилась 69 (41,1%) пациентам (основная группа). 47 (68,1%) больных этой группы умерли. 99 пациентам (группа сравнения) ИВЛ не потребовалась.

Всем больным проводили мониторинг ЭКГ в 5-ти отведениях, частоты сердечных сокращений, частоты дыханий, артериального давления, пульсооксиметрии, кислотно-щелочного состояния крови. Ежедневно проводили клинический анализ крови, определяли парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO₂), содержание D-димеров в крови, концентрацию тромбоцитов в плазме крови, общего билирубина, креатинина. Согласно положений временных рекомендаций Минздрава России [12] всем пациентам про-

водили трансторакальное эхокардиографическое исследование и компьютерную томографию органов грудной клетки. Исследования на прокальцитонинный тест (ПКТ), уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) выполняли электрохемилюминесцентным методом в первые сутки поступления в ОИТ на приборе «COBAS e 411» (Roche Diagnostics, Швейцария). Искусственную вентиляцию легких проводили при помощи аппаратов Hamilton G5 и C2 (Hamilton Medical, Швейцария), Engstrom CareStation (General Electric, США), Pulmonetic LTV 1200 (CareFusion / Viasys, США), Puritan Bennett 840 и 980 (Medtronic / Covidient, США), ZISLINE MV200 и MV300 (Тритон-Электроникс, Россия).

Интубация трахеи проводилась на фоне снижения сатурации ($SpO_2 < 92\%$), ЧДД более 30 в минуту без эффекта от высокопоточной оксигенотерапии (30 л/мин через носовую канюлю) и прон-позиции. Учитывались также такие клинические симптомы, как снижение уровня сознания, ажитация, нестабильная гемодинамика (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/ч). Дыхательный объем устанавливали из расчета 6 мл/кг, частоту дыхания – 12-26 в минуту, инспираторную фракцию кислорода и уровень положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) подбирали так, чтобы уровень оксигенации PaO_2 был 55-105 мм рт.ст., SpO_2 была не ниже 88%, а $PaCO_2$ в пределах 30-50 мм рт.ст. После интубации трахеи пациентам проводились миорелаксация (24-48 часов) и седатация для облегчения подбора оптимальных параметров ИВЛ и синхронизации с аппаратом. Во время процедуры подбора ПДКВ давление плато (P_{plat}) не превышало 30 см вод. ст. При невысокой разнице между давлением плато и установленным ПДКВ оптимальным уровнем РЕЕР был не выше 12 см вод. ст. При попытке поднять эти показатели у пациентов отмечалось понижение оксигенации крови, нарастала тахикардия. У пациентов с разницей давления плато и ПДКВ > 15 см вод. ст. оптимальным РЕЕР был на уровне 18 см вод. ст. Такие пациенты находились в положении прон-позиции не менее 14-16 часов в сутки. В случае снижения давления плато или разницы давления между давлением плато и установленным ПДКВ мы снижали инспираторную концентрацию кислорода до уровня при которых целевые показатели сатурации крови, уровень оксигенации артериальной крови, и содержание углекислого газа становилось на уровне минимально приемлемом. При дости-

жении FiO_2 до 0,4 мы смягчали показатели ПДКВ до достижения PaO_2 60-70 мм рт.ст., SpO_2 90-95%, $PaCO_2$ 35-55 мм рт.ст. При невозможности такого маневра мы возвращались на шаг назад. Если снижение ПДКВ проходило без снижения сатурации и оксигенации, то вновь снижалась инспираторная концентрация кислорода. Такое пошаговое смягчение параметров ИВЛ позволяло нам осознанно выходить из жесткого режима вентиляции и переводить пациента на вспомогательный режим вентиляции с последующим его отлучением от аппарата ИВЛ.

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS (v. 23, IBM, США). Нормальность распределения непрерывных переменных была проверена с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Непрерывные переменные представлены как среднее \pm стандартное отклонение, категоризованные переменные как число (пропорции) пациентов. Сравнение между группами непрерывных переменных было выполнено с помощью U-критерия Манна–Уитни, категоризованных переменных – с помощью критерия χ^2 . Значение p менее 0,05 считали статистически значимым.

Факторы риска определяли путем вычисления отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Дискриминационную способность факторов риска развития неблагоприятного исхода заболевания оценивали с помощью ROC-анализа с вычислением площади под кривой (AUC ROC) с 95% ДИ и точки отсечения, которой соответствовало наилучшее сочетание чувствительности и специфичности.

Результаты

Средний возраст пациентов составил 61 год, средний индекс массы тела – 28 кг/м², соотношение мужчин и женщин было примерно равное. Пациенты поступали в стационар на 5-7-е сутки от манифестации заболевания и на фоне резкого ухудшения состояния были госпитализированы в ОИТ на 1-3 суток госпитализации. У 139 (82,7%) пациентов подозрение на SARS-CoV-2 было подтверждено методом полимеразной цепной реакции. Сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, злокачественные новообразования, имел 161 (95,8%) пациент. Для реализации поставленной цели мы сравнили исходные данные у пациентов, которым потребовалась ИВЛ, и у тех, чье состояние позволяло проводить лечение с сохраненным самостоятельным дыханием (табл. 1). Пациенты, которым осуществлялась

ИВЛ, были статистически значимо старше, у них были более высокие значения процента вовлечения паренхимы легких в виде диффузного уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» и участков консолидации при компьютерной томографии легких, отношения абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам

(ОНЛ) в баллах по шкале SOFA и по уровню D-димеров в крови. Также были статистически значимые различия в динамике P/F-индекса, в оценке тяжести состояния по шкале SOFA и содержанию D-димеров в крови у сравниваемых пациентов. Больные, которым проводилась ИВЛ, более длительно лечились в ОИТ.

Таблица 1

Клинико-демографические переменные у пациентов в зависимости от потребности в ИВЛ

Переменные	Без ИВЛ (n=99)	С ИВЛ (n=69)	p
Возраст, лет	52,5±5,7	62,6±3,3	<0,001
Женщины	46 (46,7%)	30 (43,5%)	0,801
Индекс массы тела, кг/м ²	28,6±4,1	29,8±5,0	0,090
Сахарный диабет	45 (45,4%)	33 (47,8%)	0,881
Гипертоническая болезнь	76 (76,8%)	54 (78,3%)	0,967
Злокачественные новообразования	14 (14,1%)	12 (17,4%)	0,715
Объем поражения легких, %	58,6±12,3	82,9±6,1	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ исходно, мм рт. ст.	192±41	152±26	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ на 3-и сутки, мм рт. ст.	360±37	249±30	<0,001
SOFA исходно, баллы	3,8±0,8	5,8±1,1	<0,001
SOFA на 3-и сутки, баллы	2,9±0,7	4,1±1,0	<0,001
D-димеры исходно, нг/мл	815±72	3619±842	<0,001
D-димеры на 3-и сутки, нг/мл	602±32	1641±201	<0,001
ОНЛ исходно	4,4±1,3	18,2±3,1	<0,001
ОНЛ на 3-и сутки	4,3±2,5	20,3±4,2	<0,001
Длительность лечения в ОИТ выживших пациентов, сутки	7,9±1,0	13,8±3,1	<0,001

Примечание. Данные представлены как абсолютные значения (пропорции) или как среднее±стандартное отношение. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Отношения шансов, наиболее значимо отличающихся от клинико-демографических переменных, представлены в табл. 2. Анализ данных показал, что наиболее значимыми факторами

риска проведения ИВЛ у пациентов с COVID-19 являлась исходно большая площадь поражения легких, тяжесть состояния и значительно повышенные значения D-димеров в крови.

Таблица 2

Прогностическое значение факторов риска при проведении ИВЛ

Переменные	Точка отсечения	AUC ROC (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
Возраст, лет	60	0,68 (0,51-0,76)	1,10 (1,02-1,16)
Объем поражения легких, %	76	0,71 (0,52-0,79)	3,19 (2,14-4,38)
SOFA, баллы	5	0,70 (0,57-0,83)	2,43 (1,46-4,05)
ОНЛ	7,3	0,70 (0,61-0,79)	1,61 (1,10-2,02)
D-димеры, нг/мл	3000	0,76 (0,58-0,89)	3,28 (2,16-4,89)

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам; ОШ – отношение шансов; AUC ROC – площадь под ROC-кривой.

Таблица 3

Клинико-демографические переменные у пациентов с потребностью в ИВЛ в зависимости от выживаемости

Переменные	Выжившие (n=22)	Умершие (n=47)	p
Возраст, лет	62,0±3,1	63,4±2,7	0,0599
Женщины	14 (63,6%)	16 (34,0%)	0,040
Индекс массы тела, кг/м ²	30,4±3,9	29,7±4,2	0,512
Сахарный диабет	10 (45,4%)	23 (48,9%)	0,9899
Гипертоническая болезнь	21 (95,4%)	33 (70,2%)	0,040
Злокачественные новообразования	3 (13,6%)	9 (19,1%)	0,825
Объем поражения легких, %	84,1±5,7	82,5±7,2	0,363
PaO ₂ /FiO ₂ исходно, мм рт. ст.	154±22	122±19	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂ на 3-и сутки, мм рт. ст.	271±33	134±27	<0,001
SOFA исходно, баллы	5,2±1,5	7,1±0,8	<0,001
SOFA на 3-и сутки, баллы	3,4±1,5	6,8±1,0	<0,001
D-димеры исходно, нг/мл	3602±727	3698±901	0,663
D-димеры на 3-и сутки, нг/мл	1476±396	3241±509	<0,001
ОНЛ исходно	11,2±2,9	29,6±2,1	<0,001
ОНЛ на 3-и сутки	10,9±3,3	27,1±2,9	<0,001
ИЛ-6 на 3-и сутки, нг/мл	28,7±3,1	231±73,1	<0,01
Ферритин на 3-и сутки, нг/мл	>500	>500	0,998

Примечание. Данные представлены как абсолютные значения (пропорции) или как среднее±стандартное отношение. ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИЛ – интерлейкин; ОИТ – отделение интенсивной терапии; ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам; FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови.

Мы провели сравнительный анализ ряда клинико-демографических переменных среди выживших и умерших пациентов, которым проводилась ИВЛ (см. табл. 3). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, объему поражения легких и содержанию D-димеров в крови. Данные табл. 3 свидетельствовали о том, что среди умерших чаще были мужчины и исходно имели статистически значимо более высокие баллы по шкале SOFA, значения ОНЛ и содержание ИЛ 6 в крови. При этом у умерших пациентов практически отсутство-

вали динамика изменений P/F-индекса, содержания D-димеров в крови и оценка тяжести состояния по шкале SOFA.

Результаты вычисления ОШ летального исхода по значимо различающимся переменным у пациентов с потребностью в ИВЛ представлены в табл. 4. Выявленные нами факторы риска развития летального исхода имели хорошую прогностическую значимость, особенно содержание ИЛ-6 в крови, но невысокую дискриминационную способность.

Таблица 4

Прогностическое значение факторов риска смерти пациентов, связанных с потребностью в ИВЛ			
Переменные	Точка отсечения	AUC ROC (95% ДИ)	ОШ (95% ДИ)
SOFA, баллы	5,8	0,70 (0,56-0,85)	2,41 (1,46-4,05)
ОНЛ	19,8	0,71 (0,62-0,81)	2,61 (1,30-5,25)
ИЛ-6, нг/мл	186	0,74 (0,58-0,89)	3,39 (2,14-5,38)

Примечание. ДИ – доверительный интервал; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ИЛ – интерлейкин; ОНЛ – отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам; ОШ – отношение шансов; AUC ROC – площадь под ROC-кривой.

Обсуждение

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что потребность в ИВЛ и летальный исход пациентов с COVID-19 не всегда характеризуются идентичными предикторами. Потребность в ИВЛ была у пациентов с более значимой площадью поражения легких и более выраженными расстройствами гемостаза. Отсутствие значимых и быстрых до 3-х суток результатов от проводимой интенсивной терапии должно настораживать медицинский персонал. Данное положение подтверждается и нашими данными, которые показали, что факторами риска развития летального исхода у пациентов, находящихся на ИВЛ, являются высокий уровень интерлейкина-6 в крови и наличие иммунного дисбаланса (чрезвычайно высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам). Немаловажное значение имеет и развитие полиорганной дисфункции (высокий балл по шкале SOFA), хотя дискриминационная способность данных факторов риска была умеренной (AUC ROC от 0,69 до 0,76).

Представленные данные свидетельствуют, что патогенетическими звеньями тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются гипериммунная реакция в ответ на вирусную инвазию, эндотелиальная дисфункция и гиперкоагуляционный синдром, которые приводят к тяжелым нарушениям гомеостаза, распространенному микрососудистому тромбозу, дыхательной недостаточности и тяжелой полиорганной дисфункции. Это положение было ранее высказано значительным числом клиницистов [7,15,16]. Однако данное состояние не является специфичным для SARS-CoV-2-пневмонии. Известно, что

значительный выброс медиаторов воспаления характерен для сепсиса, ОРДС и ряда других патологических процессов [15].

Наши данные согласуются с заключением T. Wang с соавт., что повышенный уровень D-димеров в крови (>1,5 мг/л) при поступлении может указывать как на повышенную возможность необходимости в ИВЛ, так и идентифицировать пациентов с COVID-19 с плохим прогнозом [18].

В то же время в отличие от данных S.C Auld с соавт., полученные нами результаты не позволяют утверждать, что значимым фактором риска развития летального исхода у пациентов ОИТ, находящихся на ИВЛ, является возраст старше 65 лет, хотя мы совершенно согласны с заключением работы, в которой указывается, что необходимы дополнительные исследования для того, чтобы лучше понять взаимосвязь влияния индивидуальных факторов риска у пациента, клинических вмешательств и методов лечения, а также факторов системы здравоохранения при оценке риска гибели данного контингента больных [7]. Один из путей решения этой проблемы представлен в недавней работе W. Viang с соавт., которые использовали методологию искусственных нейронных сетей для комплексной оценки значимости факторов риска неблагоприятного исхода с невысокой дискриминационной способностью, у госпитализированных в ОИТ пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией и они смогли разработать специфическую оценочную систему с хорошей предиктивной способностью (AUC ROC = 0,88) [19].

Кроме того, наш опыт показывает чрезвычайную важность внедрения принципов раннего и агрессивного терапевтического

вмешательства до наступления прогрессирующей недостаточности органов и систем. Более высокие значения оценки по шкале SOFA у умерших пациентов на третьи сутки интенсивной терапии свидетельствуют о быстром прогрессировании полиорганной недостаточности за счет внелегочных сайтов. Более значимый рост D-димеров в крови может свидетельствовать о значительной роли гемокоагуляционных расстройств в этом процессе.

По нашим данным, несмотря на то, что риск развития потребности в ИВЛ был выше у более пожилых пациентов, коморбидность при этом играла невысокую роль в развитии неблагоприятных исходов. Вероятно, какое-то значение имеют сопутствующие заболевания и степень их компенсации. Нами, как и рядом других авторов, были отмечены гендерные различия в выживаемости пациентов с потребностью в ИВЛ [4,5,8,9].

Необходимо указать, что наше исследование имело некоторые ограничения. Выделенные нами факторы риска развития летального исхода у пациентов имели невысокую дискриминационную способность, то есть нами не выделен ведущий фактор риска развития летального исхода или при его отсутствии не определены алгоритмы расчета риска развития летального исхода при одновременной комплексной оценке всех факторов

риска [17]. Подобного мнения придерживаются авторы аналогичного исследования по анализу летальных исходов у 217 пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ в госпиталях Атланты (США) [7]. Таким образом, для разработки действенного алгоритма оценки риска летального исхода у пациентов с COVID-19 требуется дальнейшие исследования на более значимой популяции больных.

Выводы

Предикторами развития летального исхода заболевания с умеренной дискриминационной способностью у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся на ИВЛ, являются: высокий балл по шкале SOFA, повышенное нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение, высокие уровни D-димеров и интерлейкина-6 в крови.

Нами отмечено, что объем поражения легких не является фактором риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19, находящихся на ИВЛ.

Более приемлемая оценка риска развития летального исхода у реанимационных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, вероятней всего, может быть достигнута путем разработки специфической формализованной балльной оценочной системы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Сведения об авторах статьи:

Миронов Петр Иванович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450073, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: migonovpi@mail.ru. ORCID: 0000-0002-9016-9461.

Лутфаррахманов Ильдар Ильдусович – д.м.н., профессор, завкафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lutfarakhmanov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-5829-5054.

Сырчин Евгений Юрьевич – заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: kotozayci@rambler.

Домбровская Александра Алексеевна – врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ГКБ № 8. Адрес: 450073, г. Уфа, ул. 40 лет Октября, 1. E-mail: domaleks89@mail.ru ORCID: 0000-0001-8772-325X.

Пушкарев Виктор Анатольевич – заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии ГБУЗ ГКБ № 3. Адрес: г. Уфа, ул. Правды, 19. ORCID: 0000-0003-4192-1212.

Ширяев Андрей Павлович – заведующий отделением анестезиологии-реаниматологии ГБУЗ ГКБ №4. Адрес: г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. ORCID: 0000-0002-0199-9595.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severeacute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. [et al.]. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
3. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Лутфаррахманов, И.И. Особенности течения ОРДС при тяжелой пневмонии, вызванной новым коронавирусом COVID-19/ И.И. Лутфаррахманов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, №3. – С.22-26.
5. Yang X., Yu Y., Xu J. [et al.]. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
6. Phua J., Weng L., Ling L. [et al.]. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020;8(5):506–17. doi:10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
7. Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M. [et al.]. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. Crit Care Med. 2020;10.1097 [Epub ahead of print]. doi:10.1097/CCM.0000000000004457.
8. Zhou F., Yu T., Du R. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Ruan Q., Yang K., Wang W. [et al.]. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020; 46(5):846–8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.

10. Grasselli G.; Greco M., Zanella A. [et al.]. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;e203539 [Published online July 15, 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539.
11. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивно терапии. Предикторы тяжелого течения/ Т.В. Клыпа [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, №2. – С.14-28.
12. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. [et al.]. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299–300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
13. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H. [et al.]. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol.* 2020;95(7):E156–E158. doi:10.1002/ajh.25822.
14. Временные методические рекомендации Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 4 от 27.03.2020. [Ministry of Health of the Russian Federation. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)», versiya 4 ot 27.03.2020. (In Russ)]. https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf.
15. Maves R.C., Downar J., Dichter J.R. [et al.]. Triage of Scarce Critical Care Resources in COVID-19 An Implementation Guide for Regional Allocation: An Expert Panel Report of the Task Force for Mass Critical Care and the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2020;158(1):212–25. doi:10.1016/j.chest.2020.03.063.
16. Gupta Sh., Hayek S.S., Wang W. [et al.]. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;e203596 [Published online July 15, 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596.
17. Liang W., Liang H., Ou L., Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1–9. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
18. Wang T., Tang Ch., Chen R. [et al.]. Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 Patients With Mechanical Ventilation: A Nationwide Study in China *Critical Care Medicine* 2020; 48 (9) e809-12 DOI: 10.1097/CCM.0000000000004473
19. Liang W., Liang H., Ou L. [et al.] Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

REFERENCES

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Interim guidance. Version 1.2, 13 March 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
2. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. [et al.]. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
3. Huang C., Wang Y., Li X. [et al.]. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Lutfarahmanov, I.I. Osobennosti techeniya ORDS pri tyazhelej pnevmonii, vyzvannoj novym koronavirusom COVID-19/ I.I. Lutfarahmanov [i dr.] //Med. Vestnik Bashkortostana. – 2020. – Т. 15, №3. – С.22-26. (In Russ.).
5. Yang X., Yu Y., Xu J. [et al.]. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
6. Phua J., Weng L., Ling L. [et al.]. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):506–17. doi:10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
7. Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M. [et al.]. ICU and Ventilator Mortality Among Critically Ill Adults With Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.* 2020;10.1097 [Epub ahead of print]. doi:10.1097/CCM.0000000000004457.
8. Zhou F., Yu T., Du R. [et al.]. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
9. Ruan Q., Yang K., Wang W. [et al.]. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46(5):846–8. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
10. Grasselli G.; Greco M., Zanella A. [et al.]. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;e203539 [Published online July 15, 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539.
11. Клыпа, Т.В. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивно терапии. Предикторы тяжелого течения/ Т.В. Клыпа [и др.] // Клиническая практика. – 2020. – Т.11, №2. – С.14-28. (In Russ.).
12. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M. [et al.]. COVID-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299–300. doi:10.1164/rccm.202003-0817LE.
13. Tan C.W., Low J.G.H., Wong W.H. [et al.]. Critically ill COVID-19 infected patients exhibit increased clot waveform analysis parameters consistent with hypercoagulability. *Am J Hematol.* 2020;95(7):E156–E158. doi:10.1002/ajh.25822.
14. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)», versiya 4 ot 27.03.2020. (In Russ.). https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/881/original/COVID19_recomend_v4.pdf.
15. Maves R.C., Downar J., Dichter J.R. [et al.]. Triage of Scarce Critical Care Resources in COVID-19 An Implementation Guide for Regional Allocation: An Expert Panel Report of the Task Force for Mass Critical Care and the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2020;158(1):212–25. doi:10.1016/j.chest.2020.03.063.
16. Gupta Sh., Hayek S.S., Wang W. [et al.]. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;e203596 [Published online July 15, 2020]. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3596.
17. Liang W., Liang H., Ou L., Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1–9. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
18. Wang T., Tang Ch., Chen R. [et al.]. Clinical Features of Coronavirus Disease 2019 Patients With Mechanical Ventilation: A Nationwide Study in China *Critical Care Medicine* 2020; 48 (9) e809-12 DOI: 10.1097/CCM.0000000000004473
19. Liang W., Liang H., Ou L. [et al.] Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19 *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616-006.6

© Коллектив авторов, 2020

О.Н. Липатов¹, К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев²,
А.А. Измайлов², Ш.И. Мусин², К.Т. Ахметгареева²

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Рак шейки матки остается одним из распространенных опухолевых заболеваний женщин. В России за 2018 год абсолютное число впервые в жизни установленного диагноза рак шейки матки составило 17766 случаев. Абсолютное число смертей в РФ составило 6404 случая, средний возраст пациенток составил 57,8 года. В Республике Башкортостан зарегистрировано 346 новых случаев данного заболевания, из них 117 случаев выявлены на III–IV стадиях заболевания. Приблизительно 75% инвазивных карцином шейки матки представляют собой плоскоклеточный рак. Для подавляющего большинства пациентов с рецидивирующим или метастатическим заболеванием химиотерапия представляет собой единственный вариант лечения. Однако успешное применение платиносодержащих схем связано с развитием нежелательных явлений, при которых угнетается росток миелопоэза. Частыми нежелательными явлениями являются анемия, тромбоцитопения, нейтропения. За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области иммунотерапии рака. Пембролизумаб является моноклональным антителом против мембранного белка PD-1, которое связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, тем самым высвобождая путем PD-1 опосредованное ингибирование иммунного ответа, включая противоопухолевый иммунный ответ.

Клинический случай. Пациентка с метастатическим раком шейки матки обратилась за специализированной помощью по поводу жалоб на боли внизу живота. В истории заболевания – пациентка перенесла диатермоконизацию шейки матки, химиолучевую терапию, эвисцерацию малого таза с формированием илеокондита по Брикеру. Перед началом терапии было проведено МРТ органов брюшной полости и малого таза. Выделен один таргетный очаг в правой запирательной ямке конгломерат лимфоузлов. Сумма измеримых очагов составила 38 мм. Определены PDL1-статус $\geq 1\%$ и положительный статус микросателлитной нестабильности (MSI). Пациентка получила 25 курсов anti-PD1/PDL1-терапии: пембролизумаб 200 мг каждые 21 день. По результатам МРТ-исследования органов малого таза – размер измеримого очага составил 15мм, достигнут частичный ответ по критериям RECIST/iRECIST.

Выводы. В данном клиническом случае применение Anti-PD1/PDL1-терапии позволило достичь частичной или полной ремиссии метастатического рака шейки матки. Улучшение результатов лечения при добавлении пембролизумаба в схему химиотерапии связано с уменьшением размера измеримого очага более чем на 30%, снижением количества нежелательных явлений, улучшением общего состояния пациентки.

Ключевые слова: рак шейки матки, PD-1, моноклональное антитело, иммунотерапия, пембролизумаб.

O.N. Lipatov, K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev,
A.A. Izmailov, Sh.I. Musin, K.T. Akhmetgareeva
**A CLINICAL CASE OF IMMUNOTHERAPY
OF METASTATIC CERVICAL CANCER**

Cervix cancer is the most common tumor disease in women. In Russia, the incidence of cervical cancer in 2018 was 17766 cases. In the Russian Federation, the death absolute numbers was 6,392 cases, with an average age of 57.8 years. In the Republic of Bashkortostan, 346 new cases of the disease were registered, including 117 cases of detection at stage III-IV of the disease. Approximately 75% of invasive cervical carcinomas are squamous cell carcinoma. Chemotherapy is the only one treatment option for the vast majority of patients with recurrent or metastatic disease. However, the successful use of platinum-containing regimens is associated with the development of adverse events; in particular, the sprout of myelopoiesis is inhibited. Frequent adverse effects are anemia, thrombocytopenia, neutropenia. For the last few years success has been achieved in cancer immunotherapy. Pembrolizumab is an anti-PD-1 monoclonal antibody that connects the PD-1 receptor and blocks interaction with PD-L1 and PD-L2, thereby releasing PD-1-mediated inhibition of the immune response, including an antitumor immune response.

Case presentation. A patient with metastatic cervical cancer turned for specialized help complaining of pain in the lower abdomen. In the history of the disease, the patient had diathermoconization of the cervix, chemoradiotherapy, evisceration of the pelvis with the formation of ileoconditis according to Bricker. Before starting therapy, MRI of the abdomen and pelvis was performed. One targeted lesion was isolated, in the right obturator fossa there was a conglomerate of lymph nodes. The sum of measurable foci was 38-mm. PDL1 status $\geq 1\%$, positive status of microsatellite instability (MSI) were determined. The patient received 25 courses of anti-PD1 / PDL1 therapy: pembrolizumab 200 mg every 21 days. According to the results of an MRI scan of the pelvic organs - the size of the measurable lesion is 15 mm; a partial response is achieved according to the RECIST / iRECIST criteria.

Conclusions. In this case anti-PD1 / PDL1 therapy for advanced and metastatic cervical cancer helped to achieve partial or complete remission of the disease. Improvement of treatment results with addition of pembrolizumab into the treatment scheme is connected with a decrease in the size of the measurable lesion by more than 30%, a decrease in the number of adverse events, and an improvement in the general condition of the patient.

Key words: cervical cancer, PD-1, monoclonal antibody, immunotherapy, pembrolizumab.

Рак шейки матки (РШМ) остается одним из распространенных опухолевых заболеваний женщин. Он составляет 9,8% всех неоплазий у женщин. Выживаемость с дан-

ным диагнозом зависит от стадии распространенности процесса, диагностики и правильного подхода к лечению. В России за 2018 год абсолютное число впервые в жизни установ-

ленного диагноза рак шейки матки составило 17766 случаев. Абсолютное число смертей в РФ составило 6404 случая, средний возраст больного составил 57,8 года. В Республике Башкортостан зарегистрировано 346 новых случаев данного заболевания, из них 117 случаев выявлены на III-IV стадиях [1].

Молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что заболеваемость раком шейки матки связана с эпителиальным трофическим и онкогенным вирусом папилломы человека (ВПЧ) [2].

Приблизительно 75% инвазивных карцином шейки матки представляют собой плоскоклеточный рак. Гистологически различают три степени дифференцировки плоскоклеточного рака [3]. Для подавляющего большинства пациенток с рецидивирующим или метастатическим заболеванием химиотерапия представляет собой единственный вариант лечения. Комбинация цисплатина и паклитаксела дает более высокую частоту ответа и улучшение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) по сравнению с цисплатином в монорежиме, но не улучшает общую выживаемость (ОВ) [4]. Однако применение платиносодержащих препаратов дает множество нежелательных явлений.

За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в области иммунотерапии рака, что положило начало новой эре исследований в области онкологии. Путем выявления Т-клеток, которые нацелены на онкопротеины ВПЧ рака шейки матки, а также размножение этих Т-клеток *ex vivo*, предпринимаются попытки разрушить опухоли шейки матки, которые ранее не подвергались иммуннологическому воздействию [5]. Устойчивая инфекция ВПЧ тесно связана с канцерогенезом рака шейки матки. Был проведен механистический анализ взаимосвязи между статусом ВПЧ и экспрессией PD-L1 в солидных опухолях, связанных с ВПЧ, в первую очередь при плоскоклеточном раке головы и шеи и раке шейки матки. В клетках, связанных с ВПЧ головы и шеи, наблюдалась экспрессия PD-L1 на клеточной мембране и активация мРНК IFN- γ . Этот результат указывает на то, что IFN- γ секретировался посредством первоначальной инфекции ВПЧ и впоследствии индуцировал экспрессию PD-L1, [6].

Связывание PD-L1 и PD-L2 с запрограммированным рецептором белка гибели клеток (PD-1) ингибирует пролиферацию Т-клеток и продукцию цитокинов. Цитокины, такие как интерферон (IFN) - γ , секретирующиеся опухолевыми антигенспецифическими Т-клетками,

индуцируют тканевую атипию и окружающие макрофаги для экспрессии PD-L1, тем самым подавляя элиминацию рака [7]. Считается, что такая патология присутствует при раке шейки матки, развивающемся в результате заражения ВПЧ, что указывает на то, что препараты, блокирующие этот путь PD-1 / PD-L1, будут эффективны [8]. Пембролизумаб является анти-PD1/PDL1-моноклональным препаратом, который связывается с рецептором PD-1 и блокирует его взаимодействие с PD-L1 и PD-L2, тем самым высвобождая опосредованное путем PD-1 ингибирование иммунного ответа, включая противоопухолевый иммунный ответ. В некоторых опухолях наблюдается повышенная регуляция лигандов PD-1, и передача сигналов по этому пути может способствовать ингибированию активного иммунного контроля за Т-клеточными опухолями [9]. Лечение анти-PD-1 связано с рядом неблагоприятных явлений: гипотиреоз, расстройства желудочно-кишечного тракта, общие симптомы, такие как усталость или миалгия, повышение уровня аминотрансферазы, респираторные расстройства и кожные расстройства [10].

Клинический случай

В сентябре 2016 года 36-летняя женщина обратилась в консультативную поликлинику РКОД с жалобами на боли внизу живота. При осмотре была выявлена экзофитная солидная опухоль с переходом на заднюю стенку влагалища. Цитологическое заключение – плоскоклеточный рак. Пациентке было выполнена диатермоконизация шейки матки с целью определения уровня инвазии и морфологической верификации. Патогистологическое заключение – плоскоклеточная умеренно дифференцированная карцинома G2. В заключении МРТ исследования органов малого таза: шейка матки расширена за счет наличия образования по задней стенке размерами 60×63×60 мм, интимно прилежащего к прямой кишке. Также отмечалась регионарная лимфаденопатия общего подвздошного узла 15×15 мм, наружных подвздошных узлов справа 13×9, слева 11×8. Первичный диагноз – рак шейки матки T2BN2M0 по FIGOIB. Пациентке была проведена дистанционная лучевая терапия СОД 46 Гр, внутриволостная лучевая терапия СОД 50 Гр, назначено введение цисплатина 40 мг/м² (50мг) еженедельно. Достигнут полный ответ. Ремиссия до октября 2017 года. В октябре 2017 года у женщины появились жалобы на мажущие выделения из половых путей и боль внизу живота. При КТ-исследовании брюшной полости и органов малого таза было обнаружено объемное образование шейки матки 69×73×81

неоднородной структуры с участками распада и инвазией в параректальную клетчатку, переднюю стенку прямой кишки, тело матки. Также визуализировалась регионарная лимфаденопатия внутренних подвздошных узлов. Произведена эвисцерация малого таза с формированием илеокондуита по Брикеру. Гистология – плоскоклеточный рак. В сентябре 2018 года пациентка вновь обращается в консультативную поликлинику РКОД с жалобами на усиление слабости и боль внизу живота. Заключение результата УЗИ органов малого таза – единственный гипоэхогенный лимфоузел в паховой области слева. ПЭТ/КТ от 28.12.2018 – мягкотканый метастатический конгломерат в тазовой брюшине справа размером 26×34×42 мм. Максимальный стандартизированный уровень захвата вещества (SUVmax) 8.5 (рис.1). Определен PDL1-статус $\geq 1\%$, положительный статус микросателлитной нестабильности (MSI). Было принято решение о дальнейшей тактике лечения. Была предложена anti-PD1/PDL1-терапия вместе с химиотерапией.

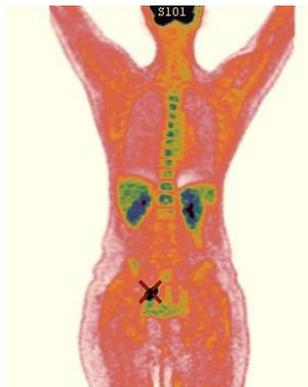


Рис. 1. ПЭТ/КТ-исследование 18.12.2018 – мягкотканый метастатический конгломерат в тазовой брюшине справа размером 26×34×42 мм. SUVmax 8.5

Результаты

Перед началом терапии было проведено МРТ органов брюшной полости и малого таза. Выделен таргетный очаг – в правой запирающей ямке конгломерат лимфоузлов. Сумма измеримых очагов составила 38 мм (рис. 2,3).

Пациентка получила 27 курсов терапии пембролизумабом по поводу метастатического рака шейки матки. Параллельно она получила 6 курсов химиотерапии в режиме паклитаксел 175 мг/м²+ карбоплатин АUC 5 1 раз в 21 день.

Контроль результатов лечения проводился при МРТ-исследовании органов брюшной полости и малого таза, КТ-исследованием органов грудная клетка каждые 8 недель от начала терапии. После 4-х введений пембролизумаба на плановом МРТ-исследовании отмечено уменьшение таргетного очага до 24мм (рис. 4).



Рис. 2. МРТ-снимок в сагиттальной проекции до начала лечения. Таргетный очаг – 38 мм



Рис. 3. МРТ-снимок во фронтальной проекции до начала лечения. Таргетный очаг – 38мм

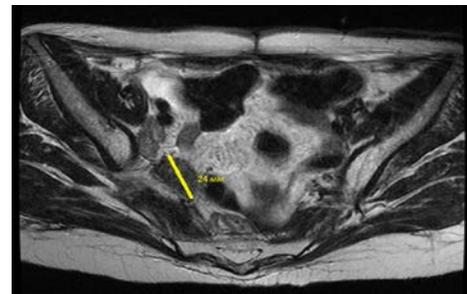


Рис. 4. МРТ-снимок в горизонтальной проекции. Частичный ответ после 4-х введений пембролизумаба. 8-я неделя лечения. Таргетный очаг – 24мм

Наилучшим результатом исследований является уменьшение таргетного очага. Сумма измеримого очага составила 15 мм, что является частичным ответом по критериям RECIST/iRECIST (рис. 5).

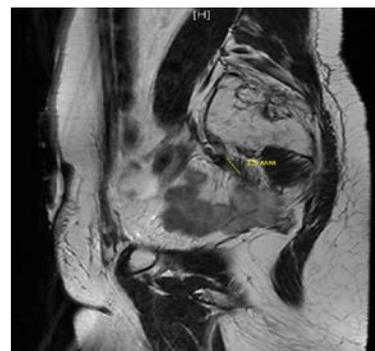


Рис. 5. МРТ-снимок в сагиттальной проекции. Частичный ответ, 54-я неделя лечения. Таргетный очаг – 15мм

Появление новых таргетных и нетаргетных очагов не отмечалось (рис. 6).

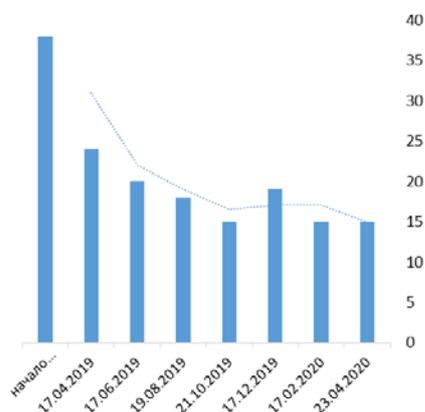


Рис. 6. Изменение размеров таргетного очага во время лечения

Во время проведения комбинированного лечения (пембролизумаб+ химиотерапия) сохранялся статус ECOG 2 балла: больная лечилась амбулаторно, способна к самообслуживанию, но не могла выполнять работу более 50% времени бодрствования проводила активно – в вертикальном положении (50-60% по шкале Карновского). После прекращения введения цитаостатиков статус ECOG составил 1 балл, т.е. больная неспособна выполнять тяжелую, но может выполнять легкую или сидячую работу (легкую домашнюю или канцелярскую работу, составляющую 70-80% по шкале Карновского).

На фоне проводимого лечения пациентка отмечала повышенную слабость и тошноту до gr.III. Получала соответствующую терапию нежелательных явлений дексаметазоном и ондансетроном. В клиническом анализе крови отмечалась анемия до gr.III, и тромбоцитопения gr.I. по этому поводу были выполнены

подкожные инъекции дарбопозина 500 мкг. В настоящее время анемия gr. I сохраняется, уровень гемоглобина корректируется ежедневным приемом железа (III) гидроксид полимальтозата 200 мг в сутки. Все нежелательные явления оценены по критериям CTC/AE (см. таблицу).

Таблица

Показатель	Наблюдаемые нежелательные явления				
	Gr.I	Gr.II	Gr.III	Gr.IV	Gr.V
Слабость			✓		
Тошнота			✓		
Рвота	✓				
Анемия			✓		
Тромбоцитопения	✓				
Повышение ALT	✓				
Повышение AST	✓				
Алопеция		✓			

В настоящее время пациентка получает только anti-PD1/PDL1-терапию.

Перед каждым введением препарата осуществлялся забор венозной крови на уровень ТТГ, Т3, Т4. Повышения профиля гормонов щитовидной железы не выявлено.

Продолжение терапии пембролизумабом планируется до прогрессии основного заболевания или появления непереносимой токсичности лечения.

Вывод

В данном клиническом случае применение Anti-PD1/PDL1-терапии позволило достичь регресса метастатического очага рака шейки матки и получить состояние ремиссии. Улучшение результатов лечения при добавлении пембролизумаба в схему химиотерапии связано с уменьшением размера измеримого очага более чем на 30%, снижением количества нежелательных явлений, улучшением общего состояния пациентки.

Сведения об авторах статьи:

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

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

Султанбаев Александр Валерьевич – к.м.н., заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1. E-mail: rkodrb@yandex.ru.

Измайлов Адель Альбертович – д.м.н., доцент, главный врач ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1.

Мусин Шамиль Исмагилович – врач-онколог ГАУЗ РКОД МЗ РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, 73/1.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)/ А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова.-М.:МНИОИ им.П.А.Герцена-филиал ФГБГ «НМИЦ радиологии», 2019. – 250с.
- The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescents and young women. / Moscicki AB [et al.] / J Pediatr. 1998; 132:277–284.
- Cancers of the Cervix, Vulva, and Vagina./AnujaJhingran [et al.] /Jr. N. GYNECOLOGICAL 2019; 1470-1474
- Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. / Moore DH [et al.] / J ClinOncol. 2004; 22:3113-3119.
- HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer / Hinrichs CS [et al.] / J Clin Oncol.2014;32:5s(suppl; abstr LBA3008).

6. PD-L1 (CD274) and PD-L2 (PDCD1LG2) promoter methylation is associated with HPV infection and transcriptional repression in head and neck squamous cell carcinomas. / Franzen A. [et al.] / *Oncotarget*. 2018; 9:641–650.doi: 10.18632/oncotarget.23080.
7. T Cell–Inflamed versus Non-T Cell–Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. / Jonathan A. [et al.] / *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6:990–1000.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Albert Einstein College of Medicine [et al.] Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017;543:378–384.
9. Matthew Stenger. Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer Progressing During or After Chemotherapy/ *The ASCO Post* / September 25, 2018
10. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma./ Hamid O [et al.] / *N Engl J Med*. 2013;369(2):134–144

REFERENCES

1. Kaprin A.D. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')/ A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova.-M.:MNIOI im.P.A.Gercena-filial FGGB «NMIC radiologii», 2019. – 250s.(In Russ.).
2. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescents and young women. / Mos-cicki AB [et al.] / *J Pediatr*. 1998; 132:277–284.
3. Cancers of the Cervix, Vulva, and Vagina./AnujaJhingran [et al.] / *Jr. H. GYNECOLOGICAL* 2019; 1470-1474
4. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. / Moore DH [et al.] / *J ClinOncol*. 2004; 22:3113-3119.
5. HPV-targeted tumor-infiltrating lymphocytes for cervical cancer /Hinrichs CS [et al.] / *J Clin Oncol*.2014;32:5s (suppl; abstr LBA3008).
6. PD-L1 (CD274) and PD-L2 (PDCD1LG2) promoter methylation is associated with HPV infection and transcriptional repression in head and neck squamous cell carcinomas. / Franzen A. [et al.] / *Oncotarget*. 2018; 9:641–650.doi: 10.18632/oncotarget.23080.
7. T Cell–Inflamed versus Non-T Cell–Inflamed Tumors: A Conceptual Framework for Cancer Immunotherapy Drug Development and Combination Therapy Selection. / Jonathan A. [et al.] / *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6:990–1000.
8. Cancer Genome Atlas Research Network. Albert Einstein College of Medicine [et al.] Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature*. 2017;543:378–384.
9. Matthew Stenger. Pembrolizumab for Advanced Cervical Cancer Progressing During or After Chemotherapy/ *The ASCO Post* / September 25, 2018
10. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma./ Hamid O [et al.] / *N Engl J Med*. 2013;369(2):134–144

УДК 615.035.1

© Коллектив авторов, 2020

Д.В. Пасынков^{1,3}, А.И. Морозов², О.О. Пасынкова³, А.Ю. Зуев^{3,4},
Л.Х. Мухаматгалеева¹, О.А. Павликова¹, С.Е. Кокорина⁵

ВОЗМОЖЕН ЛИ ОТВЕТ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ НА ИМАТИНИБ?

¹ГБУ «Республиканский онкологический диспансер»

Минздрава Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

²ГБУ «Медико-санитарная часть №1» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

³ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола

⁴ГБУ «Республиканская клиническая больница» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

⁵ГБУ «Поликлиника №4» Республики Марий Эл, г. Йошкар-Ола

Цель. Дать описание ответа нейроэндокринной опухоли (НЭО) на низкомолекулярный ингибитор тирозинкиназы иматиниб, который нашел свое применение в лечении хронического миелолейкоза и гастроинтестинальных стромальных опухолей благодаря его ингибирующему влиянию на тирозинкиназу BCR-ABL, на тирозинкиназы рецепторов КИТ и рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), однако он не зарегистрирован для использования при НЭО.

Материал и методы. Приводится описание клинического случая достигнутой стабилизации визуализирующихся в течение 33 месяцев при лучевых исследованиях очагов НЭО в печени на фоне приема иматиниба в дозе 400 мг в сутки с прогрессированием заболевания в течение 10 месяцев после отмены препарата, завершившейся летальным исходом, обусловленным сердечной недостаточностью.

Результаты. Нами обобщены опубликованные случаи лечения иматинибом пациентов с НЭО. По данным литературы у отдельных пациентов, как и в описанном нами случае, удается добиться аномально стойкой ремиссии и/или стабилизации заболевания.

Выводы. Представленные данные свидетельствуют о необходимости идентификации субтипов НЭО, чувствительных к иматинибу, поскольку такая тактика приведет не только к идентификации новых стратегий лечения, но и к выявлению групп пациентов, которые могут извлечь пользу от применения иматиниба.

Ключевые слова: иматиниб, нейроэндокринная опухоль, стабилизация.

D.V. Pasyнков, A.I. Morozov, O.O. Pasynkova, A.Yu. Zuev,
L.Kh. Mukhamatgaleeva, O.A. Pavlikova, S.E. Kokorina
**THE RESPONSE OF NEUROENDOCRINE TUMOR
TO IMATINIB THERAPY: IS IT POSSIBLE?**

Purpose. To describe the case of neuroendocrine tumors (NET) response to low molecular weight tyrosine kinase inhibitor imatinib. The latter is widely used for the treatment of chronic myelogenous leukemia as well as gastrointestinal stromal tumors. It inhibits tyrosine kinase BCR-ABL, tyrosine kinase KIT receptors and platelet-derived growth factor receptors (PDGFR), however it has never been approved for the treatment of NET.

Material and methods. We report the case of NET liver lesion stabilization according to the ultrasound follow-up during the whole imatinib (400 mg daily) therapy period lasting 33 months. 10 months after the imatinib discontinuation the patient developed disease progression that eventually led to the death caused by the congestive heart disease.

Results. We also discussed the literature data concerning the attempts to use imatinib for the treatment of NET. We found few reports of unexpectedly long remission and/or stabilization of NET in patients receiving imatinib.

Conclusion. The presented data show that it looks reasonable to identify the NET subtypes sensitive to imatinib. We believe that such approach is able to develop the new treatment strategies as well as to reveal the NET patient subgroups that can benefit from the imatinib therapy.

Key words: imatinib, neuroendocrine tumor, stabilization.

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, который в выраженной степени ингибирует активность тирозинкиназы BCR-ABL, а также тирозинкиназ некоторых рецепторов: KIT (фактора столбовых клеток SCF, кодированного протоонкогеном c-Kit), домена дискоидина (DDR1 и DDR2), рецептора, колониестимулирующего фактора (CSF-1R) и тромбоцитарный фактор роста альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β) [1].

Иматиниб также ингибирует активность тирозинкиназы BCR-ABL, которую продуцируют миелоидные клетки при хроническом миелолейкозе (ХМЛ). В клинических исследованиях иматиниб продемонстрировал высокую эффективность при ХМЛ и стал препаратом выбора для лечения данного заболевания [2]. PDGFR и c-kit играют важную роль в онкогенезе солидных опухолей [3]. Сольидные опухоли, экспрессирующие c-kit и/или PDGFR, также чувствительны к действию иматиниба. Это особенно справедливо для гастроинтестинальных стромальных опухолей, так как иматиниб является стандартом в терапии [4].

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) происходят из энтерохромаффинных клеток кишечника или бронхов. Они могут продуцировать биологически активные амины и пептиды, которые вызывают приливы жара, диарею, бронхиальную астму, карциноидную болезнь сердца. Большинство карциноидных опухолей (около 75%) локализуются в дистальной части подвздошной кишки, но часто встречается их многофокусный рост. В последнем случае 5-летняя выживаемость составляет приблизительно 38% [5]. Медиана выживаемости при дифференцированных НЭО с отдаленными метастазами составляет 33 месяца, при недифференцированных НЭО – только 5 месяцев [6]. Хотя использование аналогов соматостатина значительно уменьшает выраженность ассоциированной с НЭО симптоматики и летальность, ассоциированную с карциноидным синдромом, но до сих пор отсутствует лечение, направленное на замедление прогрессирования заболевания.

В настоящее время иматиниб не зарегистрирован для использования при НЭО, однако имеются редкие сообщения о том, что он может быть эффективен при данной патологии. Ниже приводится описание аналогичного наблюдения.

Описание клинического случая

Пациентка 70 лет (изначально – с гиперлейкоцитозом со сдвигом лейкоформулы до бластов, по миелограмме – с выраженной миелоидной пролиферацией и спленомегалией; экспрессия гена BCR-ABL > 50%) страдала хроническим миелолейкозом с 2014 года, когда ей был назначен иматиниб в дозе 400 мг/сутки. В процессе терапии гиперлейкоцитоз был купирован, общее количество нейтрофилов стабилизировалось на уровне $2,0 \times 10^9$ клеток/л, количество тромбоцитов – на уровне 100×10^9 клеток/л. Показатели красной крови были умеренно снижены (эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ клеток/л).

18.01.17 года пациентке было выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости на экспертном аппарате, в процессе которого были впервые визуализированы множественные (до 20) изоэхогенные очаги в обеих долях печени размером до 28 мм. Предыдущие УЗИ выполнялись на аппаратах менее высокого класса, поэтому очаговых изменений в печени не выявлено. В связи с подозрением на метастатическое поражение печени 02.02.17 года была выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости с двойным контрастированием, в результате проведения КТ в обеих долях печени были выявлены гиподенсивные очаги мягкотканой плотности размером до 29 мм (рис. 1).



Рис. 1. Репрезентативные аксиальные КТ-срезы от 02.02.17 года, на которых определяются множественные гиподенсивные очаги мягкотканой плотности в обеих долях печени (указано стрелками)

Поскольку при ХМЛ редко выявляется солидное поражение печени было заподозрено второе первичное злокачественное новообразование с метастатическим поражением печени, пациентке была рекомендована трепан-биопсия очага печени, однако пациентка отказалась от этого вмешательства. При КТ органов грудной и брюшной полостей, фиброгастроудоденоскопии и ирригоскопии патологических изменений, которые соответствовали бы опухолевому процессу, не было выявлено.

Терапия иматинибом была продолжена в той же дозе. Поскольку очаги в печени определялись при УЗИ, дальнейший их контроль осуществлялся этим же способом одним и тем же специалистом, динамики при этом не наблюдалось. Дополнительная противоопухолевая терапия также не назначалась. Проводилась сопутствующая гипотензивная терапия и терапия хронического гастрита. Другой лекарственной терапии пациентка не получала.

В августе 2019 года у пациентки отмечалось снижение абсолютного количества нейтрофилов до $0,9 \times 10^9$ клеток/л и количества тромбоцитов до 40×10^9 клеток/л, в связи с чем иматиниб был временно отменен. После восстановления показателей до приемлемого уровня была предпринята попытка возобновления терапии, завершившаяся, однако, рецидивом указанных изменений. В результате с 14.09.19 года иматиниб был полностью отменен. От дальнейшего противоопухолевого лечения пациентка отказалась. На момент отмены иматиниба у пациентки имела место стабилизация размеров очагов в печени (рис. 2).

При выполненном 24.01.20 года УЗИ органов брюшной полости отмечалось увеличение очагов в печени до 36 мм.

18.05.2020 года пациентка была в последний раз госпитализирована в терапевтическое отделение многопрофильного стационара. В приемном покое у пациентки были обнаружены аритмия, обусловленная частыми наджелудочковыми экстрасистолами с частотой сердечных сокращений до 100 ударов в

минуту, а также выраженные отеки всего тела. Пациентка жаловалась на сильную слабость, одышку в покое, снижение массы тела на 10 кг за последние 6 месяцев, отсутствие аппетита, частый жидкий стул (до 3-5 раз в день), приступы гипотензии, головокружения и жара, особенно после приема пищи. Из-за приступов ухудшения состояния пациентка стала отказываться от еды.

По данным УЗИ сердца фракция выброса по Симпсону составила 45%, отмечалось расширение правых отделов сердца и левого предсердия. На рентгенограмме органов грудной клетки отмечалось небольшое количество выпота в плевральных полостях, других отклонений от нормы выявлено не было.

По данным УЗИ органов брюшной полости и малого таза в печени были визуализированы множественные сливные очаговые образования метастатического характера размером до 78 мм, свободная жидкость в брюшной полости и малом тазу, а также утолщение эндометрия до 8 мм.

По данным лабораторных исследований было снижено количество эритроцитов до $2,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобина до 97 г/л повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 81,6 ЕД/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 45,6 ЕД/л, билирубина до 28,9 мкмоль/л, креатинина до 121,8 мкмоль/л, снижение общего белка до 57 г/л, в моче – протеинурия до 1,86 г/л, лейкоцитурия до 15 клеток в поле зрения.

Из стационара пациентка была выписана с рекомендациями соблюдать подобранную диуретическую терапию. На амбулаторном этапе после первичного хорошего ответа на диуретики сформировалась резистентность к терапии, и спустя 2 месяца после выписки пациентка погибла в результате сердечной недостаточности.

При аутопсии, выполненной 22.07.20 года, было выявлено массивное увеличение печени с наличием в ней множественных сливных белесовато-серых очагов размером до 87 мм. Признаков первичной опухоли найдено не было.

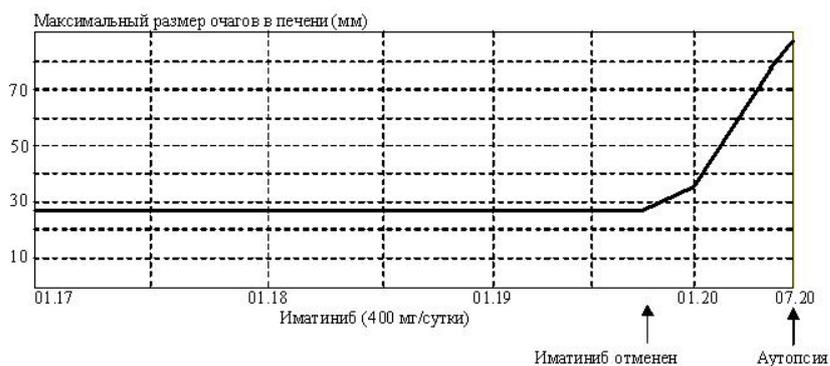
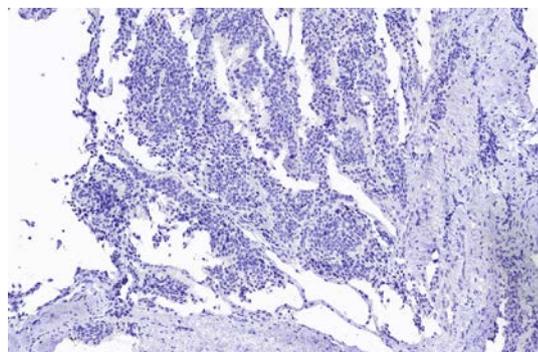
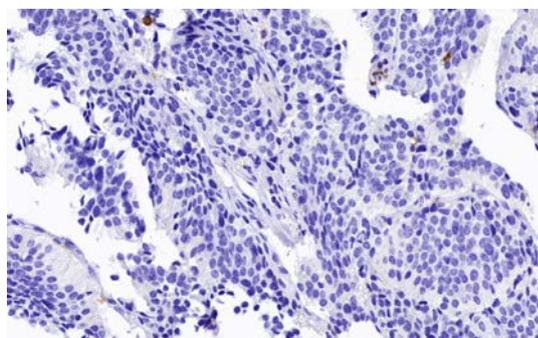


Рис. 2. Динамика размеров очагов в печени в зависимости от терапии иматинибом

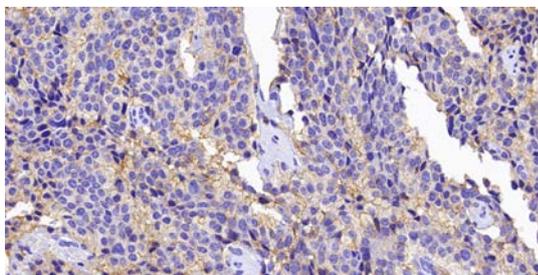
Заключение по результатам гистологического исследования опухолевых узлов печени: в препаратах из печени – фрагмент неоплазии альвеолярного строения, клетки которой позитивны на CD56 и негативны на CK7 и CD45 (OLA). Иммунофенотип и гистологическая картина НЭО G2 представлены на рис. 3.



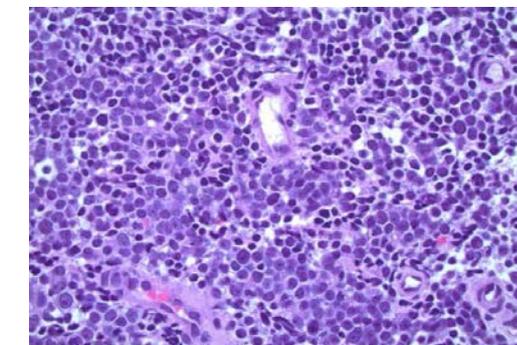
А



Б



В



Г

Рис. 3. Микропрепараты опухолевых узлов печени: А – негативная иммуногистохимическая реакция с антителами к CK7 (увел. $\times 200$); Б – негативная иммуногистохимическая реакция с антителами к CD45 (OLA; увел. $\times 200$); В – позитивная мембранная иммуногистохимическая реакция с антителами к CD56 (увел. $\times 200$); Г – круглоклеточная неоплазия альвеолярного строения. Окраска: гематоксилином и эозином (увел. $\times 400$)

Обсуждение

В исследованиях было показано, что опухолевые и стромальные клетки карциноида экспрессируют высокие уровни PDGFR [7]. Это может свидетельствовать о том, что PDGF участвует в стимуляции роста опухолевых клеток, а значит, ингибиторы PDGFR могут быть эффективны при данной патологии. Однако в исследовании при использовании иматиниба в дозах от 300 до 800 мг в сутки у 27 пациентов, страдавших карциноидными опухолями (из которых 21 человек получал октреотид) было отмечено только пограничное улучшение результатов [8]. Еще в одной серии случаев (всего 3 пациента) положительного действия иматиниба (в дозах 400-800 мг в сутки) не было выявлено (принимали ли эти пациенты октреотид, не указано) [9].

Хотя в целом при использовании иматиниба медиана выживаемости без прогрессирования была небольшой (24 недели), у одного пациента была достигнута устойчивая стабилизация заболевания, прослеженная на протяжении 22 месяцев и сохранявшаяся на период публикации статьи [8]. Также нами обнаружено описание случая полного стойкого ответа НЭО на иматиниб в дозе 400 мг в сутки на протяжении 12 месяцев у пациента 46 лет. У данного пациента метастатические очаги в печени разрешились в течение 2 месяцев от начала приема иматиниба [6].

Что касается наблюдаемого нами случая, то применение иматиниба в дозе 400 мг в сутки позволило добиться стабилизации, которая сохранялась на протяжении всего периода приема препарата (в сумме 33 месяца) (рис. 2). Непосредственной причиной смерти у нашей пациентки явилась сердечная недостаточность, наступившая через 10 месяцев после отмены препарата (рис. 2). Наиболее вероятной причиной сердечной недостаточности явилась карциноидная болезнь сердца (КБС), являющаяся одним из проявлений НЭО, обусловленных избыточной продукцией серотонина и других vasoактивных метаболитов, вызывающих фиброэластоз или утолщение эндокарда преимущественно правого желудочка и клапанов (что согласуется с данными УЗИ сердца пациентки). Известно, что КБС является одной из основных причин осложнений и смертности у пациентов с НЭО [10,11]. При этом каждая четвертая смерть от КБС происходит от сердечной недостаточности [12].

Заключение

Представленные данные свидетельствуют о необходимости детальной молекулярной характеристики НЭО с целью иденти-

фикации их субтипов, чувствительных к иматинибу. По нашему мнению, такая тактика приведет не только к идентификации новых стратегий лечения, но и к выявлению групп пациентов, которые могут извлечь пользу от применения иматиниба, не зарегистрированного в настоящее время для использования при данной патологии.

Сведения об авторах статьи:

Пасынков Дмитрий Валерьевич – к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики ГБУ «РОД РМЭ». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22. E-mail: passynkov@mail.ru.

Морозов Александр Иванович – врач-рентгенолог ГБУ «Медико-санитарная часть №1». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, 83Б. E-mail: almor1961@gmail.com.

Пасынкова Ольга Олеговна – к.м.н., доцент кафедры фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». Адрес: г. Йошкар-Ола, площадь Ленина, 1. E-mail: o.o.pasynkova@yandex.ru.

Зуев Артем Юрьевич – зав. патологоанатомическим отделением ГБУ «РОД РМЭ». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22. E-mail: temzu@yandex.ru.

Мухаматгалеева Луиза Хамбалевна – к.м.н., врач-онколог ГБУ «РОД РМЭ». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22. E-mail: luizamed@yandex.ru.

Павликова Ольга Аркадьевна – к.м.н., врач-онколог ГБУ «РОД РМЭ». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Осипенко, 22. E-mail: pavlikova.olga@mail.ru.

Кокорина Серафима Евгеньевна – врач-терапевт ГБУ Республики Марий Эл «Поликлиника №4 г. Йошкар-Олы». Адрес: г. Йошкар-Ола, ул. Прохорова, 18. E-mail: seramia@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. / C.D. Mol [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, №30. – P. 31655-31663. doi:10.1074/jbc.M403319200
2. Druker B.J. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myeloid leukaemia. / B.J. Druker // Expert Opinion in Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 4, №6. – P. 963–971.
3. Fletcher J.A. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins. / J.A.Fletcher // Semin Oncol. – 2004. – Vol. 31, №2. – Suppl. 6). – P. 4-11. doi:10.1053/j.seminoncol.2004.03.034.
4. Connolly B.L. Pharmacotherapy of gastrointestinal stromal tumours. / B.L. Connolly, M. von Mehren // Expert Opinions in Pharmacotherapy. – 2003. – №4. – P. 869–874.
5. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. / I.M. Modlin [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 934–959.
6. Successful imatinib therapy for neuroendocrine carcinoma with activating Kit mutation: a case study. / J. Perkins [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12, №6. – P. 847-852. doi:10.6004/jncn.2014.0079
7. Expression of platelet-derived growth factor beta-receptors on stromal tissue cells in human carcinoid tumors. / K. [et al.] // Cancer Research. – 1990. – Vol. 50. – P. 748–753.
8. Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. / J.C.Yao [et al.] // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, №1. – P. 234-240. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1618.
9. The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. / D.J. Gross [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2006. – Vol. 13, №2. – P. 535-540. doi:10.1677/erc.1.01124.
10. Factors associated with progression of carcinoid heart disease / J.E. Muller [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1005-1015.
11. Metastatic carcinoid to the conducting system-is it a rare or merely unrecognized manifestation of carcinoid cardiopathy? / B.M. Shehata, J.E. Thomas, I.Doudenko-Rufforny // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126. – P. 1538-1540.
12. Принципы диагностики и лечения карциноидной болезни сердца при нейроэндокринных опухолях / И.М. Шестопалова [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22, №3. – С. 21-26.

REFERENCES

1. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. / C.D. Mol [et al.] // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279, №30. – P. 31655-31663. doi:10.1074/jbc.M403319200
2. Druker B.J. Imatinib mesylate in the treatment of chronic myeloid leukaemia. / B.J. Druker // Expert Opinion in Pharmacotherapy. – 2003. – Vol. 4, №6. – P. 963–971.
3. Fletcher J.A. Role of KIT and platelet-derived growth factor receptors as oncoproteins. / J.A.Fletcher // Semin Oncol. – 2004. – Vol. 31, №2. – Suppl. 6). – P. 4-11. doi:10.1053/j.seminoncol.2004.03.034.
4. Connolly B.L. Pharmacotherapy of gastrointestinal stromal tumours. / B.L. Connolly, M. von Mehren // Expert Opinions in Pharmacotherapy. – 2003. – №4. – P. 869–874.
5. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. / I.M. Modlin [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 934–959.
6. Successful imatinib therapy for neuroendocrine carcinoma with activating Kit mutation: a case study. / J. Perkins [et al.] // J. Natl. Compr. Canc. Netw. – 2014. – Vol. 12, №6. – P. 847-852. doi:10.6004/jncn.2014.0079
7. Expression of platelet-derived growth factor beta-receptors on stromal tissue cells in human carcinoid tumors. / K. [et al.] // Cancer Research. – 1990. – Vol. 50. – P. 748–753.
8. Clinical and in vitro studies of imatinib in advanced carcinoid tumors. / J.C.Yao [et al.] // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, №1. – P. 234-240. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1618.
9. The role of imatinib mesylate (Glivec) for treatment of patients with malignant endocrine tumors positive for c-kit or PDGF-R. / D.J. Gross [et al.] // Endocr Relat Cancer. – 2006. – Vol. 13, №2. – P. 535-540. doi:10.1677/erc.1.01124.
10. Factors associated with progression of carcinoid heart disease / J.E. Muller [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1005-1015.
11. Metastatic carcinoid to the conducting system-is it a rare or merely unrecognized manifestation of carcinoid cardiopathy? / B.M. Shehata, J.E. Thomas, I.Doudenko-Rufforny // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002. – Vol. 126. – P. 1538-1540.
12. Basic guidelines for the diagnosis and treatment of carcinoid heart disease / I.M. Shestopalova [et al.] // J. of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. – 2011. – Vol. 22, №3. – P. 21-26 (In Russ.).

В.С. Пантелеев^{1,2}, А.В. Якушев², К.В. Каменев², Д.Р. Мушарапов¹, В.П. Соколов¹
ЭХИНОКОККОЗ ЛЁГКИХ: ДИАГНОСТИКА И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

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

Эхинококкоз – паразитарное заболевание циклического характера, поражающее жизненно важные органы – печень и лёгкие. Если диагностика, профилактика и хирургическое лечение эхинококкоза печени уже достаточно хорошо изучены и широко освещены, то эхинококкоз лёгких, как реже встречающееся заболевание, требует обобщения опыта работы торакальных хирургов для выбора наиболее оптимальных методов хирургического лечения. В статье представлен опыт диагностики и хирургического лечения больных эхинококкозом лёгких в условиях отделения торакальной хирургии ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа за период с 2010 по 2019 годы. В ходе исследования выявлено, что наиболее чувствительными методами исследования являются рентгенография и компьютерная томография лёгких. Наибольшее количество случаев поражения лёгких приходилось на нижнедолевую локализацию. Отмечена тенденция к уменьшению размеров паразитарных кист у пациентов на протяжении 10-летнего периода наблюдения. Изучены основные варианты оперативных вмешательств, применявшихся при эхинококкозе лёгкого. Проведенный анализ операций показал снижение роста лобэктомий и увеличение числа органосохраняющих операций. Рецидивы заболевания, выявленные в различные сроки (от 6 месяцев до 5 лет) после первичного хирургического вмешательства составляли около 8% случаев.

Ключевые слова: эхинококкоз лёгких, торакотомия, лобэктомия, идеальная эхинококкэктомия.

V.S. Panteleev, A.V. Yakushev, K.V. Kamenev, D.R. Musharapov, V.P. Sokolov
ECHINOCOCCOSIS OF LUNGS: DIAGNOSTICS AND SURGICAL TREATMENT

Echinococcosis is a cyclical parasitic disease that affects vital organs - the liver and lungs. Despite the fact that the diagnosis, prevention and surgical treatment of liver echinococcosis have already been well studied and widely covered, pulmonary echinococcosis, as a less common disease, requires generalization of the experience of thoracic surgeons to select the most optimal methods of surgical treatment. The article presents the experience of diagnostics and surgical treatment of patients with pulmonary echinococcosis in the department of thoracic surgery of the Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov, Ufa for the period from 2010 to 2019. The study revealed that the most sensitive research methods are radiography and computed tomography of the lungs. The greatest number of lesions occurred in the lower lobe localization. There was a tendency towards a decrease in the size of parasitic cysts in patients over a 10-year follow-up period. The main variants of surgical interventions used for pulmonary echinococcosis have been studied. The analysis of the operations showed a decrease in the growth of lobectomies and an increase in the number of organ-preserving operations. Relapses of the disease identified at various times (from 6 months to 5 years) after the primary surgery accounted for about 8% of cases.

Key words: pulmonary echinococcosis, thoracotomy, lobectomy, ideal echinococsectomy.

Эхинококкоз – это достаточно распространенное во всем мире эпидемиологическое паразитарное заболевание, приносящее огромный ущерб здоровью людей [1-5]. Республика Башкортостан занимает одно из первых мест по заболеваемости эхинококковой болезнью в России, являясь ее эндемическим очагом. Эхинококкоз может поражать любой орган и любую ткань, но наиболее часто печень и лёгкие. По имеющимся данным соотношение эхинококкоза печени к лёгким составляет пять к одному [6]. Эхинококкоз лёгких обычно имеет однокамерную (гидатидозную) форму, редко многокамерную, он может быть первичным и вторичным (метастатическим), развиваться в любом отделе лёгкого, но

преимущественно поражает нижние доли. При этом могут формироваться односторонние или двусторонние, одиночные или множественные эхинококковые кисты, имеющие мелкий (до 2 см), средний (2-4 см) или крупный (4-8 см и более) размеры.

Материал и методы

Нами проанализирован собственный опыт лечения больных, которым в условиях отделения торакальной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова г. Уфы с 2010 по 2019 годы производились оперативные вмешательства по поводу эхинококкоза лёгких. Всего за указанный период на лечении находились 75 пациентов, из которых 47 мужчин и 28 женщин от 18 до 70 лет (табл. 1).

Таблица 1

Пол	Распределение пациентов по возрасту и полу					Всего
	Возраст, лет					
	18-25	26-35	36-45	46-55	56-70	
Мужчины	8	15	15	7	2	47
Женщины	6	7	8	5	2	28
Итого...	14	22	23	12	4	75

На догоспитальном этапе с применением флюорографии обследованы 44 пациента, рентгенографии – 31 пациент, компьютерной

томографией грудной клетки – 12 пациентов. Все пациенты обследованы с целью дифференциальной диагностики, а также для уточ-

нения локализации и количества паразитарных кист. Чувствительность флюорографии составила 91%, рентгенографии – 96%, компьютерной томографии – 99%. Из 75 (100%) пациентов у 13 (17%) отмечались следующие симптомы заболевания: недомогание, повышенная утомляемость, боль в груди тупого характера, одышка, упорный кашель (сначала сухой, затем влажный, с прожилками крови), дисфагия. У остальных 62 (83%) больных заболевание протекало бессимптомно и выявлялось при проведении флюорографии и рентгенографии органов грудной клетки, компьютерной томографии (рис. 1 и 2).



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма грудной клетки – двустороннее поражение лёгких эхинококкозом

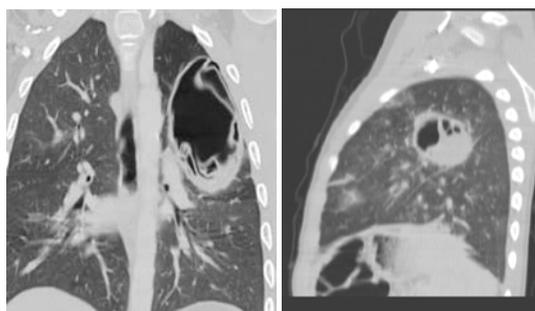


Рис. 2. Компьютерные томограммы грудной клетки – визуализируется эхинококковая киста верхней доли правого лёгкого

Локализация эхинококковых кист в лёгких, прилегающих областях и в сочетании с печенью представлена в табл. 2.

Таблица 2

Локализация эхинококковых кист		
Локализация		Количество абс. (%)
Левое лёгкое	Верхняя доля	13 (18)
	Нижняя доля	20 (27)
Правое лёгкое	Верхняя доля	10 (13)
	Нижняя доля	18 (24)
Двустороннее поражение		4 (5)
Лёгкое + средостение		1 (1)
Лёгкое + плевральная полость		5 (7)
Лёгкое + печень		4 (5)
Всего...		75 (100)

Как видно из таблицы наибольшее количество случаев поражения пришлось на нижние доли лёгких.

Результаты и обсуждение

Все 75 пациентов были подвергнуты хирургическому лечению (100% оперативная активность) с применением различных спосо-

бов оперативного пособия, причем 6 больных оперировались дважды в связи рецидивом заболевания, поэтому проведена 81 операция (табл. 3). При двухстороннем поражении оперативные вмешательства на лёгких производили с интервалом между операциями в 3-4 месяца, при этом оперировать начинали со стороны наибольшего размера эхинококковой кисты. В случаях сочетанного поражения лёгкого с печенью операции всегда начинали с вмешательства на лёгком и после 3-х месяцев оперировали на печени. Все операции производились из широкого торакотомного доступа (переднебоковая торакотомия) с выполнением лобэктомии, краевой резекции лёгкого, идеальной эхинококкэктомии.

Лобэктомия нами была выполнена в 22 случаях, показаниями для которой явились главным образом обширные вторичные воспалительные процессы вокруг эхинококковой кисты – 11; легочные кровотечения – 3; сочетания эхинококкоза с другими заболеваниями легких – 2; рецидив заболевания – 6 (рис. 3).

Краевая резекция лёгкого, наиболее частая выполняемая нами операция, была произведена у 36 больных. При выборе данного способа операции мы прежде всего обращали внимание на размер кисты и ее локализацию. Во всех случаях диаметр кист не превышал 4,0 см, т.е. они были мелкого или среднего размера и имели краевое расположение в легком.

Идеальная эхинококкэктомия производилась также у пациентов с мелкими и средними размерами кист, но в тех случаях, когда они находились в глубине лёгкого и не были связаны с бронхами значительного размера, что позволяло вылущивать кисту без ее вскрытия и повреждения бронха. Техника операции заключалась в том, что над кистой рассекалась ткань лёгкого с последующим повышением давления в наркозном аппарате для раздувания лёгкого и выдавливания при этом кисты. Данную операцию нам удалось выполнить у 17 пациентов.

Из 4-х случаев сочетания эхинококкоза лёгких с печенью в одном случае операция была выполнена одномоментно – нижняя лобэктомия справа с закрытой эхинококкэктомией правой доли печени. Сочетанная операция произведена в связи с тем, что эхинококковая киста лёгкого была интимно спаяна с диафрагмой, поврежденной при разделении спаек. Образовавшийся дефект в диафрагме позволил оперирующему хирургу одномоментно выполнить эхинококкэктомию печени с последующей пластикой диафрагмы.

Из 6 случаев в 5-ти эхинококковая киста в лёгком сочеталась с эхинококком плевральной полости и в одном случае со средостением. Основным этапом операции был дополнен удалением кист из указанных областей.

Из послеоперационных осложнений в 2-х случаях отмечался длительный пневмоторакс, который впоследствии был купирован. При этом потребовался дренаж в плевральной полости. У одного пациента возник гемоторакс значительного объема, потребовавший проведения реторакотомии с остановкой кровотечения.



Рис. 3. Макропрепарат удаленной доли лёгкого вместе с эхинококком

ях без каких-либо патогномичных симптомов, что отмечено в 62 (83%) случаях из 75, и только у 13 (17%) пациентов отмечались те или иные проявления заболевания. Локализация эхинококковых кист в лёгких была примерно равной с обеих сторон с преимущественным поражением нижних долей. Нами была отмечена тенденция к уменьшению размеров паразитарных кист у пациентов на протяжении 10-летнего периода наблюдения. Если впервые 2 года наблюдения всех кист до 70% были кисты крупного и среднего размеров, то в последние 2 года их количество не превышало 45%, что мы связываем с улучшением диагностики и, как следствие этого, с более ранним выявлением заболевания. Все проведенные оперативные вмешательства производились из широкого торакотомного доступа прежде всего для предотвращения возможного обсеменения плевральных полостей и средостений. Из числа оперативных пособий нами были применены лобэктомия, краевая резекция легкого и идеальная эхинококкэктомия. Анализ клинических случаев показал, что за весь период наблюдения отмечаются снижение роста лобэктомий и увеличение числа органосохраняющих краевых резекций лёгкого и идеальных эхинококкэктомий. Это объясняется тем, что эхинококковые кисты (как отмечено выше) были меньших размеров, а также были пересмотрены подходы к оперативному лечению для максимального сохранения легочной ткани. Всего было 6 (8%) случаев рецидива заболевания, выявленных в различные сроки (от 6 месяцев до 5 лет) после первичного хирургического вмешательства с последующим выполнением лобэктомии всем 6 пациентам.

Таблица 3
Виды и объем оперативных вмешательств при эхинококкозе лёгких

Операции		Количество абс. (%)
Лобэктомия	Верхняя	11 (14)
	Нижняя	17 (21)
Краевая резекция лёгкого		36 (44)
Идеальная эхинококкэктомия (вылушивание)		17 (21)
Всего...		81 (100)

Заключение

Анализ собственных данных показал, что мужчины болеют эхинококкозом лёгких в 1,6 раза чаще, чем женщины. Заболевание в основном выявлялось при флюорографическом и/или рентгенологическом исследовании

Сведения об авторах статьи:

Пантелеев Владимир Сергеевич – д.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, профессор кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132. E-mail: w.s.panteleev@mail.ru.

Якушев Александр Владимирович – зав. отделением торакальной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Каменев Константин Владимирович – врач-хирург отделения торакальной хирургии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова. Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

Мушарапов Денис Разихович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Соколов Владимир Петрович – к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

- Алмухамбетова, А.Р. Клинические аспекты эхинококкоза / А.Р. Алмухамбетова // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – Т. 39. – С. 4001-4005. URL: <http://e-concept.ru/2017/971127.htm> (дата обращения 24.10.2020).
- Диагностика и хирургическое лечение сочетанного эхинококкоза легких / А.З. Вафин [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т. 172, №5. – С. 21-25.
- Хирургическое лечение эхинококкоза легких / Ю.П. Шевченко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2016. – Т. 11, №3. – С. 14-22.
- Хирургическое лечение осложненного эхинококкоза легкого с прорывом в бронх / Р.А. Хасанов [и др.] // Современные проблемы науки и образования (электронный научный журнал). – 2017. – №4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26644> (дата обращения 24.10.2020).
- Эхинококкоз легких (описание клинического случая) / Р.Р. Ягфарова [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т. 3, Приложение №2. – С. 131-134.

6. Surgical treatment of liver echinococcosis and alveococcosis / V.S. Pantelev [et al.] // Le infezioni in medicina. – 2019. – Vol. 27, №4. – P. 422-428.

REFERENCES

1. Almukhambedova, A.R. Klinicheskie aspekty ekhinokokkoza (Clinical aspects of echinococcosis) / A.R. Almukhambedova // Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal «Kontsept». 2017;(39): 4001 – 4005. URL: <http://e-koncept.ru/2017/971127.htm> (date of access 24.10.2020). (In Russ).
2. Vafin A.Z., Dyadkov A.V., Aidemirov A.N. [et al.]. Diagnostics and surgery of combined lung echinococcosis. Grekov's bulletin of surgery. 2013;172(5): 21 – 25. (In Russ).
3. Shevchenko Yu.L., Nazirov F.G., Ablicov Ju.A. [et al.]. Surgical treatment of pulmonary hydatid cyst. Bulletin of Pirogov national medical & surgical center. 2016;11(3): 14 – 22. (In Russ).
4. Khasanov R.A., Matkasymov M.M., Toktakhunov U.T. [et al.]. Surgical treatment of the complicated echinococcosis of lungs with pierce to bronchus. Online Scientific Journal. Modern problems of science and education. Surgery. 2017;(4). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26644> (date of access 24.10.2020). (In Russ).
5. R.R. Yagfarova, O.N. Sigitova, S.R. Shangaraeva. [et al.]. Ekhinokokkoz legkikh (opisanie klinicheskogo sluchaya) (Echinococcosis of the lungs (description of a clinical case)). The bulletin of contemporary clinical medicine. 2010;3(attachment 2): 131 – 134. (In Russ).
6. V. Pantelev, M. Nartaylakov, A. Mustafin [et al.]. Surgical treatment of liver echinococcosis and alveococcosis. Le infezioni in medicina. 2019;27(4): 422 – 428 (In Eng).

УДК 616.34-007.43-089.85.

© И.Н. Юсупов, П.Г. Корнилаев, 2020

И.Н. Юсупов^{1,2}, П.Г. Корнилаев^{1,2}
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОГО
 И ОТКРЫТОГО ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
 ПАХОВОЙ ГРЫЖИ В КЛИНИКЕ БГМУ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель данного исследования: провести сравнительный анализ результатов лечения паховых грыж в Клинике БГМУ методом трансабдоминальной преперитонеальной эксплантационной паховой герниопластики (TAPP – transabdominal preperitoneal) и открытым способом по Лихтенштейну, основываясь на сопоставлении таких показателей, как: продолжительность оперативного вмешательства, виды применяемой анестезии, время пребывания пациента в стационаре и наличие послеоперационных осложнений.

Материал и методы. Проанализировано 266 случаев лечения паховой грыжи в плановом порядке. Всего за 2018 г. эксплантационная герниопластика по Лихтенштейну была проведена 187 пациентам. За 2018-2019 гг. TAPP была проведена 79 пациентам.

Результаты. Выявлены преимущества и недостатки данных методик.

Выводы. По результатам исследования можно сделать вывод о необходимости развития и применения лапароскопического метода герниопластики паховых грыж.

Ключевые слова: паховая грыжа, лапароскопическая хирургия, эксплантационная герниопластика, сравнительный анализ.

I.N. Yusupov, P.G. Kornilaev
**COMPARATIVE ANALYSIS OF LAPAROSCOPIC
 AND OPEN SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIA IN BSMU CLINIC**

The purpose of this investigation was to make a comparative analysis of the results of treatment of inguinal hernias in the BSMU Clinic by TAPP - transabdominal preperitoneal plastic and the open method by Liechtenstein, based on a comparison of indicators such as: duration of surgical intervention, types of anesthesia used, time spent in hospital and postoperative complications.

Material and methods. 266 not urgent cases of inguinal hernia treatment were analyzed. A total of 187 patients were treated with an explant hernioplasty of Liechtenstein during 2018. In 2018-2019 TAPP was performed on 79 patients.

Results: The advantages and disadvantages of these methods were identified.

Conclusion: Based on the results of the study, it can be concluded that it is necessary to develop and apply the laparoscopic method of inguinal hernioplasty at the BSMU Clinic.

Key words: inguinal hernia, laparoscopic surgery, explant hernioplasty, comparative analysis.

Паховая грыжа является распространенной патологией среди хирургических заболеваний, единственным методом ее лечения является хирургическое вмешательство. Целью данного исследования является сравнение различных методов хирургического лечения паховой грыжи, применяемых в Клинике БГМУ.

Для исследования были отобраны пациенты, которые оперированы в плановом порядке в 2018-2019 гг. по поводу неосложненной паховой грыжи методом трансабдоминальной преперитонеальной эксплантационной паховой герниопластики (TAPP – transabdominal preperitoneal) и открытым способом по Лихтенштейну за 2018 г., с после-

дующим наблюдением за ними. Все операции проводились врачами хирургического отделения Клиники БГМУ.

Было проанализировано 266 случаев лечения паховой грыжи, выполненного в плановом порядке. Всего за 2018 г. эксплантационная герниопластика по Лихтенштейну была проведена 187 пациентам. За 2018-2019 гг. ТАПП была проведена 79 пациентам.

Примерно 75% всех грыж брюшной стенки являются паховыми. Паховая грыжа встречается у мужчин гораздо чаще, чем у женщин. В настоящее время паховая герниопластика по Лихтенштейну является одной из наиболее часто выполняемых операций [3]. Но в последнее время операция ТАПП получает все большее распространение в мире и в частности в нашей стране [2].

Целью нашего исследования была сравнительная оценка каждого из указанных методов, основанная на сопоставлении таких показателей, как продолжительность оперативного вмешательства, виды применяемой анестезии, время пребывания пациента в стационаре и наличие послеоперационных осложнений.

Материал и методы

С мая 2017 г. в Клинике ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в лечении пациентов с паховыми грыжами начал активно применяться способ ТАПП. Техника операции заключается в том, что после рассечения брюшины выше пахового промежутка проводится диссекция тканей предбрюшинного пространства с выделением и мобилизацией элементов семенного канатика и грыжевого мешка. К лону и мягким тканям, закрывая имеющийся дефект и иные вероятные локации формирования грыж пахово-бедренной области, герниостеплером фиксируется сетчатый эндопротез. Завершающим этапом является перитонизация эндопротеза путем сшивания листков брюшины непрерывным интракорпоральным швом [4].

В 2018-2019 гг. данный способ применен в клинической практике у 79 пациентов с паховыми грыжами, у 6 (7,6%) женщин и у 73 (92,4%) мужчин в возрасте от 19 до 82 лет (средний возраст – 52,8±5,65 года). Во всех случаях применялся эндотрахеальный наркоз.

Из 79 человек с односторонними первичными паховыми грыжами оперированы 63 (79,7%) пациента, время операции составило от 35 до 95 минут, в среднем – 64,78±7,73 минуты, средний срок пребывания в стационаре – 4,6 койко-дня.

С двусторонней паховой грыжей оперировано 10 (12,7%) пациентов, операция длилась от 80 до 205 минут, в среднем – 118±47,3 минуты, а средний койко-день составил 4,7.

С рецидивной односторонней паховой грыжей оперировано 6 (7,6%) человек, при этом время операции занимало от 50 до 100 минут, в среднем – 76±15,15 минуты, средний койко-день составил 4,7.

Был проведен анализ данных по применяемой в клинике распространенной методике пластики паховой грыжи по Лихтенштейну за 2018 г. Данным способом в плановом порядке было оперировано 187 человек в возрасте от 21 года до 89 лет, средний возраст составил 60,1±3,68 года, из них 157 (84%) мужчин и 30 (16%) женщин.

В 12 (6,4%) случаях применялась местная анестезия, в 153 (81,8%) случаях – спинно-мозговая анестезия, в 20 (10,7%) случаях – эндотрахеальный наркоз, в 2 (1,1%) случаях – внутривенный наркоз.

С односторонней первичной паховой грыжей оперирован 171 (91,4%) пациент, время операции составило от 25 до 130 минут, в среднем – 56,39±5,25 минуты, средний койко-день составил 4,85. У одного пациента из данной категории на вторые сутки после операции развилась гематома в зоне доступа, по поводу чего больной в тот же день был оперирован – проведено вскрытие и эвакуация гематомы.

По поводу рецидивной паховой грыжи 15 (8%) человек оперированы, при этом время операции занимало от 35 до 115 минут, в среднем – 69±15,53 минуты, средний койко-день – 4,7. Двусторонняя пластика проведена одному пациенту, операция заняла 105 минут, госпитализация длилась 9 дней.

Результаты и обсуждение

Эндоскопический метод пластики (ТАПП) применяется в клинике реже открытого метода (79 пациентов за 2 года против 187 человек, прооперированных методом Лихтенштейна за 1 год). Это связано, во-первых, с освоением и наработкой опыта по этой методике, так как она требует дополнительного обучения и практики хирургов. Во-вторых, ее применение ограничено у пациентов, ранее перенесших полостные операции, а также тем, что она требует применения общей анестезии.

Надо заметить, что одномоментная пластика пахового канала с обеих сторон проводилась в основном ТАПП – методом – 10 случаев против одного случая двусторонней пластики по Лихтенштейну, что соответствует принятой в мире современной практике лече-

ния двусторонней паховой грыжи. Лапароскопическая пластика применялась большей частью у мужчин, а женщинам предпочтительнее открытая пластика пахового канала (рис. 1).

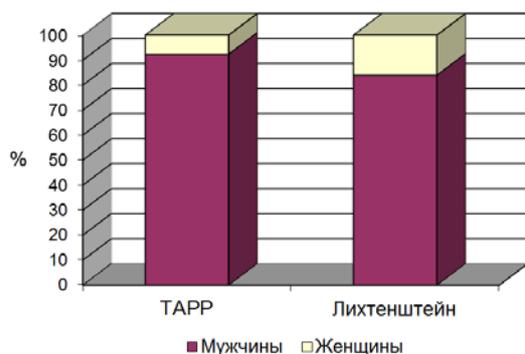


Рис. 1. Соотношение мужчин и женщин в 2-х исследуемых группах

Выбор открытой методики против TAPP у женщин объясняется отсутствием необходимости скрупулезного выделения грыжевого мешка от элементов семенного канатика, соответственно, при этом сокращается время операции, поэтому выбор падает именно на открытый метод в силу отсутствия необходимости общего наркоза. Вдобавок применяемый операционный доступ у женщин сравнительно меньше, чем у мужчин, и зачастую достаточно проведения местной анестезии, так как травматическое воздействие на анатомические структуры в ходе операции минимально, а также реабилитация пациенток после операции по Лихтенштейну проходит значительно быстрее, чем у мужчин.

Сроки пребывания пациента в стационаре с первичной односторонней паховой грыжей при применении TAPP – $4,60 \pm 0,31$ дня, при использовании методики Лихтенштейна – $4,85 \pm 0,21$ дня практически не отличались ($p > 0,5$) как видно на рис 2. Полноценная активизация больных после операции TAPP происходила уже на следующие сутки, а при открытой методике – на 2-3 сутки.

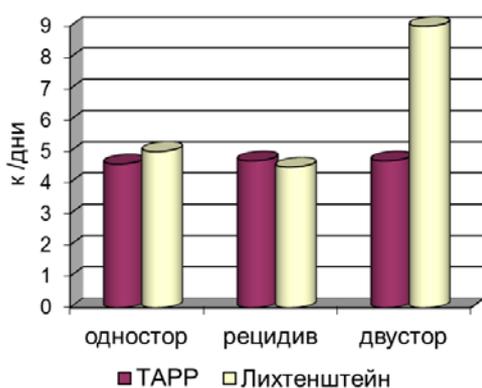


Рис. 2. Количество койко-дней у пациентов с односторонней рецидивной и двусторонней паховой грыжами

В послеоперационном периоде у одного пациента после пластики по Лихтенштейну возникло осложнение (гематома передней брюшной стенки), требующее повторного оперативного лечения.

Среднее время операции при этих двух методиках несколько отличалось: $64,78 \pm 7,73$ и $56,39 \pm 5,25$ минуты ($p < 0,01$) (рис. 3). По нескольким зарубежным источникам эта разница составляет в среднем 6,8 минуты [1].

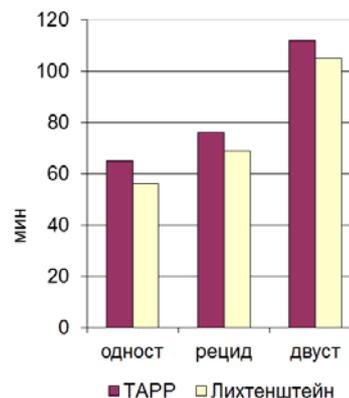


Рис. 3. Сравнение времени операций (в минутах) TAPP и по Лихтенштейну при односторонней рецидивной и двусторонней паховой грыже

Как видно из нашего исследования, преимуществами лапароскопического лечения паховой грыжи являются:

активизация пациентов на следующие сутки после операции (что объясняется меньшей травматичностью методики и, соответственно, развитием меньшей болевой реакции, что ведет к более быстрому восстановлению трудоспособности);

возможность одновременного выполнения паховой герниопластики с обеих сторон;

возможность интраоперационной ревизии брюшной полости с целью выявления сопутствующих заболеваний брюшной полости, в том числе выявления и лечения ранее не диагностированных, начинающихся грыж;

редкое возникновение или даже полное отсутствие гнойно-воспалительных послеоперационных раневых осложнений ввиду малоинвазивности данного метода;

и особенно важен косметический эффект данного метода.

Недостатками лапароскопического метода являются:

более длительное, хоть и не критическое время операции;

необходимость применения общей анестезии, что ограничивает ее применение у лиц с выраженной сердечной, легочной, цереброваскулярной недостаточностью;

ограничение применения метода у пациентов, ранее перенесших операции на

брюшной полости, ввиду возможного наличия спаечного процесса;

необходимость наличия специального дорогостоящего оборудования на операции: лапароскопическая стойка с инструментами, герниостеплер и др.;

необходим навык владения хирургов лапароскопической методикой.

Заключение

Следует заметить, что преимущества ТАРР перед открытой методикой значительны, а недостатки несут существенны, ограничение данного метода может быть временным, связанным с отсутствием необходимого оборудования и обученного медперсонала.

Сведения об авторах статьи:

Юсупов Ильдар Наилевич – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ildar_yus@mail.ru

Корнилав Павел Григорьевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Transabdominal Preperitoneal (TAPP) versus Lichtenstein operation for primary inguinal hernia repair – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Электронный ресурс] / Scheuermann [et al.] // BMC Surgery 17(1). 2017. 10.1186/s12893-017-0253-7. URL: <https://www.researchgate.net/publication/316862504/> (дата обращения: 15.11.2019).
2. Лапароскопическая герниопластика: технология будущего /О.Э.Луцевич [и др.] // Клини. и эксперимент. хир. журн. им. акад. Б.В. Петровского. – 2014. – №3. – С. 62-69.
3. The tension-free hernioplasty / Lichtenstein I. L. [et al.] // Am. J. Surg. 1989; 157(2): 188–193.
4. Редакционная статья Руководство Европейского общества герниологов по лечению паховых грыж у взрослых пациентов [Электронный ресурс] / М.П. Симонс [и др.] // Журнал Hernia (2009). – №13. – С. 343-403. Спрингер. М. URL: <http://new.pdfm.ru/35yuridicheskie/> (дата обращения: 12.11.2019).

REFERENCES

1. Transabdominal Preperitoneal (TAPP) versus Lichtenstein operation for primary inguinal hernia repair – A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Электронный ресурс] / Scheuermann [et al.] // BMC Surgery 17(1). 2017. 10.1186/s12893-017-0253-7. (In English). URL: <https://www.researchgate.net/publication/316862504/> (date of the application: 15.11.2019).
2. Lutsevich O.E. [et al.] (2014). Laparoscopic hernioplasty: The technology of future. Clinical and Experimental Surgery. 62-69. (In Russ).
3. The tension-free hernioplasty / Lichtenstein I. L. [et al.] // Am. J. Surg. 1989; 157(2): 188–193. (in English).
4. Simons, M.P. [et al.] European Hernia Society guidelines on the treatment of inguinal hernia in adult patients. Hernia 13, 343–403 (2009). (In English). <https://doi.org/10.1007/s10029-009-0529-7> (date of the application: 12.11.2019).

УДК 616.381-002-053:579

© Е.А. Складорова, В.С. Острая, 2020

Е.А. Складорова, В.С. Острая

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОГО СПЕКТРА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ У ДЕТЕЙ

БУЗ ВО «Областная детская клиническая больница №2 г. Воронежа», г. Воронеж

Целью работы было улучшить результаты лечения детей с распространенным перитонитом различного происхождения путем дифференцированного подхода к интенсивному лечению в связи с различиями патоморфоза возбудителей. В статье исследованы особенности развития и течения острого гнойного перфоративного перитонита аппендикулярного происхождения различной этиологии у детей, возможности эффективного лечения больных. Исследования проведены у 152 пациентов с данным заболеванием в возрасте от 2 до 15 лет. Для идентификации возбудителей использована компьютерная программа «Микроб-автомат» и «Микроб- 2», что позволило в ранние сроки послеоперационного периода откорректировать антибактериальную терапию и, таким образом, снизить материальные затраты стационара. Пациенты лечились в клинике детской хирургии г. Воронежа в период с 2017 по 2019 гг. Клиническое течение разлитого синегнойного перитонита оказалось более тяжелым и опасным, чем перитонита эшерихиозной, энтерококковой, энтеробактерной и другой этиологии. Установлена недостаточная эффективность традиционного комплексного лечения детей с перфоративным перитонитом синегнойной этиологии, что обусловлено резистентностью синегнойной флоры к традиционным антибактериальным препаратам. Больным синегнойным перфоративным перитонитом в дополнение к комплексному лечению эффективно применена разработанная дифференцированная противосинегнойная терапия, которая способствовала предотвращению развития у пациентов абдоминального синегнойного сепсиса и полному клиническому выздоровлению.

Ключевые слова: дети, детская хирургия, антибактериальная терапия, гнойный перитонит, распространенный перитонит, полиморфизм возбудителей.

E.A. Sklyarova, V.S. Ostraya

SOME FEATURES OF THE MICROBIAL SPECTRUM OF PATHOGENS IN COMMON PERITONITIS IN CHILDREN

The aim of the work was to improve the results of treatment of children with widespread peritonitis of various origin by means of a differentiated approach to intensive treatment in connection with the differences in the pathomorphosis of pathogens. The article investigates the features of the development and course of acute purulent perforated peritonitis of appendicular origin of various

etiology in children, the possibilities of effective treatment of patients. The studies were carried out in 152 patients with this disease aged from 2 to 15 years old. To identify the pathogens, the computer program «Microbe-automaton» and «Microbe-automaton-2» were used, which made it possible to correct antibacterial therapy in the early stages of the postoperative period and, thus, to reduce the material costs of the hospital. Patients have been treated at the Voronezh Pediatric Surgery Clinic since 2017 to 2019. The clinical course of diffuse pseudomonas aeruginosa was more severe and dangerous than in similar patients with peritonitis of escherichiosis, enterococcal, enterobacterial and other etiology. Insufficient efficiency of traditional complex treatment of children with perforated peritonitis of pseudomonas aeruginosa etiology was established, which is due to the resistance of pseudomonas aeruginosa flora to traditional antibacterial drugs. Patients with pseudomonas aeruginosa perforated peritonitis, in addition to complex treatment, effectively were given the developed differentiated antipseudomonal therapy. It contributed to the prevention of the development of abdominal pseudomonas aeruginosa sepsis in patients and a complete clinical recovery.

Key words: children, pediatric surgery, antibacterial therapy, purulent peritonitis, common peritonitis, pathogen polymorphism.

Традиционный способ лечения детей, больных разлитым гнойным перитонитом различного генеза в последние годы стал неэффективным, что было отмечено и дополнительно единичными, разрозненными и разноречивыми научными разработками авторов. Способов оптимизации лечения детей немного [14,16]. В число таких исследований входят выбор оперативного доступа (лапаротомного или лапароскопического), оптимизация способов санации брюшной полости пациентов с различными формами аппендикулярного перитонита, этапное лечение пациентов с распространенным перитонитом, интра- и послеоперационная профилактика развития спаечной болезни [1-3,11,12,22-24]. По мнению хирургов причиной низкой эффективности лечения перфоративного перитонита долгое время признавалась недостаточная санация брюшной полости [8]. Это привлекло внимание исследователей к вопросу оптимизации местной санации гнойного очага заболевания (80% исследований по данным статистики российского общества хирургов). Проведен анализ осложнений интраабдоминального сепсиса, в том числе эпидемиологии кандидемии при перфоративном разлитом гнойном перитоните [6,7]. В каждом случае интенсивное лечение детей с этой патологией должно быть хирургическим, комплексным, основанном на общих принципах лечения гнойно-септических заболеваний детей. Антибактериальная терапия детей с распространенным гнойным перфоративным перитонитом должна включать профилактику госпитальных хирургических инфекций [4,5,9,10,20,21]. В настоящее время в комплексном лечении пациентов с перитонитами необходимо рационально применять раннюю медикаментозную стимуляцию кишечника, баротерапию и нутритивную поддержку после восстановления почасового диуреза [18].

Несмотря на значительные успехи в диагностике перфоративных перитонитов у детей и развитие высокотехнологичных методик лечения с использованием лапароскопической техники, на современном этапе проблема остается актуальной. Применение антианти-

котерапии при периоперационной подготовке и назначение поливалентной длительной антибиотикотерапии в послеоперационном периоде диктует необходимость оптимизации лечения с учетом ранней идентификации возбудителей. В общей структуре гнойной инфекции при операциях на органах брюшной полости грамположительные микроорганизмы составляют одну треть. При внутрибрюшных абсцессах различной локализации установлено преобладание анаэробных микроорганизмов (бактероиды, фузобактерии, пептококки, клостридии) в ассоциации с аэробами [13,15].

В зарубежной литературе отмечено, что опасность гнойных осложнений острого деструктивного аппендицита у детей составляет ванкомицинрезистентный *Enterococcus faecalis*; β -лактамазная его активность при экстракишечной инфекции с доминированием патогенности энтерококков в микстинфекции вторичного перитонита, определяет особенную тяжесть воспалительной перитонеальной реакции. В последнее десятилетие опубликован ряд работ по исследованию клебсиеллезной и пневмококковой инфекций в абдоминальной хирургии, в том числе, инвазивной пневмококковой инфекции в Шотландии, β -лактамазной активности микстинфекций *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*, приведены глобальные различия клинических проявлений при *Klebsiella pneumoniae*, оценена роль данного микроорганизма в хирургической микстинфекции. В ряде работ приведены клинически значимые аспекты развития кандидоза у больных абдоминального хирургического профиля. Ряд работ посвящен кандидозному перитониту, опасности его развития и неблагоприятного клинического течения [17,19].

Рациональная антимикробная терапия позволяет снизить материальные затраты стационара и сократить длительность пребывания больного в больнице.

Цель – улучшить результаты лечения детей с распространенным перитонитом различного происхождения путем дифференцированного подхода к интенсивному лечению в связи с различиями патоморфоза возбудителей.

Материал и методы

Нами изучены 152 случая распространенного перитонита различного генеза у детей в возрасте от 2 до 15 лет с 2017 по 2019 гг. Идентификация возбудителей выполнена с использованием компьютерных программ «Микроб-автомат» и «Микроб-2» на обычных средах и средах контроля стерильности (СКС). Абсолютное большинство (86%) перитонитов было аппендикулярного генеза. В анализируемую группу также входили больные с перитонитами, вследствие автодорожной травмы с перфорацией кишечной трубки (5), пролежнями стенки кишки в результате проглатывания инородных тел (2), перфоративной язвой желудка (3), дивертикулитом Меккеля (3), а также ятрогенией (2 случая повреждения внутрибрюшного отдела прямой кишки после лапароскопической кистэктомии). Среди госпитализированных пациентов гендерное распределение было следующим: мальчики – 44,6%; девочки – 55,4%.

Вся статистическая обработка материала осуществлялась с использованием функциональных возможностей Excel, а также пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Цифровой материал обработан с использованием базовой статистики не только с расчетом средней величины и ошибки средней ($M \pm m$), но и среднеквадратичного отклонения (σ), характеризующего меру изменчивости средней арифметической величины. Для оценки достоверности различий средних значений внутри и между сравниваемыми выборками использовали критерий Стьюдента (t). При всех методах сравнения достоверными считались различия $P < 0,05$. Кроме того, в анализе статистического материала большого объема бактериологических исследований использованы законы: «Распределение многомерных величин», «Перестановки и сочетания (для числа M -элементов из n)», которые использовали для анализа результатов бактериологических исследований.

Результаты и обсуждение

У всех больных детей с перитонитом аппендикулярного происхождения и перитонитом,

вызванным перфорацией дивертикула Меккеля, разгерметизация кишечной трубки происходила от конца первых суток до 2-3 дней от начала заболевания. Тщательность собираемого анамнеза не подвергалась сомнению и требовала поиска причин ранней перфорации с учетом вирулентности возбудителя.

В 43% случаях оперативное вмешательство выполнено лапароскопически, а в 55% – открытым доступом (стандартным аппендикулярным или трансректальным). В 2-х случаях заболевания с внутрибрюшинным повреждением прямой кишки оперативное вмешательство закончилось наложением концевой сигмостомы с последующей успешной реконструкцией кишечника.

Распространенный гнойный перфоративный перитонит характеризовался скоплением в брюшной полости большого количества гноя с распространением в боковые каналы, малый таз, мезогастрий. Традиционная санация брюшной полости независимо от лапароскопического или открытого доступов сопровождалась дренированием ниппельными дренажами. В 10% случаев заболевания после тщательной санации оперативное вмешательство не требовало постановки дренажей и заканчивалось введением раствора «Мезогель» с целью профилактики формирования спаек.

После восстановления почасового диуреза всем пациентам с распространенным перитонитом проводились ранняя нутритивная поддержка, медикаментозная стимуляция кишечника и сеансы баротерапии. Детям старше 12 лет проводилась профилактика образования спаек посредством ректального введения свечей с лонгидазой.

Установлено, что в бактериологических посевах гнойного выпота из брюшной полости выявлен полиморфизм возбудителей, в числе которых были: *E. coli* (59), *Ps. aeruginosa* (36), *Enterobacter gergoviae* (14), *Enterobacter aerogenes* (6), *Enterococcus faecium* (6), *Citrobacter*, *Proteus*, *Serratia odorifera*, *Peptostreptococcus* (5), *Klebsiella* (4) (табл.1,2,3).

Таблица 1

Острые гнойные перфоративные перитониты аппендикулярного происхождения (n=59), имевшие возбудителем заболевания *Escherichia coli*

Возраст, лет	Мальчики	Девочки	Перитонит		
			местный	разлитой	тотальный
2-4 года	8	5	7	5	2
4-7	12	6	8	4	2
7-10	9	нет	8	3	2
10-15	11	8	10	5	3
Всего...	40(67,8%)	19(32,2%)	33(55,9%)	17(28,8%)	9(15,2%)

Таблица 2

Острый гнойный перфоративный перитонит аппендикулярного происхождения (n=36) синегнойной этиологии					
Возраст, лет	Мальчики	Девочки	Перитонит		
			местный	разлитой	тотальный
2-4 года	2	2	2	1	1
4-7	6	8	6	4	1
7-10	6	3	2	6	2
10-15	4	5	1	7	3
Всего...	18(50%)	18(50%)	11(30,5%)	18(50%)	7(19,4%)

Таблица 3

Формы перитонита аппендикулярного происхождения анаэробной этиологии
(Enterobacter gergoviae – 14, Enterobacter aerogenes – 6) у детей от 2-х до 15 лет

Возраст, лет	Мальчики	Девочки	Перитонит		
			местный	разлитой	тотальный
2-4 года	4	2	3	3	1
4-7	5	3	2	1	нет
7-10	2	1	2	2	нет
10-15	1	2	4	2	нет
Всего...	12(60%)	8(40%)	11(55%)	8(40%)	1(5%)

Особый интерес представляли выявленные ассоциации микроорганизмов: Ps. Aeruginosa+Candida albicans (5), St. epidermidis+Candida albicans, glabrata (11). Интересен тот факт, что во всех случаях ранней перфорации кишечника идентифицировалась синегнойная инфекция или ее ассоциации с другими микроорганизмами. С помощью компьютерной лабораторной диагностики, которая давала результат к концу вторых суток с момента выполненного оперативного вмешательства, проводилась коррекция антимикробной терапии с использованием антисинегнойных препаратов и назначением антифунгицидной терапии в дозе 3мг/кг веса ребенка.

Наиболее эффективными антибиотиками в клинической практике лечения являлись цефтазидим, цефоперазон сульбактам, гентамицин, амикацин.

Выводы. С помощью современной компьютерной бактериологической диагностики установлен значительный полиморфизм возбудителей, требующий ранней коррекции, проводимой антибактериальной терапией.

Перфорация кишечной трубки в большинстве случаев вызвана не только поздней диагностикой заболевания, но и обусловлена вирулентностью возбудителя.

Особую опасность в течении распространенного перитонита с угрозой реализации абдоминального сепсиса представляет синегнойная инфекция и ее ассоциации с грибковой.

Интенсивная терапия перитонита у детей независимо от причины с учетом идентифицированной микрофлоры значительно улучшила результаты лечения, сократила сроки пребывания больного на койке и материальные затраты.

Сведения об авторах статьи:

Склярва Елена Александровна – заведующий отделением гнойной хирургии БУЗ ВО ОДКБ №2 г. Воронежа. Адрес: 394024, г. Воронеж, ул. 45 Стрелковой дивизии, 64. E-mail: sklyarova-surgeon@mail.ru.

Острая Вера Сергеевна – врач-ординатор отделения гнойной хирургии БУЗ ВО ОДКБ №2 г. Воронежа. Адрес: 394024, г. Воронеж, ул. 45 Стрелковой дивизии, 64. E-mail: ostrye@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверин, В.И. Лечение аппендикулярного перитонита у детей на современном этапе /В.И. Аверин, А.И. Гринь, И.А. Севковский// Хирургия. Восточная Европа. –2015. – № 3 (15). – С. 88-92.
2. Аллаев М.Я., Абдувалиева Ч.М., Тоирова У.Т., Давронов А.К. Тактика комплексного лечения аппендикулярного перитонита у детей. Перитонит от а до я (всероссийская школа): матер. IX Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль: Изд-во: «Аверс-Плюс», 2016. – С. 79-80.
3. Баиров В.Г., Баиров А.Г., Александров С.В. [и др.]. Тактика при аппендикулярном перитоните у детей. Инновационные технологии в многопрофильном стационаре: сб. тезисов III Всерос. науч.-практ. конф., посвященной 110-летию Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. – Самара, 2018. – С. 6-7.
4. Вечеркин, В.А. Баранов. Дифференцированный подход к лапароскопическому лечению перитонитов у детей / В.А. Вечеркин, В.П. Высоцкая, С.Н. Гисак [и др.]// Молодежный инновационный вестник. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 15-17.
5. Вешкурцева, И.М. Терапия перитонитов у детей: фармако-экономический анализ / И.М. Вешкурцева, Г.Г. Межевич, В.П. Чевжик [и др.]// Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т. 17, № 3 (87). – С. 87-89.
6. Гисак, С.Н. Особенности синегнойного аппендикулярного перитонита у детей и оптимизация лечения больных / С.Н. Гисак, Е.А. Склярва, В.А. Вечеркин [и др.]// Детская хирургия. – 2017. – Т. 21, № 5. – С. 240-244.
7. Гисак, С.Н. Гнойный аппендикулярный перитонит синегнойной этиологии у детей и потребности оптимизации лечения больных / С.Н. Гисак, Е.А. Склярва, В.А. Вечеркин [и др.]// Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (60). – С. 38-41.
8. Гисак С.Н., Черных А.В., Птицын В.А., Склярва Е.А., Гаврилова М.В., Острая В.С. Острый гнойный перфоративный перитонит аппендикулярного происхождения синегнойной этиологии у детей и особенности его этиопатогенетического лечения// Успешные чтения: матер. науч.-практ. конф. врачей России с междунар. участием, посвященной 60-летию кафедры общей хирургии ТГМУ. – Тверь: ТГМУ, 2015. – С. 104-105.
9. Демиденко, Ю.Г. Результаты лечения детей с ограниченными перитонитами /Ю.Г. Демиденко, В.Ф. Рыбальченко// Хирургия. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (15). – С. 93-100.

10. Завьялкин, В.А. Комплексный подход к лечению распространенного перитонита у детей / В.А. Завьялкин, М.А. Барская. // Медицинский альманах. – 2019. – № 5-6 (61). – С. 53-57.
11. Катосова Л.К. Чувствительность к антибиотикам преобладающих микробных возбудителей аппендикулярного перитонита у детей / Л.К. Катосова, А.В. Лазарева, О.А. Пономаренко [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № S1. – С. 350.
12. Литвяков, М.А. Некоторые особенности чувствительности к антибактериальным препаратам при аппендиците, аппендикулярном перитоните у детей / М.А. Литвяков, В.И. Аверин, В.М. Семенов // Хирургия. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (15). – С. 82-87.
13. Магомедов, А.Д. Лечение перитонитов у детей / А.Д. Магомедов, М.М. Садькова, В.Т. Ашурбеков [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, № S1. – С. 53.
14. Магомедов, А.Д. Лечение перитонитов у детей / А.Д. Магомедов, М.М. Садькова, В.Т. Ашурбеков [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, № S1. – С. 53.
15. Рахматова, Р.А. Разлитой перитонит у детей: коррекция иммунологических нарушений. / Р.А. Рахматова, Д.Н. Эшов, Д.Б. Хомидов, Э.Р. Саидов // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. – 2015. – № 1-5-2 (188). – С. 86-89.
16. Румянцева Г.Н., Сергеечев С.П., Горшков А.Ю., Смирнова Е.И. Особенности разлитого гнойного перитонита у детей. Перитонит от а до я (всероссийская школа): матер. IX Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – 2016. – С. 373-375.
17. Склярлова, Е.А. Различия патогенов enterobacteriaceae в этиопатогенезе гнойного перфоративного аппендикулярного перитонита у детей / Е.А. Склярлова, С.Н. Гисак, В.А. Вечеркин [и др.] // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2016. – Т. 19, № 4. – С. 248-253.
18. Слепцов А.А., Саввина В.А., Варфоломеев А.Р., Николаев В.Н., Божедонов К.К., Петухов Э.И., Зуев А.Л., Эрдинеев Т.Э., Корякина А.Д. Дифференцированный подход в лечении перитонитов у детей. Экология и здоровье человека на Севере: сб. науч. тр. VI-го Конгресса с международным участием. – Киров: Изд-во «Международный центр научно-исследовательских проектов», 2016. – С. 524-526.
19. Слепцов, А.А. Периперитонит антибиотикопрофилактика и этиотропное антибактериальное лечение аппендикулярного перитонита у детей / А.А. Слепцов, В.А. Саввина, А.Р. Варфоломеев [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2017. – № 4 (60). – С. 17-18.
20. Тоирова У.Т., Аллаев М.Я., Мухитдинова М.К., Давронов А.К. Предоперационная подготовка аппендикулярного перитонита у детей младшего возраста. матер. IX Всерос. конф. общих хирургов с междунар. участием. – Ярославль: Изд-во «ЯГМУ» – 2016. – С. 447-450.
21. Чирский, В.С. Патологоанатомическая характеристика септического шока в условиях современной терапии / В.С. Чирский, Е.А. Андреева, А.К. Юзвинкевич, И.В. Гайворонский // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 69-76.
22. Шамсиев, А.М. Спектр микрофлоры при распространенном аппендикулярном перитоните у детей / А.М. Шамсиев, Ш.А. Юсупов, Ю.М. Ахмедов [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, № S1. – С. 94.
23. Шамсиев, А.М. Спектр микрофлоры при распространенном аппендикулярном перитоните у детей / А.М. Шамсиев, Ш.А. Юсупов, Ю.М. Ахмедов [и др.] // Детская хирургия. – 2020. – Т. 24, № S1. – С. 94.
24. Эшов, Д.Н. Продленная перидуральная анальгезия в послеоперационном периоде у детей с разлитым перитонитом / Д.Н. Эшов, А.Р. Кодиров, Э.Р. Саидов, И.К. Файзуллоев // Здравоохранение Таджикистана. – 2015. – № S1. – С. 162-164.

REFERENCES

1. Averin V.I., Grin A.I., Sevkovsky I.A. Treatment of appendicular peritonitis in children at the present stage. Surgery. Eastern Europe. 2015. No. 3 (15). S. 88-92. (In Russ.).
2. Allaev M.Ya., Abduvalieva Ch.M., Toirova U.T., Davronov A.K. Tactics of complex treatment of appendicular peritonitis in children. Peritonitis from a milking (All-Russian school): mater. IX All-Russia. conf. general surgeons with int. participation. 2016.S. 79-80. (In Russ.).
3. Bairov V.G., Bairov A.G., Aleksandrov S.V., Listratov S.M., Sigunov V.S., Kashin A.S., Kozlov V.P., Baranov A.A. Tactics for appendicular peritonitis in children. Innovative technologies in a multidisciplinary hospital: Sat. of theses of the III All-Russia. scientific-practical Conf., dedicated to the 110th anniversary of the Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavina. 2018.S. 6-7. (In Russ.).
4. Vecherkin V.A., Vysotskaya V.P., Gisak S.N., Korablev V.A., Koryashkin P.V., Kuznetsova V.O., Baranov D.A. Differentiated approach to laparoscopic treatment of peritonitis in children. Youth innovative bulletin. 2016.Vol. 5.No. 1.P. 15-17. (In Russ.).
5. Veshkurteva I.M., Mezhevich G.G., Chevzhik V.P., Zharkov A.N., Arabskaya E.A., Moskovets A.V. Therapy of peritonitis in children: pharmacoeconomic analysis. Medical science and education of the Urals. 2016.Vol. 17.No. 3 (87). S. 87-89. (In Russ.).
6. Gisak S.N., Sklyarova E.A., Vecherkin V.A., Chernykh A.V., Ptitsyn V.A., Neino N.D., Baranov D.A., Shestakov A.A., Gavrilova M.V., Minakov O.A., Koryashkin P.V. Features of Pseudomonas aeruginosa appendicular peritonitis in children and optimization of treatment of patients. Children's surgery. 2017.Vol. 21.No. 5.P. 240-244. (In Russ.).
7. Gisak S.N., Sklyarova E.A., Vecherkin V.A., Chernykh A.V., Ptitsyn V.A., Gurov A.A., Baranov D.A., Shestakov A.A., Gavrilova M.V., Koryashkin P.V. Purulent appendicular peritonitis of Pseudomonas aeruginosa in children and the need to optimize the treatment of patients. Yakut Medical Journal. 2017. No. 4 (60). S. 38-41. (In Russ.).
8. Gisak S.N., Chernykh A.V., Ptitsyn V.A., Sklyarova E.A., Gavrilova M.V., Ostraya V.S. Acute purulent perforated peritonitis of appendicular origin of Pseudomonas aeruginosa in children and features of its etiopathogenetic treatment. Uspenskie readings: mater. scientific-practical conf. doctors of Russia with international. participation dedicated to the 60th anniversary of the Department of General Surgery of TSMU. Tver, 2015.S. 104-105. (In Russ.).
9. Demidenko Yu.G., Rybalchenko V.F. Results of treatment of children with delimited peritonitis. Surgery. Eastern Europe. 2015. No. 3 (15). S. 93-100. (In Russ.).
10. Zavyalkin V.A., Barskaya M.A. An integrated approach to the treatment of common peritonitis in children. Medical almanac. 2019. No. 5-6 (61). S. 53-57. (In Russ.).
11. Katosova L.K., Lazareva A.V., Ponomarenko O.A., Karaseva O.V., Timofeeva A.V., Gorelik A.L. Antibiotic sensitivity of the predominant microbial causative agents of appendicular peritonitis in children. Questions of modern pediatrics. 2015. T. 14. No. S1. P. 350. (In Russ.).
12. Litvyakov M.A., Averin V.I., Semenov V.M. Some features of sensitivity to antibacterial drugs in appendicitis, appendicular peritonitis in children. Surgery. Eastern Europe. 2015. No. 3 (15). S. 82-87. (In Russ.).
13. Magomedov A.D., Sadykova M.M., Ashurbekov V.T., Khairbekov T.Kh., Nurmagomedov M.M., Ismailov M.I., Sultanakhmedova D.Sh. Treatment of peritonitis in children. Children's surgery. 2020. T. 24. No. S1. P. 53. (In Russ.).
14. Magomedov A.D., Sadykova M.M., Ashurbekov V.T., Khairbekov T.Kh., Nurmagomedov M.M., Ismailov M.I., Sultanakhmedova D.Sh. Treatment of peritonitis in children. Children's surgery. 2020. T. 24. No. S1. P. 53. (In Russ.).
15. Rakhmatova R.A., Eshov D.N., Khomidov D.B., Saidov E.R. Spilled peritonitis in children: correction of immunological disorders. Bulletin of the Tajik National University. Series of natural sciences. 2015. No. 1-5-2 (188). S. 86-89. (In Russ.).
16. Romyantseva G.N., Sergeevchev S.P., Gorshkov A.Yu., Smirnova E.I. Features of diffuse purulent peritonitis in children. Peritonitis from a milking (All-Russian school): mater. IX All-Russia. conf. general surgeons with int. participation. 2016.S. 373-375. (In Russ.).
17. Sklyarova E.A., Gisak S.N., Vecherkin V.A., Avdeev S.A., Baranov D.A., Shestakov A.A., Shchekina M.V., Bolysheva G.S. Differences pathogens enterobacteriaceae in the etiopathogenesis of purulent perforated appendicular peritonitis in children. Applied information aspects of medicine. 2016.Vol. 19.No. 4.P. 248-253. (In Russ.).
18. Sleptsov A.A., Savvina V.A., Varfolomeev A.R., Nikolaev V.N., Bozhedonov K.K., Petukhov E.I., Zuev A.L., Erdineev T.E., Koryakina A.D. Differentiated approach in the treatment of peritonitis in children. Ecology and human health in the North: collection of articles. scientific. tr. VI-th Congress with international participation. 2016.S. 524-526. (In Russ.).
19. Sleptsov A.A., Savvina V.A., Varfolomeev A.R., Nikolaev V.N., Petukhov E.I., Zuev A.L., Erdineev T.E. Perioperative antibiotic prophylaxis and etiotropic antibacterial treatment of appendicular peritonitis in children. Yakut Medical Journal. 2017. No. 4 (60). S. 17-18. (In Russ.).

20. Toirova U.T., Allaev M.Ya., Mukhitdinova M.K., Davronov A.K. Preoperative preparation of appendicular peritonitis in young children. mater. IX All-Russia. conf. general surgeons with int. participation. 2016.S. 447-450. (In Russ.).
21. Chirsky V.S., Andreeva E.A., Yuzvinkevich A.K., Gaivoronsky I.V. Pathological characteristics of septic shock in the context of modern therapy. Journal of Anatomy and Histopathology. 2020.Vol. 9.No. 1.P. 69-76. (In Russ.).
22. Shamsiev A.M., Yusupov Sh.A., Akhmedov Yu.M., Akhmedov I.Yu., Shamsiev Sh.Zh. The spectrum of microflora with widespread appendicular peritonitis in children. Children's surgery. 2020. T. 24. No. S1. P. 94. (In Russ.).
23. Shamsiev A.M., Yusupov Sh.A., Akhmedov Yu.M., Akhmedov I.Yu., Shamsiev Sh.Zh. The spectrum of microflora with widespread appendicular peritonitis in children. Children's surgery. 2020. T. 24. No. S1. P. 94. (In Russ.).
24. Eshov D.N., Kodirov A.R., Saidov E.R., Faizulloev I.K. Prolonged epidural analgesia in the postoperative period in children with diffuse peritonitis. Healthcare of Tajikistan. 2015. No. S1. S. 162-164. (In Russ.).

УДК 616.71

© Л.Ф. Зуева, Е.А. Безруков, 2020

Л.Ф. Зуева¹, Е.А. Безруков^{1,2}

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕТАФИЛАКТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ УРАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА, ОСНОВАННОГО НА ДАННЫХ ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

Современный метод медицинской визуализации – двухэнергетическая компьютерная томография (ДЭКТ) – позволяет идентифицировать состав камней почек еще до оперативного лечения, что особенно важно для оптимизации и персонализированного подхода к лечению нефролитиаза. Выявление уратных мочевых камней методом ДЭКТ дает возможность избежать оперативного вмешательства и назначить специфическую метафилактическую терапию, направленную на уменьшение плотности и размера конкремента. Рекомендации позволяют добиться ремиссии в формировании новых камней и подавлении роста уже имеющихся. Методом ДЭКТ были обследованы 120 человек, из которых у 15 был выявлен уратный тип камнеобразования. Этим пациентам была назначена персонализированная программа метафилактического лечения, что позволило отказаться от оперативного вмешательства. Коррекция метаболических нарушений, выявленных биохимическими анализами крови и мочи, препятствует образованию конкрементов в мочевых путях. Остальным 105 пациентам было проведено противорецидивное лечение. Спустя 3 года лишь у 12% вновь сформировались конкременты.

Ключевые слова: двухэнергетическая компьютерная томография, диагностика мочекаменной болезни, мочевые камни, химический состав мочевых камней, метафилактика.

L.F. Zueva, E.A. Bezrukov

RESULTS OF METAPHYLACTIC TREATMENT OF URATE NEPHROLITHIASIS BASED ON DECT DATA

An up-to-date method of medical imaging, such as dual-energy computed tomography (DECT), enables to identify the composition of kidney stones even before surgical treatment, which is especially important for optimizing and personalized approach to the treatment of nephrolithiasis. Detection of urate urinary stones by DECT makes it possible to avoid surgical intervention and to prescribe specific metaphylactic therapy aimed at reducing the density and size of the concretion. Special recommendations allow achieving remission in the formation of new stones and the suppression of the growth of existing ones. 120 people were examined by the DECT method, of which 15 were found to have urate type of stone formation. These patients were prescribed a personalized program of metaphylactic treatment. This allowed us to abandon the surgical intervention. Correction of metabolic disorders detected by biochemical blood and urine tests prevents the formation of concretions in the urinary tract. The remaining 105 patients underwent anti-relapse treatment, and after 3 years, only 12% of them developed concretions again.

Key words: dual-energy computed tomography, diagnosis of urolithiasis, urinary stones, chemical composition of urinary stones, metaphylaxis.

Уролитиаз является часто встречающейся урологической патологией с выраженными эндемичностью и рецидивированием. В мире отмечается неуклонный рост заболеваемости мочекаменной болезнью (МКБ) [5,8,10,12,13]. К эндемичным районам мочекаменной болезни относятся государства с жарким климатом. На евроазиатском континенте МКБ чаще всего встречается среди населения Казахстана, Средней Азии, Северного Кавказа, Поволжья, Урала и Крайнего Севера. В этих районах частота встречаемости

данного заболевания высока как среди взрослых, так и среди детей [1,2,6].

Современные методы диагностики и лечения дают возможность полностью избавить пациентов от камней в почках. Успех лечения во многом определяется не только правильно выбранной лечебной тактикой, но и проведением противорецидивных мероприятий [1,2,4-7].

Научно-практические исследования в области урологии последних лет больше фокусируются на диагностике и лечении МКБ, при этом мало изучая причины камнеобразо-

вания и вопросы профилактики нарушенного обмена веществ.

Компонентный состав мочевых камней имеет важнейшее значение в определении тактики лечения и последующей профилактики камнеобразования [1,6,7]. Установлены более сорока различных элементов, формирующих конкременты. Эти элементы систематизированы, классифицированы и подразделяются в зависимости от химического состава на органические и неорганические соединения. Уролиты редко представлены одним компонентом, как правило, это различные комбинации химических веществ.

Современные методы медицинской визуализации позволяют предположить не только компонентный состав, но и плотность конкремента. Однако выявленная плотность камня может быть неодинаковой и разнородной в зависимости от элементов, его образующих. Компьютерная томография брюшной полости является стандартным методом определения камней почек, поскольку она обладает высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с обычной рентгенограммой [3,8,9]. Однако ввиду того, что для различных элементов диапазон единиц HU слишком широк, мочевые камни могут попасть одновременно в несколько групп.

Среди инструментальных методов диагностики активно разрабатывается и внедряется технология двухэнергетической компьютерной томографии (ДЭКТ), которая расширяет границы медицинской визуализации за счет идентификации компонентов мочевых камней в реальном времени. Данный метод мало изучен, а литературные источники, освещающие его использование в урологической практике, противоречивы и малочисленны.

Цель исследования – оценка результатов метафилактического лечения, основанного на данных двухэнергетической компьютерной томографии.

Материал и методы

В исследование были включены 120 пациентов с рецидивным течением нефролитиаза, которым было проведено оперативное лечение в период с ноября 2016 по январь 2018 года. Всем пациентам накануне госпитализации определен химический состав методом ДЭКТ. Вне зависимости от компонентного состава мочевых камней всем пациентам была назначена специфическая медикаментозная профилактика рецидивов при наличии факторов риска.

Следует обратить внимание на то, что специфическая метафилактика на основании

ДЭКТ не может быть рекомендована пациентам, у которых по данным ДЭКТ выявлены Са-содержащие камни без вевеллита и струвитные камни. Это объясняется тем, что принципы противорецидивного лечения при этих формах нефролитиаза отличаются. Высокая плотность конкрементов повышает вероятность ошибочной идентификации методом ДЭКТ. Так, в первом случае в указанную группу могут попасть как дигидрат оксалата кальция и вевеллит (Са-оксалатный тип камнеобразования), так и фосфаты кальция. При этом для фосфатов и Са-оксалатов предусмотрены различные виды специфической терапии. Во втором случае достоверная идентификация струвитных камней при ДЭКТ не исключает возможности попадания в данную группу цистиновых камней; при этом как и в первом случае для цистиновых и струвитных камней имеются разные направления специфической метафилактики. [3,8,9].

При содержании мочевой кислоты в структуре конкремента чувствительность и специфичность метода ДЭКТ в идентификации этого компонента составляет 98% [8,9].

Двухэнергетическая компьютерная томография определяет объем персонализированной специфической терапии тем пациентам, у которых невозможно будет получить фрагменты камней после операции или в случае нежелания больного проводить подробное физико-химическое исследование полученных камней. При высокой чувствительности данного метода для идентификации мочевой кислоты становится не обязательным определение состава уролита общепризнанными лабораторными методиками.

При проведении исследования всем пациентам рекомендовали ограничение общего объема пищи и еды, богатой камнеобразующими веществами.

Для коррекции метаболических нарушений при мочекислотной форме мочекаменной болезни проводилась специальная медикаментозная терапия. Коррекция препаратами зависела от минерального состава камней и выявленных метаболических нарушений. С патогенетической целью в лечении МКБ использовали: антибактериальные препараты, ангиопротекторы, антиазотемические средства, антиагреганты, препараты растительного происхождения, спазмолитики.

У пациентов с камнями, в состав которых входила мочевая кислота, метафилактика проводилась прежде всего с ограничением приема пуринов. Для медикаментозного подщелачивания мочи больным рекомендовали прием алкализующих цитратных смесей,

растительных уросептиков. При гиперурикемии и гиперурикурии назначался аллопуринол.

Специфическая метафилактика была направлена на коррекцию pH мочи и снижение экскреции камнеобразующих веществ: при гиперкальциурии применялись тиазиды (гипотиазид 25-50 мг/сут) в комбинации с цитратными смесями (калия цитрат 9-12 г/сут), при гипوماгниирии назначались препараты магния в дозе 200-400 мг/сут, при кишечной форме гипероксалурии – препараты кальция в дозе 500 мг/сут. При гипоцитратурии и дистальном почечно-канальцевом ацидозе проводилась терапия цитратными смесями (Блемарен, Уролит).

В комплексной литолитической и литокинетической терапии использовались спазмолитики, антибиотики, антиагреганты и препараты растительного происхождения.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с помощью компьютерной программы IBM SPSS версия 22.0.

Описательная статистическая часть исследования представлена в виде абсолютных значений и относительных величин со стандартными ошибками (m), рассчитанными на 100 наблюдений.

Для описания количественных данных использовались средние арифметические (M) и стандартные отклонения (σ) в случае нормального распределения переменных. При подтверждении нормального распределения количественных переменных проверку статистической значимости различий проводили при помощи дисперсионного анализа при множественных сравнениях и критерия Стьюдента для независимых выборок при парных сравнениях.

Результаты и обсуждение

Всем пациентам был установлен состав уrolита в результате физико-химического анализа удаленного камня, а также комплекса биохимических анализов крови и суточной мочи. Согласно типу выявленного метаболического нарушения пациентам назначалась программа метафилактического лечения. Из 120 пациентов методом ДЭКТ уратные камни выявлены у 15 (12,5%) пациентов. У 8 были обнаружены множественные камни. Таким больным проводилась литолитическая цитратная терапия по стандартной схеме лечения согласно рекомендациям Российского общества урологов и Европейской ассоциации урологов.

Данным пациентам через 6 месяцев повторно была выполнена ДЭКТ для оценки эффективности литолитической терапии. При мониторинге эффективности проводимого лечения установлено, что у 7 пациентов (87,5%)

по данным ДЭКТ отмечен положительный эффект в результате литолитической терапии (рис. 1). 3 пациентам (37,5%) требовалась коррекция терапии. Из них у 2-х пациентов отмечалось отсутствие динамики размера уrolита, но при этом уменьшалась средняя плотность конкремента. У одного пациента отмечалась отрицательная динамика на фоне проводимого лечения, поскольку пациент не соблюдал всех рекомендаций и неправильно применял цитратные смеси. Спустя 6 месяцев у данного пациента отмечалось уменьшение средней плотности мочевого камня.

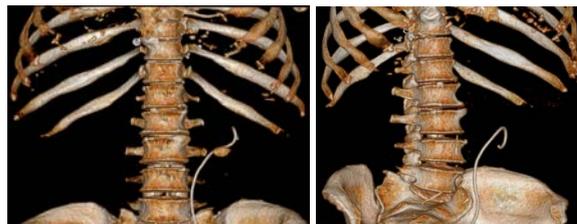


Рис. 1. Трехмерное восстановленное изображение камня в почке, уратный тип камнеобразования

Цитратный литолиз проводился в течение 6 месяцев. На промежуточных исследованиях отмечалось сначала снижение средней плотности, а затем и уменьшение размеров конкремента. Спустя 3 года у пациентов с уратным типом камнеобразования рецидивов формирования конкрементов не наблюдалось.

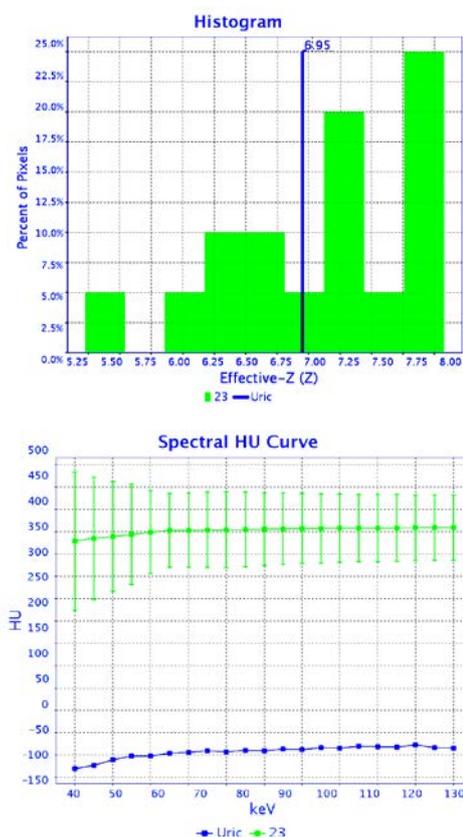


Рис. 2. Результат анализа компонентного состава камней по данным ДЭКТ

К основному комплексу диагностических методов была добавлена ДЭКТ и биохимические анализы крови суточной мочи.

По данным ДЭКТ: камень лоханки правой почки, состоящий из мочевой кислоты. Плотностью при 40 кВ = 293,4 НУ, при 70 кВ = 336,4 НУ, при 140 кВ = 348,5 НУ. ДЭО = 6,68, ДЭР = 55,1, Z eff = 6,9.

Пример картирования мочекишлого уrolита, представленный на виртуальной спектральной кривой и при z-z анализе уратный тип камнеобразования (см. рис. 2).

При контрольном исследовании через 3 года после оперативного вмешательства новые конкременты у данной группы пациентов не выявлены. Динамическое наблюдение позволяет контролировать биохимические показатели крови и мочи в референтных значениях.

В анализах мочи при динамическом наблюдении выявлено снижение лейкоцитурии с 33 до 11%. Снижение этого показателя наблюдалось уже с первого месяца ($p < 0,05$). Ингибиторный потенциал мочи в виде цитратурии и магниурии увеличился к шестому месяцу терапии более чем в три (с $1,4 \pm 0,9$ до $4,4 \pm 1,1$ ммоль/сут) и два раза (с $2,5 \pm 1,1$ до $5,6 \pm 1,3$ ммоль/сут) соответственно ($p < 0,05$).

По результатам биохимических показателей крови до лечения и через 6 и 12 месяцев после лечения были выявлены следующие изменения в группе больных с камнями, состоящих из мочевой кислоты, мочевая кислота сыворотки крови снизилась с 495 ± 160 до 368 ± 79 мкмоль/л ($p < 0,05$). У пациентов отмечалась положительная динамика: повышался уровень магния, снижался уровень креатинина сыворотки крови, показатели мочевины нормализовались ($p < 0,05$).

За весь период наблюдения ($n=120$) рецидив выявлен у 10 пациентов (8,3%), среди которых не было больных с уратным типом камнеобразования.

Выводы

Определение состава мочевых камней на догоспитальном этапе методом ДЭКТ позволяет оптимизировать и персонифицировать подход к лечению уrolитиаза.

Комплексное обследование пациента, направленное на определение типа камнеобразования, позволяет выбрать оптимальную тактику ведения (вне зависимости от состава уrolита) и эффективно противостоять формированию и росту новых камней в почках.

Сведения об авторах статьи:

Зуева Любовь Федоровна – ассистент кафедры урологии, андрологии и сексологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: karsargina0705@mail.ru.

Безруков Евгений Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, стр. 2. E-mail: eabezrukov@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности лечения рецидива уратного нефролитиаза / П.В. Глыбочко [и др.] // Терапия. – 2017. – № 4. – С. 93-101.
2. Кутлуев, М.М. Сроки рецидивирования после полного удаления конкрементов в разных отделах мочевой системы. Опыт пятилетнего наблюдения / М.М. Кутлуев, Р.И. Сафиуллин, К.С. Мочалов // Урология. – 2018. – № 1. – С. 20-24.
3. Двухэнергетическая компьютерная томография в диагностике мочекаменной болезни: новый метод определения химического состава мочевых камней / А.Г. Мартов [и др.] // Урология. – 2017. – № 3. – С. 98-103.
4. Руденко, В.И. Современные аспекты цитратного литолиза / В.И. Руденко, Л.М. Рапопорт, Г.М. Кузьмичева // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 24. – С. 10-15.
5. Саенко, В.С. Современный взгляд на механизмы образования мочевых камней и принципы общей метафилактики / В.С. Саенко, С.В. Песегов, С.В. Вовденко // Справочник поликлинического врача. – 2018. – № 1. – С. 33-38.
6. Тенденции в эпидемиологии и метафилактике мочекаменной болезни / Б.М. Султанов [и др.] // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2017. – Т. 17, № 7. – С. 161-163.
7. Уратный нефролитиаз - патогенез и возможности консервативного лечения / Е. А. Фролова [и др.] // Урология. – 2018 – №5 – С. 146-151.
8. Computed Tomography Radiation Exposure Among Referred Kidney Stone Patients: Results from the Registry for Stones of the Kidney and Ureter / D.T. Tzou [et al.] // Journal of Endourology. – 2019. – № 33(7). – P. 619-624. doi: 10.1089/end.2019.0091.
9. Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: A meta-analysis / X. Zheng [et al.] // European Journal of Radiology. – 2016. – Vol. 85, № 10. – P. 18431848.

REFERENCES

1. Glybochko P. V., Grigoryan V. A., Rudenko V. I. [et al.] Features of treatment of recurrence of urate nephrolithiasis. Therapiia. 2017; 4:93-101. (In Russ).
2. Kutluev M.M., Safiullin R.I., Mochalov K.S. The timing of recurrence after complete removal of calculi in different parts of the urinary system. Experience of five years of observation. Urologiia. 2018; 1: 20-24. (In Russ).
3. Martov A.G., Mazurenko D.A., Klimkova M.M. [et al.] Dual energy computed tomography in urolithiasis: a new method for determining the chemical composition of urinary stones. Urologiia. 2017; 3: 98-103. (In Russ).
4. Rudenko V.I., Rapoport L.M., Kuzmicheva G.M. Modern aspects of the citrate litholisi. Effektivnaya farmakoterapiya. 2017; 24: 10-15. (In Russ).
5. Saenko V.S., Pesegov S.V., Vovdenko S.V. A modern view of the mechanisms of urinary stone formation and the principles of general metaphylaxis of urolithiasis. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2018; 1: 33-38. (In Russ).
6. Sultanov B.M., Kolesnichenko I.V., Kurbanaliev R.M. [et al.] Trends in epidemiology and metaphylaxis of urolithiasis. Bulletin of the kyrgyz-russian slav university. 2017. 17 (7). 161-163. (In Russ).
7. Frolova E.A., Tsarichenko D.G., Saenko V.S. [et al.] Urate nephrolithiasis - pathogenesis and possibilities of conservative treatment. Urologiia. 2018; 5: 146-151. (In Russ).

8. Tzou D.T., Zetumer S., Usawachintachit M. [et al.] Computed Tomography Radiation Exposure Among Referred Kidney Stone Patients: Results from the Registry for Stones of the Kidney and Ureter. *Journal of Endourology*. 2019; 33(7): 619–624. (In english) doi: 10.1089/end.2019.0091.
9. Zheng X., Liu Y., Li M. [et al.] Dual-energy computed tomography for characterizing urinary calcified calculi and uric acid calculi: A meta-analysis. *European Journal of Radiology*. 2016; 85 (10): 1843–1848.

УДК 616.316.5-005

© А.М. Сулейманов, М.Б. Убайдуллаев, Г.М. Агайдарова, 2020

А.М. Сулейманов¹, М.Б. Убайдуллаев², Г.М. Агайдарова¹
**РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ПАРАФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ
 ОКОЛОУШНОЙ СЛЮННОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

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

По данным литературы опухоли околоушной слюнной железы среди других новообразований составляют 1,2%. Локализация в глоточном отделе околоушной слюнной железы составляет 5,4% (Пачес А.И. 1968г.). Достаточная редкая встречаемость парафарингеальной опухоли требует дифференцирования ее с невриномой и аневризмой сонной артерии данной локализации.

В статье приводится описание редкого случая парафарингеальной опухоли, выявленной у женщины в возрасте 56 лет. Опухолевидное образование в полости рта без существенных беспокойств росло в течение 7 лет. Появление новообразования большая связывает с перенесенным простудным заболеванием. Консультирована онкологом. Проведенное цитологическое исследование №1107 от 10.01.2020 г. позволило диагностировать смешанную опухоль глоточного отростка правой околоушной слюнной железы. На МРТ мягких тканей головы от 23.12.2019 г. в глоточной области справа гетерогенной структуры выявлено объемное образование с четкими бугристыми контурами размерами 33×35×57 мм. Образование расположено за ветвью нижней челюсти, спереди от общей сонной артерии, отчетливо не дифференцируется от правой яремной вены. Воздушный просвет ротоглотки компримирован.

Проведено УЗИ лимфатических узлов шеи от 19.12.2019 г. Заключение УЗИ: признаки реактивной шейной лимфаденопатии. В правой поднижнечелюстной и околоушной области – объемное гипозоногенное образование 66×59×68 (объем 127см³), неровное, четкое, неоднородное.

Ключевые слова: парафарингеальная опухоль, компьютерная томография, околоушная слюнная железа.

А.М. Suleimanov, M.B. Ubaidullaev, G.M. Agaidarova
**RARE CASE OF PARAPHARYNGIAL TUMOR
 OF THE PAROTID SALIVARY GLAND**

According to the literature tumours of the parotid salivary gland among other neoplasms make up 1.2%. Localization in the pharyngeal section of the parotid salivary gland is 5.4%. (Paches A.M. 1958). A sufficient rarity of a parapharyngeal tumor requires differentiation from neurofibroma, carotid artery aneurysm of this location.

The article describes a rare case of parapharyngeal tumor detected in a woman E. at the age of 56 years. A tumor formation in the mouth area grew without significant worries for 7 years. The patient associates the appearance of a neoplasm with a catarrhal disease. She was consulted by an oncologist. A cytological study number 1107 from 10.01.2020 made it possible to diagnose a mixed tumor of the pharyngeal process of the right parotid salivary gland. On MRI of the soft tissues of the head dated 23.12.2019, a volumetric formation with clear tuberous contours 33x35x57 mm in size was revealed in the pharyngeal region of the right heterogeneous structure. The formation lies behind the branch of the lower jaw, anterior to the common carotid artery, can not be clearly differentiated from the right jugular vein. The airway of the oropharynx is compressed.

Ultrasound of the lymph nodes of the neck from 19.12.2019 showed ultrasound signs of reactive cervical lymphadenopathy. In the right submandibular and parotid region, the volume hypoechoic formation of 66x59x68 (volume 127 cm³), uneven, clear, heterogeneous.

Key words: parapharyngeal tumor, computed tomography, parotid salivary gland.

Опухоли околоушной слюнной железы по данным литературы среди других новообразований составляют 1,2%. Локализация в глоточном отделе околоушной слюнной железы по данным А.И. Пачеса (1968 г.) составляет 5,4% [1].

Приведенный вниманию читателей редкий случай парафарингеальной опухоли интересен необычной локализацией, при которой требуется дифференцирование с невриномой и аневризмой сонной артерии [1,2].

Описание клинического случая

Пациентка Е. 56 лет (медицинская карта №2013588) госпитализирована 2 марта 2020 г.

в отделение челюстно-лицевой хирургии Городской клинической больницы № 21 г. Уфы.

Жалобы пациентки на наличие опухоли в полости рта. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные, АД – 120/80 мм рт. ст., ЧСС – 72 уд/мин.

Местный статус: лицо симметричное. В полости рта: слизистая оболочка физиологической окраски, на боковой стенке глотки определяется обширная опухоль плотной консистенции, видимые размеры 5,0×4,0 см. (рис 1,2). Пальпация безболезненная. Поверхность

опухоль бугристая, язычок мягкого нёба смещен влево. Регионарные лимфоузлы не увеличены. Дыхание свободное, глотание безболезненное. При пальпации правой поднижнечелюстной области определяется нижний край новообразования. Цвет кожи над ним не изменен. Опухоль подвижна. Со слов пациентки опухолевидное образование в полости рта без существенных беспокойств росло в течение 7 лет. Появление новообразования больная связывает с перенесенным простудным заболеванием. Консультация онколога: онкопатология не выявлена. Проведенное цитологическое исследование №1107 от 10.01.2020 г. позволило диагностировать смешанную опухоль глоточного отростка правой околоушной слюнной железы.



Рис. 1. Парафарингеальная опухоль справа, определяется смещение язычка мягкого нёба влево



Рис. 2. Опухоль занимает окологлоточное пространство справа

На МРТ мягких тканей головы (рис. 3) от 23.12.2019 г. в глоточной области справа гетерогенной структуры выявлено объемное образование с четкими бугристыми контурами размерами $33 \times 35 \times 57$ мм, лежащее под ветвью нижней челюсти, впереди от общей сонной артерии. Образование отчетливо не дифференцируется от правой яремной вены. Воздушный просвет ротоглотки компримирован.

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи от 19.12.2019 г. Заключение: признаки реактивной шейной лимфаденопатии. В правой поднижнечелюстной и околоушной области – объемное гипозоногенное образование $66 \times 59 \times 68$ (объем 127 см^3), неровное, четкое, неоднородное.



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография. Определяется опухолевидное образование окологлоточного пространства, достигающее структуры основания черепа

В предоперационном периоде проведены исследования:

Общий анализ крови от 25.02.2020 г.: эритроциты – $4,71 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв – 135 г/л, тромбоциты – $256 \times 10^9/\text{л}$; лейкоциты – $5,2 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 15 мм/ч; лейкоформула: сегментоядерные – 32, лимфоциты – 48, моноциты – 20.

Биохимический анализ крови от 25.02.2020 г.: общий белок – 74 г/л; билирубин общий – 30,88 мкмоль/л; холестерин – 8,4 ммоль/л; креатинин – 62,9 мкмоль/л.

Анализ мочи от 25.02.2020 г.: уд. вес 1020, реакция кислая.

Электрокардиограмма от 27.02.2020 г.: синусовый ритм, электрическая ось сердца не отклонена, нарушение процессов реполяризации по нижней стенке.

3 марта 2020 г. под эндотрахеальным наркозом произведена операция – удаление парафарингеальной опухоли двумя доступами: внутриротовым и наружным поднижнечелюстным. Наложены капроновые швы на рану.

Макропрепарат представляет собой опухолевое образование солидной структуры с гладкой бугристой поверхностью размером приблизительно 6×7 см (рис 4, 5).



Рис. 4. Макропрепарат – удаленная опухоль окологлоточного пространства



Рис. 5. Макропрепарат на разрезе

Гистологическое исследование удаленного новообразования после хирургической операции №11316-22 от 10.03.2020 г. – плеоморфная аденома слюнной железы.

В послеоперационном периоде заживление раны без особенностей. Швы сняты на седьмой день. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Сведения об авторах статьи:

Сулейманов Азат Мудасирович – к.м.н., заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ№ 21 г. Уфы. Адрес: 450071, г. Уфа, проезд Лесной, 3. E-mail: Suleimanov_azat@mail.ru.

Убайдуллаев Мухаммадхон Бурханович – д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctorumb@yandex.ru.

Агайдарова Гульмира Мукамбеткалеевна – челюстно-лицевой хирург ГБУЗ РБ ГКБ№ 21 г. Уфы. Адрес: 450071, г. Уфа, проезд Лесной, 3. E-mail: gulmir.ag@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес, А.И. Лечение опухолей околоушной слюнной железы / А.И. Пачес. – М.: Медицина, 1968. – 208 с.
2. Ластовка А.С. Опухоли слюнных желез: учебно-методическое пособие/А.С. Ластовка, И.В.Дударева. – Минск: БГМУ, 2017. – 35 с.

REFERENCES

1. Paches, A.I. Lechenie opukholej okoloushnoy slyunnoj zhelezy / A.I. Paches.- Moskva: Medicina, 1968.- 208s.(In Russ.).
2. Lastovka, A.S. Opukholi slyunnyh zhelez: uchebno-metodicheskoe posobie/A.S. Lastovka, I.V.Dudareva.- Minsk: BGMU, 2017.-35s.(In Russ.).

УДК 617.713-089.843

© Э.Л. Усубов, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова, 2020

Э.Л. Усубов, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова ЗАДНЯЯ ПОСЛОЙНАЯ КЕРАТОПЛАСТИКА ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ СКВОЗНОГО РОГОВИЧНОГО ТРАНСПЛАНТАТА ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа

Цель. Оценить клинко-функциональные результаты эндотелиальной кератопластики при эндотелиальной недостаточности сквозного роговичного трансплантата.

Материал и методы. За 2019 г. в УфНИИ глазных болезней было выполнено 6 фемтолазер-ассистированных задних послойных кератопластик с инвертированным формированием ультратонкого трансплантата пациентам со вторичной эндотелиальной недостаточностью сквозного роговичного трансплантата. Срок наблюдения составил 6 месяцев.

Результаты. Во всех случаях частота приживляемости трансплантата составила 100%, он оставался прозрачным, граница между трансплантатами равномерна. Задняя послойная кератопластика в сроки 3 недели, 3 месяца и 6 месяцев после хирургии демонстрирует высокую остроту зрения, низкие показатели индуцированного послеоперационного астигматизма, а также низкую потерю эндотелиальных клеток.

Вывод. Задняя послойная кератопластика является щадящим методом лечения эндотелиальной недостаточности сквозного трансплантата, имеет хорошие клинко-функциональные результаты. Однако для оценки приживляемости и отдаленных результатов необходимо продолжить наблюдение.

Ключевые слова: задняя послойная кератопластика, эндотелиальная недостаточность, сквозной роговичный трансплантат.

E.L. Usubov, E.M. Rakhimova, Ya.A. Rusakova POSTERIOR LAMELLAR KERATOPLASTY FOR A PENETRATING CORNEAL GRAFT ENDOTHELIAL FAILURE

Purpose. To evaluate the clinical and functional results of endothelial keratoplasty in endothelial insufficiency of a penetrating corneal graft.

Material and methods. In 2019 6 femtolaser-assisted posterior lamellar keratoplasty with inverted formation of an ultrathin graft were performed in patients with secondary endothelial insufficiency of a penetrating corneal graft in Ufa Eye Research Institute. The observation period was 6 months.

Results. In all cases, the graft acceptance was 100%. The graft remained clear, the border between grafts didn't vary. Posterior lamellar keratoplasty 3 weeks, 3 months and 6 months after surgery demonstrates a high visual acuity, low rates of induced postoperative astigmatism, as well as a lower loss of endothelial cells.

Conclusion. Endothelial keratoplasty is a gentle method of treating endothelial failure, showing high clinical and functional results. However, to assess acceptance and long-terms results follow-up is needed.

Key words: posterior lamellar keratoplasty, endothelial failure, penetrating corneal graft.

Эндотелиальная кератопластика является основным методом лечения эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы и заключается в селективной замене вовлеченных в патологический процесс слоев роговицы [1-4]. Задняя послойная кератопластика (ЗПКП) в различных ее модификациях применяется не только при первичной и вторичной дисфункциях эндотелия, но и при эндотелиальной недостаточности уже имеющегося сквозного трансплантата, являющейся одной из основных причин реакции отторжения пересаженного материала. При этом ЗПКП имеет хороший оптический результат, а также меньшую частоту отторжения и декомпенсации трансплантата в сравнении с повторной пересадкой роговицы [5,6].

Цель – оценить клинико-функциональные результаты эндотелиальной кератопластики при эндотелиальной недостаточности сквозного роговичного трансплантата.

Материал и методы

За 2019 г. в УфНИИ глазных болезней 6 пациентам со вторичной эндотелиальной недостаточностью сквозного роговичного трансплантата была выполнена фемтолазер-ассистированная автоматизированная задняя послойная кератопластика с инвертированным формированием ультратонкого трансплантата толщиной 100 мкм и диаметром 7,5–8 мм при помощи фемтосекундного лазера FEMTO LDV Z 8 (Ziemer, Швейцария).

Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 3,35$ года. Срок с момента сквозной кератопластики до задней послойной кератопластики составил от 9 месяцев до 3-х лет. Пред- и послеоперационное обследование включало проведение стандартных и дополнительных диагностических методов исследования: визометрию, авторефрактометрию, кератометрию, бесконтактную тонометрию, оптическую когерентную томографию (ОСТ) роговицы (Visante OCT anterior segment imaging, Carl Zeiss, Германия), подсчет количества эндотелиальных клеток (Heidelberg engineering HRT3, Германия). Значимость различий оценивалась по критерию Фридмана. Срок наблюдения составил 6 месяцев.

Результаты

Основными жалобами, с которыми пациенты обращались в Уф НИИ глазных болезней было снижение зрения, ощущение инородного тела, светобоязнь. Объективно определялись умеренный отек трансплантата и множественные буллы эпителия (рис. 1). Острота зрения в среднем составила $0,02 \pm 0,016$, толщина роговицы в центральной

зоне – 712 ± 56 мкм, плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) определить не удалось.



Рис. 1. Глаз пациентки М. Эндотелиальная недостаточность возникла через 8 месяцев после пересадки роговицы

Использована техника операции фемтолазер-ассистированной автоматизированной задней послойной кератопластики с инвертированным формированием ультратонкого трансплантата. Корнеосклеральный лоскут поместили на искусственную переднюю камеру эндотелием кверху, фиксировали кольцом. Установили ограничитель. Путем ирригации достигли оптимального давления. Головку лазера установили на роговицу, достигли аппланации донорской роговой оболочки. При помощи фемтосекундного лазера выкроили стромальный диск роговицы толщиной 100 мкм и диаметром 7,5–8 мм. Шпателем отметили анатомический центр сквозного роговичного трансплантата реципиента. Переднюю камеру вскрыли тоннелем диаметром 4,0 мм на 9 «часах». Выполнили парацентезы на 12 и 3 «часах». В переднюю камеру ввели ирригационную канюлю 20Ga. При помощи обратного крючка Sinski произвели удаление десцеметовой мембраны диаметром 7,5–8 мм.

Подготовленный трансплантат уложили в эндоглайд по Busin, кончик эндоглайда ввели в тоннель. При помощи цангового пинцета трансплантат ввели в переднюю камеру, затем удалили ирригационную канюлю. В переднюю камеру ввели стерильный воздух. На тоннель наложили 2 узловых шва. Массирующими движениями со стороны эпителия провели репозицию и центрацию трансплантата.

Интраоперационных осложнений не наблюдали ни в одном случае.

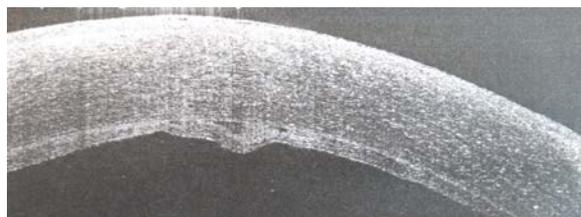


Рис. 2. ОСТ роговицы пациентки Л. через 3 недели после эндотелиальной кератопластики на сквозном роговичном трансплантате. Ограниченный диастаз

В одном случае через 3 недели после ЗПКП возник ограниченный диастаз между сквозным и эндотелиальным трансплантатами (см. рис. 2). От повторного вмешательства пациентка отказалась.

Из нижеследующей таблицы видно, что задняя послойная кератопластика во все сроки наблюдения продемонстрировала высокие клинично-функциональные результаты, выраженные в высокой остроте зрения и низкой потере эндотелиальных клеток ($p \geq 0,05$).

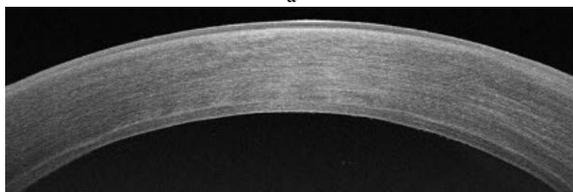
Таблица
Сравнение физических и функциональных послеоперационных показателей при проведении задней послойной кератопластики

Срок наблюдения	Показатели		
	острота зрения	толщина роговицы, мкм	плотность эндотелиальных клеток, кл/мм ²
3 недели	0,1±0,05	631±115	2120±104
3 месяца	0,3±0,03	602±121	2065±212
6 месяцев	0,3±0,05	581±61	2007±102

Через 6 месяцев после задней послойной кератопластики величина послеоперационного астигматизма в среднем составила $4,0 \pm 0,4$ дптр. Во всех случаях трансплантат оставался прозрачным (рис. 3 а, б). Частота приживляемости трансплантата составила 100%.



а



б

Рис. 3. а – глаз пациентки М. через 6 месяцев после эндотелиальной кератопластики на сквозном роговичном трансплантате. Сквозной и эндотелиальный трансплантаты прозрачны, швы состоятельны; б – ОСТ роговицы пациентки М. через 6 месяцев после эндотелиальной кератопластики на сквозном роговичном трансплантате. Граница между трансплантатами равномерна

Обсуждение. По данным ряда авторов, сквозная кератопластика демонстрирует плохую долгосрочную выживаемость трансплантата (порядка 21-70%) [7-13]. Исследования М. Ang с соавт. показали, что в глазах с буллезной кератопатией после неудачной сквозной кератопластики эндотелиальная кератопластика имела более высокую выживаемость трансплантата сроком до 5 лет [5].

Низкие клинично-функциональные результаты и риск развития эндотелиальной недостаточности трансплантата вследствие более агрессивного иммунологического ответа препятствуют широкому распространению повторной сквозной кератопластики. Благодаря современным возможностям хирург после неудачной первичной СКП может выборочно заменить эндотелий. Это позволяет хирургу быть более гибким в отношении хирургического подхода к лечению болезни трансплантата.

Заключение

Задняя послойная кератопластика является щадящим методом лечения эндотелиальной недостаточности сквозного трансплантата, имеет хорошие клинично-функциональные результаты. Однако для оценки приживляемости и отдаленных результатов необходимо продолжить наблюдение.

Сведения об авторах статьи:

Усубов Эмин Логманович – к.м.н., завлабораторией трансплантационной хирургии переднего отрезка глаза ГБУ УфНИИ ГБ АН РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. E-mail: emines.us@inbox.ru.

Рахимова Эллина Маратовна – научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика ГБУ УфНИИ ГБ АН РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. E-mail: rakhimova_ellina@mail.ru.

РусакOVA Юлия Александровна – научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика ГБУ УфНИИ ГБ АН РБ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90. E-mail: lioness-16@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задняя послойная кератопластика при эндотелиальной патологии роговицы / О.Г. Оганесян [и др.] // Офтальмологические ведомости. – 2010. – Т.3. – № 4. – С. 16-22.
2. Бикбов, М.М. Комбинированное лечение буллезной кератопатии / М.М. Бикбов, Л.Р. Яфаева // Вестник оренбургского государственного университета. – 2014. – №12. – С.61- 64.
3. Бикбов, М.М. Автоматизированная эндотелиальная кератопластика с ультратонким трансплантатом в лечении буллезной кератопатии / М.М. Бикбов, З.Р. Марванова, Л.Р. Марванова // Практическая медицина. – 2012. – № 4. – С.83-83.
4. Дрожжина, Г.И. Эндотелиальная кератопластика. Обзор литературы / Г.И. Дрожжина, Э.В. Поданевич // Офтальмологический журнал. – 2009. – №5. – 58 с.
5. Ang, M. Endothelial keratoplasty after failed penetrating keratoplasty: an alternative to repeat penetrating keratoplasty / M.Ang, H. Ho, D.T.H. Tan. // American Journal of Ophthalmology. – 2014. – P.1221-1227.

6. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty After Penetrating Keratoplasty: Features for Success / A. Einan-Lifshitz [et al.] // *Cornea*. – 2018. – №1. – p.5.
7. Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry / K.A.Williams [et al.] // *Ophthalmology*. 1992. – Vol. 99, № 3. – P. 403 – 414.
8. Longterm graft survival after penetrating keratoplasty / R.W. Thompson Jr. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2003 – Vol. 110, № 7. – P.1396 –1402.
9. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure / D.J. Weisbrod // *Cornea*. – 2003. – Vol. 22, № 5. P. 429 – 434
10. Al-Mezaine H. Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome / H. Al-Mezaine // *Br J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 90, № 3 – P. 324–327.
11. Anshu A. Postoperative risk factors influencing corneal graft survival in the Singapore Corneal Transplant Study / A. Anshu, D. T H. Tan // *Am J Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 151, № 3. – P. 442 – 448.
12. Bersudsky V. The profile of repeated corneal transplantation / V. Bersudsky // *Ophthalmology*. – 2001. – Vol. 108, № 3. P.461–469.
13. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty / N.P.Patel. // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107, № 4. P. 719–724.

REFERENCES

1. O.G. Ogsnesian [i dr.] Zadniaia posloinaia keratoplastika pri endotelialnoi patologii rogovitci (Posterior lamellar keratoplasty for endothelial corneal pathology). *Ophthalmologicheskie vedomosti*. 2010: 16. (in Russ)
2. Bikbov M.M., Jafaeva L.R. Kmbinirovannoe lechenie bulleznoi keratopatii (Combined treatment of bullous keratopathy). *Vestnik OGU*. 2014; (12) : 64. (in Russ)
3. Bikbov M.M. Marvanova Z.R., Marvanova L.R. Avtomatizirovannaia endotelialnaia keratoplastika s ultratonkim transplantatom v lechenii bulleznoi keratopatii (Automated endothelial keratoplasty with ultrathin graft in bullous keratopathy treatment). *Prakticheskaja medicina*. 2012: 83. (in Russ)
4. Drozhzhina G.I., Podanevich E.V. Endotelialnaia keratoplastika. Obzor literature (Endothelial keratoplasty. Literature review). *Ophthalmologicheskii jurnal*. 2009; (5): 58. (in Russ)
5. Ang, M. Endothelial keratoplasty after failed penetrating keratoplasty: an alternative to repeat penetrating keratoplasty / M.Ang, H. Ho, D.T.H. Tan. // *American Journal of Ophthalmology*. 2014. – P.1221-1227.
6. Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty After Penetrating Keratoplasty: Features for Success / A. Einan-Lifshitz [et al.] // *Cornea*. – 2018. – №1. – p.5.
7. Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry / K.A.Williams [et al.] // *Ophthalmology*. 1992. – Vol. 99, № 3. – P. 403 – 414.
8. Longterm graft survival after penetrating keratoplasty / R.W. Thompson Jr. [et al.] // *Ophthalmology*. – 2003 – Vol. 110, № 7. – P.1396 –1402.
9. Outcomes of repeat penetrating keratoplasty and risk factors for graft failure / D.J. Weisbrod // *Cornea*. – 2003. – Vol. 22, № 5. P. 429 – 434
10. Al-Mezaine H. Repeat penetrating keratoplasty: indications, graft survival, and visual outcome / H. Al-Mezaine // *Br J Ophthalmol*. – 2006. – Vol. 90, № 3 – P. 324–327.
11. Anshu A. Postoperative risk factors influencing corneal graft survival in the Singapore Corneal Transplant Study / A. Anshu, D. T H. Tan // *Am J Ophthalmol*. – 2011. – Vol. 151, № 3. – P. 442 – 448.
12. Bersudsky V. The profile of repeated corneal transplantation / V. Bersudsky // *Ophthalmology*. – 2001 – Vol. 108, № 3. P. 461–469.
13. Indications for and outcomes of repeat penetrating keratoplasty / N.P.Patel. // *Ophthalmology*. – 2000. – Vol. 107, № 4. P. 719–724.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 618.182.5

© В.Ф. Аллаярова, Н.И. Никитин, Н.А. Ишмуратов, 2020

В.Ф. Аллаярова, Н.И. Никитин, Н.А. Ишмуратов
**СОСТОЯНИЕ МИКРОЭКОСИСТЕМЫ ВЛАГАЛИЩА В НОРМЕ
 И ПРИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Микрофлора влагалища у женщин репродуктивного возраста нормально функционирует благодаря выработке эндогенными эстрогенами гликогена и росту лактобацилл. Менструальный цикл вносит изменение в общую численность и видовой состав микрофлоры (происходит уменьшение количества *Lactobacillus*, но равновесие сохраняется за счет сапрофитной микрофлоры). Анатомические особенности половых органов, также как дефектная задняя спайка, низко расположенное наружное отверстие уретры, наличие рубцовых деформаций, аномалии мочеполовой системы, опущение и выпадение органов тазового дна, способствует изменению микроэкологии влагалища и развитию воспалительного процесса в гениталиях. Своевременная коррекция микрофлоры влагалища позволяет эффективно использовать хирургические методы лечения дефектов и рубцовых деформации наружных половых органов, что в последующем способствует формированию нормальной топографической анатомии наружных половых органов.

Ключевые слова: микрофлора влагалища, мышцы тазового дна, лактобациллы, менструальный цикл, пролапс половых органов.

V.F. Allayarova, N.I. Nikitin, N.A. Ishmuratov
**THE STATE OF VAGINAL MICROECOSYSTEM
 IN HEALTH AND IN CASE OF PELVIC FLOOR WEAKNESS**

Vaginal microflora in women of reproductive age functions normally due to the production of glycogen by endogenous estrogens and the growth of lactobacilli. The menstrual cycle makes a change in the total number and species composition of the microflora (there is a decrease in the number of *Lactobacillus*, but the balance is maintained by saprophytic microflora). Anatomical features of the genitals, namely: a defective posterior spike, a low-lying external opening of the urethra, the presence of scar deformities, abnormalities of the genitourinary system, omission and prolapse of the pelvic floor organs contribute to changes in the microecosystem of the vagina and the development of the inflammatory process in the genitals. Timely correction of the vaginal microflora allows to effectively perform surgical methods for the treatment of defects and scar deformities of the external genitals, which also contributes to the formation of a normal topographic anatomy of the external genitals.

Key words: vaginal microflora, pelvic floor muscles, lactobacilli, menstrual cycle, genital prolapse.

Микрофлора влагалища в норме представляет собой определенную группу микроорганизмов, обладающих факторами, которые способствуют выживанию, взаимовыгодному существованию в конкретной среде, что не влияет на соматическое состояние организма человека [2]. Исследование периода менархе позволяет выявить доминирующих во влагалищной микрофлоре кокковых микроорганизмов. Выработка эстрогенного компонента во влагалищных эпителиальных клетках приводит к накоплению гликогена, необходимого для роста колоний бактерий рода *Lactobacillus*, что в свою очередь вызывает классическое состояние вагинальный микроценоз, устанавливающегося на весь период репродуктивного возраста [4]. Влагалищный микроценоз благодаря наличию многокомпонентного и динамичного состава по видовому и количественному признакам обеспечивает процессы адаптации микроорганизмов, изменяющихся в течение времени среды обитания [1]. Необходимо отметить, что в нормальных условиях стабильность колоний влагалищной флоры подерживается за счет резистентности, при этом

устанавливается приоритет в сторону роста условно-патогенной флоры [7]. Здоровые женщины репродуктивного возраста характеризуется доминацией во влагалищной микрофлоре – 95-98% грамположительных лактобацилл. Влагалище женщин со здоровой репродуктивной системой содержит 9 видов лактобактерий аэробного и анаэробного типов по характеру питания, при их выделении титр колеблется в значении 10^{8-9} КОЕ/мл. Главное место во влагалищном биотопе отводится факультативным лактобациллам, продуцирующим перекисные соединения, составляющим 90-95% от общей популяции микрофлоры [8]. Дифтероиды, стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, облигатные анаэробы, гарднереллы составляют около 5-10%. Ряд авторов указывает, что *G.vaginalis* выявляется из вагинальной флоры у 5-60% женщин, находящихся в состоянии полного здоровья, *Mobiluncus spp.* выделяется в 5% случаев, а соотношение анаэробной и аэробной флоры составляет 10:1 [1,7,9]. Важным фактом является то, что цервиковагинальная ниша обладает оптимальной средой благодаря преобладанию мик-

роорганизмов, продуцирующих кислоты, что приводит к установлению равновесия между конгломератами бактерий, колонизирующих женские половые пути [6]. Лактобациллы благодаря таким факторам, как адгезивность на эпителиальные клетки, зависят от концентрации эстрогенов в организме, продукции перекисей и соединений, проявляющих антибактериальные свойства [13]. Все это приводит к ограничению размножения ацидофильной микрофлоры и подавлению роста условно-патогенных микроорганизмов. Коагулазоотрицательные стафилококки и грамположительные коринебактерии чаще всего преобладают среди представителей условно-патогенной флоры. Коринебактерии в продуцируемой лактобактериями перекисной среде выживают за счет продукции каталазы. Важным фактом является то, что в популяции облигатно-анаэробных микроорганизмов на первые позиции выходят группы бактероидов и пептострептококков, которые у 50-55% женщин выделяются в низком титре [13]. Доминирующими бактериями верхнего отдела влагалища являются бифидо- и лактобактерии. Представителями флоры канала шейки могут быть: *S.epidermidis*, *Peptostreptococcus*, дифтероиды. Нормальная микрофлора в нижнем отделе влагалища представлена единичными *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, непатогенными грамотрицательными кокками рода *Neisseria*, грибами рода *Candida* [9]. Менструальный цикл вносит изменение в общую численность и видовой состав микрофлоры (происходит уменьшение количества *Lactobacillus*, но равновесие сохраняется за счет сапрофитной микрофлоры). Важным моментом является факт возвращения влагалищного биотопа к первоначальному состоянию после менструации. Воспалительный процесс и его развитие в области гениталий находятся в прямой зависимости от индивидуальных анатомических особенностей половых органов: дефектная задняя спайка, низкорасположенное наружное отверстие уретры, наличие рубцовых деформаций, аномалии мочеполовой системы, опущение и выпадение органов тазового дна [1,6]. Неспецифический вульвовагинит, цервицит, бактериальный вагиноз выходят на первый ряд среди заболеваний при опущении и выпадении органов мочеполовой системы. Исследования установили, что в генезе неспецифического вульвовагинита важную составляющую роль играют микробные ассоциации при количественном составе от 2 до 6 представителей микрофлоры анаэробной природы [7]. Инфекции смешанного характера в процентном соот-

ношении представляют 20-30% в совокупности инфекционной патологии нижнего отдела половых путей. Это говорит о том, что по статистике каждая третья пациентка имеет ассоциированное несколькими микроорганизмами инфекционное заболевание [1]. Установлено, что инфекционный процесс в половых органах может быть обусловлен также вирусными агентами [8]. Следует отметить, что слизистая оболочка влагалища здоровой женщины и пациентки с диагнозом вульвовагинита при бактериологическом исследовании дают одни и те же виды микроорганизмов. Однако при данной патологии микрофлора характеризуется выраженными патогенными свойствами и обильным ростом. В связи с этим на первое место выходит количественная оценка выделяемой патогенной микрофлоры [5]. Клинические проявления инфекционного процесса находятся в прямой зависимости от количественного соотношения бактериальной флоры. Например, клиническая картина вагинита развивается при вытеснении данного условно-патогенного микроорганизма другим представителем микробного сообщества. Развитие инфекции смешанного характера всегда сопровождается реакцией тканей: слизистой оболочки влагалища, эндоцервикса, эпителия (происходят процессы деструкции и дисплазии). Клинически тяжелые и длительные по течению заболевания связаны с наличием смешанной инфекции, что приводит к развитию рецидивов и осложнений, сложно поддающейся излечению, чем при моноинфекции. Симптоматика вульвовагинитов характеризуется: зудом, болью, дискомфортом в проекции наружных половых органов, местными катаральными проявлениями от минимальных пастозных участков на вульве до участков, представленных разлитой гиперемией и инфильтрацией, с переходом на кожу соседних анатомических областей [6]. Одними из постоянных признаков воспаления гениталий являются водянистые желтые или серозно-гнойные бели, переходящие в гнойные. Бели могут иметь ихорозный характер, который чаще встречается при воспалении, вызванном инфицированием *E. coli*. Острый период характеризуется обильными белями, которые могут содержать примесь крови. Бели как признак определенного заболевания, вызывают такие явления, как: жжение, зуд, явления мацерации, приводящие к ухудшению общего самочувствия [2]. По мнению ряда авторов при предварительном анализе белей следует использовать деление на типы истечений из половых путей:

- гипертрансудация физиологического генеза наблюдается в период новорожденности, пубертатный период и во время беременности;

- гипертрансудация патологического генеза на фоне инфекционного процесса и реакций гиперчувствительности;

- гипертрансудация местного генеза, при воспалительном процессе, вызванном инфекционным, механическим или химическим агентом [8,9,11].

Вульвовагиниты необходимо подтверждать методами лабораторной диагностики в том случае, когда отсутствуют характерные жалобы и клинические проявления, которые в целом говорят о латентном течении данной патологии. Важно отметить, что шейка матки играет роль биологического барьера, задача которого защита от проникновения патогенных микроорганизмов. Анатомо-физиологическими особенностями данного отдела шейки матки являются: узкий цервикальный канал; слизистая «пробка», содержащая лизоцим, секреторный Ig A и другие вещества подавляющие рост патогенной микрофлоры.

Шейка матки вместе с влагалищем составляют единую анатомо-функциональную систему, и под воздействием определенных факторов (травмы в периоды родовой деятельности, проведения таких инвазивных манипуляций, как аборт с применением кюретажа, диагностические выскабливания и т.д.) начинаются процессы, приводящие к нарушениям в защитном механизме, что в свою очередь приводит к распространению воспалительного процесса в шейке матки (экзоцервицит и эндоцервицит) [12]. Процессы воспаления слизистой цервикального канала возникают в первую очередь от следующих причин: наличия возбудителя, незакрывшейся раневой поверхности шейки матки, в результате опущения матки и влагалища. Многослойный плоский эпителий толщиной 150-200 мкм покрывает влагалищную часть матки, для него характерным является то, что во время менструального цикла под воздействием половых гормонов эндогенного происхождения он подвержен изменениям циклического характера. Эстрогенное влияние вызывает процесс пролиферации, способствует накоплению гликогена в промежуточном слое матки и появлению кератиновых глыб в поверхностном слое. Важной особенностью многослойного плоского эпителия является его защитная функция [14]. Механическим свойством эпителия в основном является прочность, которая обеспечивается кератиновыми глыбами, а

гликоген необходим для нормальной жизнедеятельности лактобацилл. Цилиндрический эпителий выстилает слизистую оболочку цервикального канала. Основным элементом эпителия данного участка – это цервикальные железы. Из этого следует, что основная задача эпителия – это секреция. Фаза менструального цикла значительно влияет на качественные и количественные характеристики секрета. Необходимо уточнить, что термины «экзоцервицит» и «эндоцервицит» характеризуют воспалительный процесс во влагалищной части маточной шейки и поражение слизистой цервикального канала. Развитие воспаления в первую очередь может провоцироваться инфекционными агентами, передающимися половым путем (хламидии, трихомонады, вирусы и т.д.) [2].

Клиника остро протекающего неспецифического цервицита и вагинита: выделения (обильные слизистые или гнойные), зуд, появление тупой боли в области живота. Исследования с помощью влагалищных зеркал показывают наличие отека, гиперемии, мелких кровоизлияний в слизистую оболочку влагалища и шейки матки. Дистрофия эпителия приводит к появлению участков изъязвления вплоть до стромального компонента или к слущиванию эпителия поверхностных слоев. Хроническая стадия характеризуется умеренными или незначительными выделениями. Хронический цервицит выделяется отечной шейкой матки с очагами гиперемии. На этом фоне эпителий изменяется незначительно, в основном характерно изменение гликогенового компонента от уменьшения до локального исчезновения [1,6,13].

В том случае, когда осмотр шейки матки свидетельствует о гиперемии вокруг наружного отверстия цервикального канала, выпячивании слизистой с признаками отека и гиперемии, можно говорить об эндоцервиците, при его длительном течении происходит уплотнение и утолщение шейки. Диагностика данных патологических процессов в настоящее время не представляет трудностей. Большую роль в диагностике играют лабораторные методы исследования: микроскопические, бактериологические, цитологические. Важным является рН-метрия отделяемого из влагалища, а также применение специальных методов (ДНК-зонд, ПЦР, ИФА и др.) [12]. Проведение микроскопического исследования за счет своей доступности и простоты исполнения позволяет получить не только данные об общем числе микробного сообщества, но и установить их принадлежность к лактобациллам или другим ас-

социантам сообщества влагалищного биома. Бактериологическое исследование необходимо для определения родовой и видовой принадлежности микроорганизмов в зависимости от их роста на специальных питательных средах, при этом одним методом выявляется большее число показателей, например антибиотикочувствительность микроорганизмов. Необходимость цитологического метода заключается в том, чтобы проводить оценку эффективности проведенного лечения в течение времени, а также заранее выявлять атипические процессы. Методы по типу ПЦР, ИФА необходимы для исследования и выявления микроорганизмов, недоступных для бактериоскопического и бактериологического методов, например *Atopobium vaginae* [12]. Необходимо указать, что пациентки с нормальной влагалищной флорой не имеют в составе биома анаэробных лактобацилл, что отличает данный контингент больных от женщин, страдающих бактериальным вагинозом, который, по сути, не является полноценным заболеванием. Концентрация микроорганизмов как факультативного, так и анаэробного происхождения у пациенток с вагинозом находится в высоких титрах в отличие от здоровых женщин. Растущая концентрация данных микроорганизмов неизбежно приводит к изменению физико-химических свойств влагалищной среды [13]. Начинает проявляться порочный круг повышения уровня pH. Угнетение лактобацилл проявляется уменьшением

ими продукции молочной кислоты, ведущей к росту анаэробной флоры, что еще больше угнетает лактобациллы. Повышение уровня pH приводит вещества аминной структуры в летучее состояние, что можно установить по реакции с 10% гидроксидом калия, которая приводит к усилению специфического «рыбного» запаха [8]. Полиамины бактериального происхождения в совокупности с органическими кислотами отрицательно влияют на эпителиальный покров – происходит его отторжение, сопровождающееся появлением обильных выделений, в которых содержатся характерные для данного процесса клетки-маркеры, которые называются ключевыми [5]. Бактериальный вагиноз диагностируется при использовании общепринятого, но все еще подвергаемого дискуссии «золотого стандарта» – критерия Amsel:

выделения гомогенной структуры;
pH >4,5;
положительный аминный тест;
мазки, окрашенные по Граму и содержащие ключевые клетки.

Последние два критерия в совокупности являются достоверным доказательством наличия у пациентки бактериального вагиноза.

Опущение и выпадение внутренних половых органов приводят к изменению анатомо-топографического положения матки и стенок влагалища, что вызывает нарушение барьерной функции влагалища.

Сведения об авторах статьи:

Аллаярова Виктория Флоритовна – врач акушер-гинеколог ГБУЗ РБ ГКБ № 13. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Нежинская, 28. E-mail: medicine19041988@mail.ru.

Никитин Николай Ильич – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: geninik.nikitin@yandex.ru.

Ишмуратов Никита Александрович – студент 6 курса ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: simbiont856@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каримова, Г.А. Коррекция нарушения биоценоза влагалища у женщин с несостоятельностью тазового дна / Г.А. Каримова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – №3. – С. 73-78. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13911.
2. Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.
3. Milsom I. Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders/ I. Milsom, M. Gyhagen //Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. - 2018- Jun 28. pii: S1521- 6934(18)30125-1. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.004.
4. Долгушина, В.Ф. Коррекция биоценоза влагалища при цервиковагинальной инфекции во время беременности/ В.Ф. Долгушина [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – № 12(2). – С.33-36. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).33-36
5. Бебнева, Т.Н. Коррекция рецидивирующих нарушений биоценоза влагалища у беременных, инфицированных вирусом папилломы человека/ Т.Н. Бебнева, Г.Б. Дикке // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т6, № 3. – С. 38-46. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13004.
6. Лологаева, М.С. Пропалс тазовых органов в XXI в. / М.С. Лологаева [и др.] //Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 3. – С.76-82. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13011.
7. Провоторова, Т.В. Анализ отдаленных результатов применения препаратов Метрогил вагинальный гель и Метрогил плюс при лечении рецидивирующих форм нарушений биоценоза влагалища / Т.В. Провоторова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т.12, №2. – С: 32-38. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038.
8. Пестрикова, Т.Ю. Современный подход к лечению рецидивирующего бактериального вагиноза у женщин репродуктивного периода/ Т.Ю. Пестрикова [и др.] //Гинекология. – 2018. – Т 20, №2. – С: 55-58. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.55-58
9. Назарова, В.В. Бактериальные сообщества, формирующие микрэкосистему влагалища в норме и при бактериальном вагинозе/ В.В. Назарова [и др.]// Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, №6. – С. 30-43. doi: 10.17816/JOWD66630-43
10. Марушкина, О.И. Терапия бактериального вагиноза у небеременных пациенток/ О.И. Марушкина // Медицинский совет. – 2019. – № 7. – С. 104-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-104-109>.
11. Муртазина, З.А. Бактериальный вагиноз: проблемы ранней диагностики/ З.А. Муртазина [и др.]// Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т 20, №4. – С. 156-161.

12. Ибрагимова, Д.М. Подходы к лечению бактериального вагиноза/ Д.М. Ибрагимова, Ю.Э. Доброхотова //РМЖ. Мать и дитя. – 2018. – Т.1, №2. – С.174-177.
13. Степанян, Л.В. Сравнительный анализ микробиоценоза влагалища при наличии и отсутствии клинических признаков бактериального вагиноза/ Л.В. Степанян [и др.]// Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т 19, № 2. – С. 151-155.
14. Смирнова, Е.И. Угроза прерывания беременности и бактериальный вагиноз: есть ли связь?/ Е.И. Смирнова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – №1. – С.2-7. DOI: 10.12737/25076.
15. Цветкова, А.В. Сравнительный анализ информативности основных клинических критериев, используемых для диагностики бактериального вагиноза / А.В. Цветкова [и др.] //Клиническая лабораторная диагностика. – 2015. – Т. 60, №5. – С. 41-44.

REFERENCES

1. Karimova G.A., Toktar L.R., Khamoshina M.B., Kostin I.N., Soyunov M.A., Aryutin D.G., Lebedeva M.G., Lologaeva M.S. Correction of darangement of the vaginal biocenosis in women with pelvic floor failure. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018; 6 (3). 73–78. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13911.(In Russ.).
2. Radzinsky V.E. Guidelines for outpatient care in obstetrics and gynecology. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 944 p. (In Russ.).
3. Milsom I., Gyhagen M. Breaking news in the prediction of pelvic floor disorders. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Jun 28. pii: S1521-6934(18)30125-1. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.05.004.
4. Dolgushina VF, Shishkova JuS, Grafova ED, Zavyalova SA, Kurnosenko IV, Vostrenkova SA. Vaginal biocenosis correction in cervicovaginal infection in pregnancy. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2019; 12 (2): 33–36. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(2).33-36. (In Russ.).
5. Bebneva T.N., Dikke G.B. Correction of recurrent disturbances of vaginal biocenosis in pregnant women with HPV infection. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2018; 6 (3): 38–46. doi: 10.24411/2303-9698-2018-13004. (In Russ.).
6. Lologaeva M.S., Aryutin D.G., Orazov M.R., Toktar L.R., Vaganov E.F., Karimova G.A. Pelvic organ prolapse in XXI century. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (3): 76–82. doi: 10.24411/2303-9698-2019-13011(In Russ.).
7. Provotorova T.V. Analysis of long-term results of Metrogil vaginal gel and Metrogil plus in the treatment of recurrent forms of vaginal biocenosis disorders. *Obstetrics, gynecology and reproduction* [Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya]. 2018; 12 (2): 32-38 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.032-038. (In Russ.).
8. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V., Strelnikova N.V., Voronova Yu.V., Chirkov A.V. Modern approach to treatment of a recurrent bacterial vaginosis at women of the reproductive period. *Gynecology*. 2018; 20 (2): 55–58. DOI: 10.26442/2079-5696_2018.2.55-58 (In Russ.).
9. Nazarova VV, Shipitsyna EV, Shalepo KV, Savicheva AM. Bacterial communities forming the vaginal microecosystem in norm and in bacterial vaginosis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(6):30-43. doi: 10.17816/JOWD66630-43(In Russ.).
10. Marushkina O.I. Therapy of bacterial vaginosis in non-pregnant patients. *Meditinskyi Sovet*. 2019; 7: 104-109. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-104-109>. (In Russ.).
11. Murtazina Z. A., Yashchuk A. G., Maslennikov A. V., Fatkullina I. B., Berg P. A. Bacterial vaginosis: problems of early diagnosis. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2017. 20(4). 156-161. (In Russ.).
12. Ibragimova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Approaches to the treatment of bacterial vaginosis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(2):174–177.
13. L.V. Stepanyan, O.G. Chernikina, S.P. Sinchikhin, K.S. Elderova, Z.A. Tsurigova. Comparative analysis of microbiocenosis of vagina in the presence and absence of clinical sings of bacterial vaginosis. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2016. 19 (2). 151-155. (In Russ.).
14. Smirnova E.I. Threat of abortion and bacterial vaginosis: is there a connection? *Journal of new medical technologies*. 2017 – N 1. 2-7. DOI: 10.12737/25076. (In Russ.).
15. Tsvetkova A.V., Murtazina Z.A., Markusheva T.V., Mavzutov A.R. The comparative analysis of information value of main clinical criteria used to diagnose of bacterial vaginosis. *Klinicheskaya Laboratornaya diagnostika*. 2015; 60(5): 41–44. (In Russ.).

УДК 618.15-006

© А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, Г.З. Лялина, 2020

А.Г. Ящук, Р.М. Зайнуллина, Г.З. Лялина
ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ.
ОБЗОР ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ И ЛЕЧЕБНОЙ КОРРЕКЦИИ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Целью данного исследования является подробный обзор различных методов диагностики и лечебной коррекции патологии шейки матки, ассоциированной с вирусом папилломы человека. В статье рассмотрены традиционные тесты и более современные методики обнаружения вируса.

Материал и методы. Для графы «поиск» для литературного обзора использовались ключевые слова: вирус папилломы человека (ВПЧ), цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN), рак шейки матки, профилактика рака шейки матки. Критериями включения были заданы временные рамки с 2012 по 2019гг. Осуществлялся подбор публикаций на платформах Web of Science и eLibrary.ru. Результаты анализа данных, приведенных в разных научных статьях, были включены в окончательный текст обзора.

Результаты. В статье представлены методы диагностики и лечения заболеваний шейки матки при ВПЧ-ассоциированных заболеваниях, а также описываются основные составляющие цервикального скрининга и современные технологии, применяемые в мире.

Выводы. Традиционные диагностические тесты обладают низкой чувствительностью выявления онкологической патологии шейки матки. Для повышения эффективности цервикального скрининга необходимо введение новых, более чувствительных методов в систему обязательного медицинского страхования.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак шейки матки, профилактика рака шейки матки.

A.G. Yashchuk, R.M. Zainullina, G.Z. Lyalina
HPV-ASSOCIATED DISEASES OF THE CERVIX.

REVIEW OF DIAGNOSTIC MEASURES AND THERAPEUTIC CORRECTION

The purpose of this study is a detailed review of various methods of diagnosis and therapeutic correction of cervical pathology associated with the human papillomavirus (HPV). The article discusses traditional tests and current methods for detecting the virus.

Material and methods. The following key words were used to search the literature review: human papillomavirus (HPV), cervical intraepithelial neoplasia (CIN), cervical cancer, cervical cancer prevention. The inclusion criteria were set from 2012 to 2019. We searched for publications according to these criteria on the following platforms: Web of Science, eLibrary.ru. The results of the analysis of the data presented in the scientific articles were included in the final text of the review.

Results. The article presents methods of diagnostics and treatment of cervical diseases in HPV-associated diseases and the main components of cervical screening and modern technologies used in the world.

Conclusions. Traditional diagnostic tests have a low sensitivity for detecting oncological pathology of the cervix. To increase the effectiveness of cervical screening, it is necessary to introduce new, more sensitive methods into the compulsory medical insurance system.

Key words: human papillomavirus (HPV), cervical intraepithelial neoplasia (CIN), cervical cancer, prevention of cervical cancer.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее часто встречаемой вирусной инфекцией, передаваемой половым путем. Разделяют две группы ВПЧ: группа высокого канцерогенного риска – 16,18,31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,66,68 и группа низкого канцерогенного риска – 6,11, 44,73. Инфицирование ВПЧ 16- и 18-го типов чаще всего приводит к прогрессированию диспластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ [1,18,22,28,29]. По данным С.М. Wheeler и соавт. у каждой четвертой женщины (27%) через 3 года после инфицирования ВПЧ развивается цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) II–III. D. Lowy приводит данные о том, что при раке шейки матки (РШМ) 16- и 18-й типы обнаружены в 70% случаев, а 31,33,45,52,58 типы в 20% случаев [2]. У жительниц г. Уфы наиболее часто обнаруживают 16,53,56,44,51,52,33 и 73 типы ВПЧ [3].

Состояние иммунитета определяет течение папилломавирусной инфекции (ПВИ), которое может быть транзитным, латентным или персистирующим. В большинстве случаев (70–80%) наблюдается спонтанная элиминация ВПЧ. Обнаружение ДНК ВПЧ и отсутствие клинических и морфологических изменений указывают на латентное течение болезни.

При оценке клинических проявлений ВПЧ-инфекции необходимо рассматривать уровень заболеваемости аногенитальными бородавками как индикаторное заболевание ВПЧ-инфекции. Злокачественные новообразования шейки матки занимают первое место в онкогинекологической патологии у женщин в возрасте до 30 лет (27,9%), что является следствием высокой инфицированности ВПЧ в подростковом возрасте, когда эпителий шейки матки особенно восприимчив к инфекции [21,27].

Риск развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) и рака шейки матки (РШМ) резко повышается при наличии высокоонкогенных типов ВПЧ и их персистенции

в течение 2 лет и более. Для организации эффективного скрининга необходимо обязательное выполнение нескольких условий: массовый охват пациенток; применение тестов, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью; проведение всех необходимых дополнительных исследований [4].

Диагностика

Скрининг делят на первичный (цитология и ВПЧ-тест) и вторичный (клинико-диагностический: кольпоскопия, иммуногистохимия, гистология, микробиологические методы).

Рак шейки матки имеет все основания для рационального скрининга: доказанность этиологического фактора, визуальность, четкие, систематизированные клинические формы неоплазии с длительным периодом течения и возможностями ранней диагностики; возможность применения высокоэффективных методов лечения с сохранением фертильности, достаточно чувствительные и специфичные тесты для дальнейшего мониторинга после проведенного лечения.

Любой случай инвазивного рака шейки матки – это результат упущенных возможностей диагностики и рационального лечения ВПЧ-ассоциированных цервикальных неоплазий [5].

Длительное время основным методом ранней диагностики являлся цитологический метод исследования, предложенный Папаниколу в сороковых годах прошлого столетия.

По сравнению с жидкостной цитологией традиционный ПАП-тест имеет низкую чувствительность выявления онкологической патологии шейки матки. Необходимо введение новых более современных методов в систему обязательного медицинского страхования (ОМС), что позволит повысить эффективность скрининга [16,23].

За установленную связь в возникновении РШМ после инфицирования канцерогенными типами ВПЧ Гарольд цур Хаузен в

2008 г. был удостоен Нобелевской премии. Профилактика РШМ основывается на этиологической роли персистирующей ВПЧ-инфекции [6]: первичная – образовательные программы, вакцинация против ВПЧ, вторичная – цервикальный скрининг, ранняя диагностика и лечение предраковых поражений и третичная – диагностика и лечение рака шейки матки.

На сегодняшний день существует три вида вакцин от вируса папилломы человека: Гардасил (защищает от 6,11,16,18 типов ВПЧ); Церварикс (защищает только от 16 и 18 типов); Гардасил 9 (защищает от 6,11,16,18,31,33,45,52,58 типов, но этой вакцины нет в России).

Прививку можно делать с 9 до 45 лет (Церварикс – до 25 лет) как рекомендуется делать девочкам, так и мальчикам. Чтобы обеспечить наибольшую эффективность вакцины, прививку необходимо делать до начала половой жизни. Важно помнить, что вакцинация не защищает от всех высокоонкогенных типов ВПЧ и не освобождает от скрининга рака шейки матки [17,19,26].

Для того, чтобы диагностировать ВПЧ-ассоциированное заболевание шейки матки необходим комплексный подход. Существуют несколько видов тестов, которые в этом помогут.

Клинически значимую концентрацию ВПЧ позволяет обнаружить Digene-тест. Еще одним способом генотипирования ВПЧ является тест-система Cobas, которая позволяет определить 14 типов высокоонкогенных ВПЧ (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68) и генотипировать ВПЧ 16- и 18-й типы в этом же анализе [10]. Такие тесты дают возможность врачам разработать тактику лечения пациента и оценить прогноз. S. Phillips и соавт. (2015) провели сравнительный анализ ВПЧ-тестирования на тест-системах Cobas и Digene 407 образцов с гистологически подтвержденным диагнозом CIN различной степени тяжести. Они показали корреляцию между степенью тяжести плоскоклеточных интраэпителиальных поражений с наличием ВПЧ высокоонкогенных типов – чувствительность тест-системы Cobas составила 90,6%, Digene-теста – 86,1%, специфичность – 92,9 и 91,8 соответственно [11].

В исследовании Л.И. Мальцевой и соавт. [7] сообщается, что при взаимодействии ВПЧ 16- и 18-го типов с эпителиальной клеткой образуются вирусные белки E6 и E7. Онкопротеин P16ink4a появляется в процессе метилирования генов супрессоров, что свидетельствует о генетической нестабильности,

наблюдающейся до малигнизации. Можно сделать вывод о том, что накопление белка p16ink4a в цитоплазме поможет диагностировать предраковую патологию и ранние формы рака шейки матки.

По данным F. Karlsen для низкой степени плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL) специфичность показателей онкопротеинов E6 и E7 составляет 80% [12].

В исследовании, проведенном Xiaohong Wang и соавт., изучались микроРНК (miR) в 158 биоптатах шейки матки, включающих нормальные ткани, CIN и рак шейки матки [13]. Изменение соотношения определенных miR в будущем может стать критерием различия пораженных и здоровых тканей организма, проводить выборку среди ВПЧ-инфицированных женщин, определять их в группу повышенного риска по прогрессированию процесса.

С.В. Фириченко и соавт. [6] приводят данные об оптикоэлектронных методах диагностики. В нашей стране зарегистрирован и разрешен к применению скрининговый тест TruScreen. Обследование проводится путем касания зондом-датчиком поверхности шейки матки (датчик генерирует оптические импульсы различных спектров). В зонд прибора встроены микрокомпьютер, который анализирует полученную информацию и выдает результат о наличии или отсутствии CIN.

В профилактике РШМ визуальные методы играют большую роль. Визуальный скрининг проводится с помощью одной из двух проб: проба с 3-5% раствором уксусной кислоты и проба с раствором Люголя.

В 1925 г. Хансом Хинсельманом была предложена кольпоскопия для диагностики состояний шейки матки. На сегодняшний день кольпоскопия используется как метод, позволяющий диагностировать предрак и РШМ, проводить биопсию и немедленную лечебную коррекцию. Но у такого метода есть свои минусы – процесс занимает определенное количество времени, а также требуются специально подготовленные кадры и оборудование.

Способ получения прижизненного изображения внутренней структуры биологических тканей – это оптическая когерентная томография (ОКТ). Принцип ее работы заключается в интерферометрическом детектировании обратного рассеянного света ближнего инфракрасного диапазона. Оптическое изображение можно получать непосредственно на живом объекте в режиме реального времени

Проведенные исследования по ОКТ показали, что оптические изображения шейки

матки делятся на две основные группы: доброкачественные и злокачественные, в каждой группе можно выделить структурные и бесструктурные типы изображений. Такой способ диагностики позволит снизить уровень хирургической агрессии, а социально-экономическая эффективность проявится за счет снижения числа неоправданных хирургических процедур и лабораторных исследований.

Лечебная коррекция

Специфических препаратов для лечения ПВИ на сегодняшний день нет. Основными методами лечения являются использование иммуномодулирующих препаратов и применение деструктивных методов лечения (петлевая электроэксцизия (LEEP), аргонноплазменная, радиоволновая и СО₂-лазерная абляция). У некоторых пациенток ПВИ сочетается с инфекциями, передаваемыми половым путем, или воспалительными заболеваниями урогенитального тракта. В таком случае проводится патогенетическая терапия в зависимости от выявленных сопутствующих инфекций [9].

Л.И. Мальцева и соавт. [14] делают акцент на том, что ВПЧ-ассоциированный хронический цервицит имеет полимикробный характер, когда без ВПЧ обсемененность цервикального канала значительно меньше. Поэтому пациенткам с хроническим цервицитом на фоне папилломавирусной инфекции необходимо дообследование на контаминацию различными микроорганизмами и вирусами и более комплексный подход к лечению.

Поскольку состояние иммунной системы во многом определяет характер течения ВПЧ-инфекции, современный подход к лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний предполагают применение противовирусной и иммуномодулирующей терапии. В настоящее

время единого стандарта лечения пациентов с ВПЧ-ассоциированной инфекцией не существует. Основное лечение ВПЧ-ассоциированных заболеваний представлено деструктивными методиками [20,25].

Выводы

В интервью с Роговской С.И. Альберт Сингер говорил: «Мы уже сегодня хорошо видим – за последние 5-10 лет возросло значение ВПЧ-обследования взрослого населения, поскольку прогностическая ценность положительного результата составляет 1:6. Это означает, что только одна женщина при выявлении онкогенных штаммов ВПЧ из шести находится в предраковом состоянии, тогда как остальные пять имеют только ВПЧ инфекцию. Однако, если она сохранится, эти женщины постепенно перейдут на предраковую стадию. В целом же очевидно – по миру заболеваемость РШМ растёт, поэтому наша общая задача профилактировать болезнь (а это вакцинация и скрининг) и не допускать повышения смертности, выявляя CIN максимально рано. Значение популяционных мер очевидно: мне кажется, что 80% снижения заболеваемости РШМ – более чем веский аргумент за внедрение подобных программ в любой стране мира» [15].

Доказана роль вирусов папилломы человека в патологии шейки матки, неопластических процессах, что подтверждает важность проведения скрининга на ВПЧ-инфекцию и типирование вирусов. Проведение ДНК-генотипирования позволит определить группы повышенного риска по онкозаболеваемости. Это поможет врачу выработать дальнейшую тактику в отношении пациентки, выбрать динамическое наблюдение или активную тактику лечения.

Сведения об авторах статьи:

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

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

Лялина Гульнара Зилфировна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: davlet_g@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей / Г. Т. Сухих [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 190 с.
2. Lowy, D.R. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPV-associated disease: from basic science to effective interventions / D.R. Lowy // Clin Invest. - 2016. - 126 (1). - p.5-11.
3. Яшук, А.Г. Разнообразие типов вируса папилломы человека в популяции женщин г.Уфы /А.Г. Яшук [и др.]/ Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. - Т.14. - № 2. – С. 25-29.
4. Роговская, С.И. Я иду искать... Организация онкоскрининга органов женской репродуктивной системы / С.И. Роговская, Т.В. Овсянникова, О.В. Лишук // Status Praesens. – 2018. – № 5. – С. 39-45.
5. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). РОАГ. Утв. МЗ РФ от 02.11.2017 г. №15-4/10/2/-76-76. Мю- 2017. – С. 54
6. «Подводные камни» цервикального скрининга. /С. В. Фириченко [и др.] // Доктор.Ру. – 2018. – № 2 (146). – С. 26-34.
7. Мальцева, Л.И. Инновационные подходы к диагностике предрака и рака шейки матки у женщин с ВПЧ-ассоциированным цервицитом / Л.И. Мальцева, Л.Н. Фаррахова, М.А. Нюхнин //Ульяновский медико-биологический журнал. – 2013. – № 3. – С.86-89.
8. Armstrong, E. P. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types./ E. P. J. Armstrong// Manag. Care Pharm, 2010- 16(3): 217–p.30.

9. Новые возможности ранней диагностики и профилактики ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки/ В.Н. Прилепская [и др.] // Медицинский совет. Гинекология. – 2015. – № 20. – С. 72-77.
10. Оценка качества жизни женщин при поражениях эпителия шейки матки, ассоциированных с вирусом папилломы человека / Е.Г.Сычева [и др.] // Гинекология, 2018. – № 5. – С. 18- 21.
11. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2,Roche Linear Array and Roche Amplicor forDetection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment forcervical dysplasia./Phillips S [et al.] // J ClinVirol., 2015- Jan., 62:63-p.5.
12. Comparison of HPVdetection technologies: Hybrid capture 2,PreTect HPV-Proofer and analysis of HPV DNAviral load in HPV16, HPV18 and HPV33 E6/E7mRNA positive specimens./ Karlsen F [et al.] // J VirolMethods, 2009-Jan.- 155(1): 61-p.6.
13. MicroRNAs are biomarkers of oncogenichuman papillomavirus infections./ Wang X [et al.] //ProcNatlAcadSciUSA, 2014, Mar.- 18, 111(11): 4262-p.7.
14. Оценка ВПЧ-ассоциированного хронического цервицита как фактора риска развития рака шейки матки /Л.И. Мальцева [и др.]// Практическая медицина. – 2012. – №9(65). – С. 73-76.
15. Роговская, С.И. Интервью с Альбертом Сингером, соучредителем и попечителем Британского общества кольпоскопии и патологии шейки матки / С.И. Роговская // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак, 2016. – №3 (32). – С. 106-112.
16. Шипулина, О.Ю. Выявление патологии шейки матки в традиционной цитологии при использовании совместного ВПЧ-ПАП-теста /О.Ю. Шипулина, Т.Н. Романиук, Г.В. Лешкина// Молекулярная диагностика, 2017. Т. 1 Раздел 2. ВПЧ-тестирование и профилактика рака шейки матки. – С. 122-123.
17. Вакцинопрофилактика заболеваний, вызванных вирусом папилломы человека: позиции доказательной медицины/ А.А. Баранов [и др.]// Обзор клинических рекомендаций. Вопросы современной педиатрии. – 2017. – №16 (2). – С. 107-117.
18. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: inform bulletin [Электронный ресурс]. – World Health Organization, 2018. –URL: [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/humanpapillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/humanpapillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).
19. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. /Malagón T[et al.] //The Journal of Infectious Diseases, October 01, 2012; Volume 12, Issue 10, Pages 781-789
20. Абакарова, П.Р. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки. Возможности комплексной терапии / П.Р. Абакарова, В.Н. Прилепская // Гинекология. – 2017. – №19 (5). – С. 4-9.
21. ВПЧ-ассоциированные заболевания у женщин и мужчин: клинические и практические аспекты / Н.М. Назарова [и др.]// Медицинский оппонент 2018. – №1(4). – С. 22-28.
22. World Cancer Report. Edited by Stewart BW, Wild CP. Lyon, France:International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2014.
23. Distridution of human papillomavirus types in Thin Prep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. Evans MF [et al.] Cancer 2006;106:1054-1064
24. Прилепская, В.Н. Папилломавирусная инфекция – от ранней диагностики к рациональной терапии / В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С. 101.
25. Immune responses to human papillomavirus. /Stanley M [et al.]// Vaccine2006; 24S1:16–22.
26. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years Wheeler CM [et al]. J Infect Dis 2009; 199 (7): 936–44.
27. Прилепская, В.Н. ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки: скрининг, методы обследования, принципы лечения /В.Н. Прилепская// Гинекология. – 2019. – №03. – С. 6-8.
28. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations [Электронный ресурс] // Vaccine. – 2017. – Vol. 35, № 43. – P. 5753-5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069
29. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a metaanalysis / S. De Sanjose [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. – 2007. – №7. P. 453–459. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5

REFERENCES

1. Profilaktika raka sheiki матки: rukovodstvo dlya vrachei (Prophylaxis of cervical cancer)/ G. T. Sukhikh [i dr.]– M.: MEDpress-inform, 2012. – 190 с. (In Russ)
2. Lowy, D.R. HPV vaccination to prevent cervical cancer and other HPVassociated disease: from basic science to effective interventions / D.R. Lowy // Clin Invest.- 2016.- 126 (1).- p.5–11.(in English)
3. The diversity of human papillomavirus types in the female population of Ufa./ A.G. Yashchuk [et al.] // Meditsinskii vestnik Bashkortostana- 2019-14 (2 (80))- p.25-29.
4. Rogovskaya, S. I. Ya idu iskat'... Organizatsiya onkoskrininga organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy / S. I. Rogovskaya, T. V. Ovsyannikova, O. V. Lishchuk // Status Praesens. – 2018. – № 5. – S. 39- 45.(In Russ)
5. Dobrokachestvennyye i predrakovye zabelevaniya sheiki матки s pozitsii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendatsii (protokoly diagnostiki i vedeniya bol'nykh). ROAG. Utv. MZ RF ot 02.11.2017 g. №15-4/10/2/-76-76. Myu- 2017- s.54. (In Russ)
6. «Podvodnye kamni» sverikal'nogo skrininga. S. V. Firichenko [i dr.] - Doktor.Ru.- 2018. -№ 2 (146). -s. 26–34. (In Russ)
7. Mal'tseva, L.I. Innovative approaches to the diagnosis pre-cancer and cervical cancer in women since HPV-associated cervicitis. / L.I. Mal'tseva, L.N. Farrakhova, M.A. Nyukhnin. //Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal. № 3, 2013- s.86-89/ (In Russ)
8. Armstrong, E. P. Prophylaxis of cervical cancer and related cervical disease: a review of the cost-effectiveness of vaccination against oncogenic HPV types./ E. P. J. Armstrong// Manag. Care Pharm, 2010- 16(3): 217–p.30.(in Eng)
9. Novye vozmozhnosti rannei diagnostiki i profilaktiki VPCh-assotsirovannykh porazhenii sheiki матки. V.N. Prilepskaya [i dr.] - Meditsinskii совет. Ginekologiya,2019- s.72-76. (In Russ)
10. Otsenka kachestva zhizni zhenshchin pri porazheniyakh epiteliya sheiki матки, assotsirovannykh s virusom papillomy cheloveka E.G.Sycheva [i dr.] –Ginekologiya, 2018- 05: 18-s.21. (In Russ)
11. Comparison of the Roche Cobas® 4800 HPV assay to Digene Hybrid Capture 2,Roche Linear Array and Roche Amplicor forDetection of High-Risk Human Papillomavirus Genotypes in Women undergoing treatment forcervical dysplasia./Phillips S [et al.] // J ClinVirol., 2015- Jan., 62:63-p.5. (in Eng)
12. Comparison of HPVdetection technologies: Hybrid capture 2,PreTect HPV-Proofer and analysis of HPV DNAviral load in HPV16, HPV18 and HPV33 E6/E7mRNA positive specimens./ Karlsen F [et al.] // J VirolMethods, 2009-Jan.- 155(1): 61-p.6.(in Eng)
13. MicroRNAs are biomarkers of oncogenichuman papillomavirus infections./ Wang X [et al.] //ProcNatlAcadSciUSA, 2014, Mar.- 18, 111(11): 4262-p.7.(in Eng)
14. Otsenka VPCh-assotsirovannogo khronicheskogo tservitsita, kak faktora riska razvitiya raka sheiki матки. /L.I. Mal'tseva [i dr.]// Prakticheskaya meditsina,2012g.- 9(65)-s.73-76 (In Russ)
15. Rogovskaya, S.I. Interv'yu s Al'bertom Singerom, souchreditelem i popechitelem Britanskogo obshchestva kol'poskopii i patologii sheiki матки. / S.I.Rogovskaya // StatusPraesens. Ginekologiya, akusherstvo, besplodnyi brak, 2016. – №3 (32)- s.106-112.(In Russ)
16. Shipulina, O.Yu. Vyyavlenie patologii sheiki матки v traditsionnoi tsitologii pri ispol'zovanii sovmestnogo VPCh-PAP-testa. O.Yu. Shipulina, T.N. Romanyuk, G.V. Leshkina -Molekulyarnaya diagnostika, 2017. Tom 1 Razdel 2. VPCh-testirovanie i profilaktika raka sheiki матки -s.122-123.(In Russ)

17. Vaksinoprofilaktika zaboлевanii, vyzvannykh virusom papillomy cheloveka: pozitsii dokazatel'noi meditsiny. / Baranov A. A. [i dr.] // Obzor klinicheskikh rekomendatsii. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2017; 16 (2): 107–117. (In Russ)
18. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer: inform bulletin [Elektronnyi resurs]. – World Health Organization, 2018. – URL: [http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/humanpapillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/humanpapillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer). (in Eng)
19. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. /Malagón T [et al.] //The Journal of Infectious Diseases, October 01, 2012; Volume 12, Issue 10, Pages 781-789(in Eng)
20. Abakarova, P.R. VPCh-assotsirovannye zabolevaniya sheiki matki. Vozможности kompleksnoi terapii. /Abakarova P.R., Prilepskaya V.N. // Ginekologiya. 2017; 19 (5): 4–9. (In Russ)
21. VPCh-assotsirovannye zabolevaniya u zhenshchin i muzhchin: klinicheskie i prakticheskie aspekty. /Nazarova N.M. [i dr.]// Meditsinskii opponent 2018; 1(4) 22–28.
22. World Cancer Report. Edited by Stewart BW, Wild CP. Lyon, France:International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2014.(in Eng)
23. Distribution of human papillomavirus types in Thin Prep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. Evans MF [et al.] Cancer 2006;106:1054-1064 (in Eng)
24. Prilepskaya, V.N. Papillomavirusnaya infektsiya – ot rannei diagnostiki k ratsional'noi terapii. /Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R.// Akusherstvo i ginekologiya. 2013; 2: c.101 (In Russ)
25. Immune responses to human papillomavirus. /Stanley M [et al.]// Vaccine 2006; 24S1:16–22.
26. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16–26 years Wheeler CM [et al]. J Infect Dis 2009; 199 (7): 936–44.
27. Prilepskaya, V.N. VPCh-assotsirovannye zabolevaniya sheiki matki: skринing, metody obsledovaniya, printsipy lecheniya. /V.N. Prilepskaya// Ginekologiya. 2019; 03: c.6-8
28. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations [Электронный ресурс]// Vaccine. – 2017. – Vol. 35, № 43. – P. 5753-5755. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.069
29. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a metaanalysis / S. De Sanjose [et al.] // The Lancet. Infectious diseases. – 2007. – №7. P. 453–459. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5

УДК 618.396.616-053.3:314.14

© Коллектив авторов, 2020

О.А. Брюханова¹, Р.Х. Бахитова², Э.Н. Ахмадеева¹, А.А. Ильина¹
**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ КАК ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА
 МЛАДЕНЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Институт экономики, финансов и бизнеса

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», г. Уфа

В статье представлены современные данные о факторах риска преждевременных родов, ближайших и отдаленных исходах у недоношенных детей. Преждевременные роды являются одним из наиболее значимых факторов младенческой заболеваемости и смертности. Дети, родившиеся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, имеют высокий риск как тяжелых осложнений в первые дни и месяцы жизни, так и тяжелых отдаленных последствий. Риск развития инвалидирующих заболеваний сопряжен с гестационным возрастом младенца и массой тела при рождении. В настоящее время не установлены общепринятые критерии минимальной массы тела и срока гестации для выхаживания и интенсивного лечения недоношенных новорожденных. Исследования, проведенные в различных странах, свидетельствуют, что частота и количество тяжелых заболеваний значительно возрастают у детей, родившихся на сроке 22-24 недели гестации. Наиболее значимыми инвалидирующими заболеваниями у детей, родившихся глубоко недоношенными, являются детский церебральный паралич, грубая задержка психического и моторного развития, нарушения зрения и слуха. Прогнозирование риска инвалидизации и продолжительности жизни недоношенных детей с помощью математических моделей позволяет оценить продолжительность лечения и реабилитации этих детей в долгосрочной перспективе.

Ключевые слова: недоношенные дети, смертность, заболеваемость, инвалидизация.

О.А. Bryukhanova, R.Kh. Bakhitova, E.N. Akhmadeeva, A.A. Ilyina
**PRETERM BIRTH AS THE MAIN REASON
 FOR INFANT MORTALITY AND MORBIDITY**

The article presents current information on risk factors, immediate and long-term outcomes in premature babies. Preterm birth is one of the most significant factors in infant morbidity and mortality. Children born with very low and extremely low body weight have a high risk of both severe complications in the first days and months of life, and severe long-term consequences. The risk of developing disabling diseases is associated with gestational age and birth weight. Currently, there are no generally accepted criteria for minimum body weight and gestational age for nursing and intensive treatment of premature newborns. Studies conducted in various countries show that the frequency and number of severe diseases significantly increase in children born at 22-24 weeks of gestation. The most significant disabling diseases in children born very prematurely are cerebral palsy, severe delay in mental and motor development, visual and hearing disorders. Predicting the risk of disability and life expectancy of premature babies using mathematical models allows us to estimate the duration of treatment and rehabilitation of these children in the long term period.

Key words: premature babies, mortality, incidence, disability.

Значимым показателем благополучия общества является состояние здоровья детей. Проблема рождения здорового поколения приобретает особую актуальность в связи с ухуд-

шением репродуктивного здоровья населения. Активное использование вспомогательных репродуктивных технологий, высокая частота соматических заболеваний женщин, рост числа

поздних и многоплодных беременностей повышают вероятность преждевременных родов во всем мире [4]. По данным ВОЗ в 2018 году в 184 странах уровень преждевременных родов колебался от 5% в экономически развитых странах до 18% в странах Африки [3]. В Российской Федерации в 2018 году удельный вес недоношенных составил 6,2% от числа всех родившихся живыми, при этом удельный вес детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) составил 0,66% от всех живорожденных младенцев с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – 0,39% [6]. В Республике Башкортостан в 2019 году недоношенными родилось 6,6% новорожденных, удельный вес детей с ОНМТ составил 0,75% от всех живорожденных младенцев, с ЭНМТ – 0,43%.

Преждевременные роды обусловлены множеством факторов: материнские инфекции, нарушение плацентарного кровотока, экстрагенитальные заболевания матери, гормональные нарушения, истмико-цервикальная недостаточность, стресс и ряд других, порой неизвестных причин. Наиболее значимым фактором риска недоношенности признаны преждевременные роды в анамнезе, частота повторных преждевременных родов при этом возрастает до 30%. В настоящее время нет эффективных методов прогнозирования преждевременных родов, но некоторые репродуктивные факторы риска определены: многоплодная беременность, возраст матери, курение, ожирение, преэклампсия, генитальные инфекции, врожденные аномалии, вспомогательные репродуктивные технологии [8;12]. Кроме того, в ряде исследований были обнаружены значительные социально-экономические различия при преждевременных родах, например, было показано, что риск преждевременных родов связан с профессией и уровнем образования [18]. По данным Khashan A.S. и соавт. риск преждевременных родов был повышен в возрасте 14-17 лет по сравнению с контрольной группой, в которой возраст матерей составил 20-29 лет [15].

Преждевременные роды являются одним из наиболее значимых факторов младенческой смертности и заболеваемости с долгосрочными неблагоприятными последствиями для здоровья, когнитивными нарушениями, а также значительными финансовыми расходами для здравоохранения. В большинстве экономически развитых стран на долю недоношенных детей приходится свыше 60% случаев младенческой смертности. Недоношенность на сегодняшний день является ведущей причиной младенческой смертности во всем мире. Ана-

лиз, проведенный Романовой Т.А. и соавт., показал, что выживаемость детей, родившихся на сроке гестации 28 недель и менее, составила 49%, при этом выживаемость детей, рожденных на сроке 27-28 недель гестации, составила 63 %, а детей, родившихся на сроке 22-24 недели гестации, – всего 16,7% [1].

Национальный центр статистики здравоохранения США оценивает выхаживание одного недоношенного ребенка в 60 тысяч долларов, в то время как лечение доношенного ребенка в среднем составляет 4300 долларов [9]. Финансовые потери, связанные с преждевременными родами, в США составляют не менее 26,2 миллиардов долларов в год и с каждым годом эта сумма увеличивается [8]. Каррапато М.Р.Г. и соавт. пришли к выводу, что один недоношенный ребенок в течение первого года жизни обойдется налогоплательщикам в среднем в 10 раз дороже, чем новорожденный, родившийся в срок [5].

Современные возможности выхаживания детей, родившихся глубоко недоношенными, ограничены и зачастую не позволяют избежать развития тяжелых осложнений. В европейских исследованиях приводятся различные критерии определения минимальной массы тела и срока гестации для выхаживания и интенсивного лечения недоношенных детей. В ряде стран, таких как Бельгия, Испания, Франция, Нидерланды, Финляндия, не предусмотрены реанимационные мероприятия для новорожденных, родившихся на сроках гестации 22-23 недели. Для детей, родившихся на сроке гестации менее 25 недель, рекомендовано принимать решение индивидуально по информированному согласию родителей. Исследования, проведенные в странах Европы, показывают, что срок гестации 22-24 недели и масса тела 500-600 г являются предельной зоной жизнеспособности, так как смертность в данной группе детей очень высока [13].

Новорожденные, родившиеся преждевременно, имеют повышенный риск как краткосрочных осложнений, связанных с незрелостью многих органов и систем, так и тяжелых отдаленных последствий: детский церебральный паралич, умственная неполноценность, нарушения зрения и слуха [4]. Среди выживших недоношенных детей хроническая заболеваемость и инвалидизация остаются высокими без существенной тенденции к снижению. В работе Patel R. проведен обзор краткосрочных и долгосрочных результатов исследований для глубоко недоношенных детей, родившихся в США и других развитых странах. Среди выживших недоношенных детей

констатирована высокая частота заболеваемости бронхолегочной дисплазией (БЛД) – от 88% у родившихся на сроке 22 недели гестации до 24% у родившихся на сроке 28 недель гестации. Выживание с тремя тяжелыми заболеваниями (БЛД, тяжелая ретинопатия, серьезные повреждения головного мозга) при выписке является главным фактором риска инвалидности в возрасте 5 лет или смерти [17].

Исследование, проведенное в перинатальном центре Канады, свидетельствует, что все выжившие дети, рожденные на сроке гестации 23-24 недели, имели тяжелые заболевания. В частности, у 44% детей были выявлены внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени тяжести, у 58,3% – ретинопатия недоношенных [16]. Исследования, проведенные Виноградовой И.В. и соавт., показали, что каждый ребенок, родившийся с массой тела менее 1000 г, к моменту выписки из перинатального центра имел в среднем по 5,3 заболевания [2]. По данным Турти Т.В. и соавт. у детей с ЭНМТ частота ретинопатии недоношенных составляет 63%, БЛД – 48%, недостаточность питания – 35%. У детей с ОНМТ частота данных патологий составляет 45%, 15% и 25% соответственно [11]. По данным Сахаровой Е.С. и соавт. 70% детей, родившихся глубоко недоношенными, к 3 годам жизни имели нормальные показатели психомоторного и физического развития. У остальных детей этой группы наблюдались тяжелые заболевания: детский церебральный паралич в 16% случаев, задержка психомоторного развития – в 25%, патология зрения и слуха – в 15% случаев. У трети детей выявлено сочетание инвалидирующих состояний (сочетание ДЦП и умственной отсталости, слепоты и двигательных нарушений, бронхиальной астмы) [10]. Основной причиной инвалидности у

глубоко недоношенных детей является детский церебральный паралич.

Одним из перспективных направлений решения проблемы недоношенности является использование математических моделей для оценки ближайших и отдаленных исходов, прогнозирования продолжительности жизни, риска инвалидизации недоношенных детей. Так, в работе Бахитовой Р.Х. с соавт. выживаемость недоношенных детей изучалась на основе моделей пропорциональных рисков Кокса. Для оценки риска инвалидности недоношенных детей применяли бинарную многофакторную регрессию. Полученные результаты позволили оценить количество мероприятий по уходу, продолжительность лечения и реабилитации детей с ОНМТ и ЭНМТ в долгосрочной перспективе [7]. Wesenu M. и соавт. исследовали время пребывания недоношенных детей в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. С помощью непараметрической (метод Каплана-Мейера), полупараметрической (регрессионная модель Кокса) и параметрической (экспоненциальная регрессия, регрессия Вейбулла, логистическая модель регрессии) моделей выживаемости были определены основные факторы риска смерти новорожденных детей. К этим факторам относятся асфиксия, респираторный дистресс-синдром (болезнь гиалиновых мембран), сепсис, желтуха, низкий гестационный возраст [19].

Таким образом, проблема профилактики преждевременных родов и выхаживания детей с ЭНМТ и ОНМТ остается актуальной для здравоохранения во всем мире. Показателем успешного выхаживания глубоко недоношенных детей на сегодня является как снижение показателя младенческой смертности, так и обеспечение качества их жизни.

Сведения об авторах статьи:

Брюханова Ольга Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: olgabr22@yahoo.com.
Бахитова Раиля Хурматовна – д.э.н., профессор, заведующий кафедрой цифровой экономики и коммуникации ИНЭФБ БашГУ. Адрес: 450076, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32. E-mail: bakhitovarah@mail.ru.
Ахмадеева Эльза Набихметовна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pедиатр@ufanet.ru.
Ильина Анастасия Александровна – студентка педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anastasiailina35@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анализ смертности детей с экстремально низкой массой тела / Т.А. Романова Т.А. [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2015. – № 4 (59). – С.51-53.
2. Виноградова, И.В. Состояние здоровья детей с экстремально низкой массой тела при рождении в отдаленные периоды жизни / И.В. Виноградова, М.В. Краснов // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. – Т.6, №1. – С.20-25.
3. ВОЗ. Информационный бюллетень. Преждевременные роды. 2018 [Электронный ресурс] <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/preterm-birth> (дата обращения: 13.11.2020).
4. Гаврилова, А.А. Сверхранные и ранние преждевременные роды: спорные вопросы / А.А. Гаврилова, А.Н. Парыгина // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2018. – №20 (1). – С. 4-28.
5. Затраты общества, связанные с недоношенностью / М.Р.Г. Каррапато [и др.] // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. – 2014. – № 1. – С. 43-50.

6. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации, 2019 [Электронный ресурс] <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2018-god> (дата обращения: 13.11.2020).
7. Преждевременные роды – нерешенная мировая проблема / В.Е.Радзинский [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. Приложение. – С. 55-64.
8. Пякхель, О.Ю. Медико-социальные аспекты выхаживания недоношенных детей с экстремально низкой массой тела / О.Ю.Пякхель, И.П. Королева, Н.В.Туркина // Медицинская сестра. – 2011. – №8. – С. 25-31.
9. Сахарова, Е.С. Особенности психомоторного развития глубоко недоношенных детей / Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – №6. – С.84-90.
10. Статистические модели экономического бремени: тематическое исследование в медицине / И.А. Лакман И.А.[и др.] // Международный журнал экономики и делового администрирования. – 2019. – №7 (Специальный выпуск 2). – С. 63-73.
11. Турти, Т.В. Состояние нутритивного статуса, физического и психомоторного развития недоношенных детей: наблюдательное проспективное сравнительное исследование / Т.В. Турти, А.А.Горбачёва, О.Л. Лукоянова // Педиатрическая фармакология. – 2018. – №15. – С.50–57.
12. Contribution of risk factors to extremely, very and moderately preterm births – register-based analysis of 1,390,742 singleton births / S.Raisanen [et al.] // PLoS One – 2013; 8 (4): e60660. Опубликовано на сайте 2013 Apr 5. doi: 10.1371 / journal.pone.0060660 (Date of request 13.11.2020).
13. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: Prospective population-based observational study (EXPRESS) / K. Kallén [et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2015. – №94(11). P. 1203-1214.
14. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / L. Liu [et al.] // Lancet. – 2015. – № 385. – P. 430-40.
15. Khashan A.S. Preterm birth and reduced birthweight in first and second teenage pregnancies: a register-based cohort study / A.S.Khashan, P.N.Baker, L.C.Kenny // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2010. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-36> (Date of request 13.11.2020).
16. Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnancies Delivered at 23 Weeks' Gestation / J.M.G.Crane [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynecology Canada. – 2015. – №37(3). – P.214-224.
17. Patel R. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants / R. Patel // American Journal of Perinatology. – 2016. – № 33(03). – P. 318-328.
18. Trends in socioeconomic differences in Finnish perinatal health 1991–2006. / M. Gissler [et al.] // Epidemiol Community Health. – 2009. – № 63(6). – P. 420-425.
19. Wesenu M. Modeling Determinants of Time-To-Death in Premature Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Unit in Jimma University Specialized Hospital / M. Wesenu, S. Kulkarni, T.Tilahun T // Annals of Data Science. – 2017. – № 4(3). – P. 361-381.

REFERENCES

1. The analysis children`s with extreme low weight body / Romanova T.A. [et al.] // Mother and baby in Kuzbass. – 2015. – № 4 (59). – С. 51-53 (In Russ).
2. I.V. Vinogradova, M.V. Krasnov The state of health of children with extremely low weight at birth in remote periods of life / I.V. Vinogradova, M.V. Krasnov // The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. – 2013. – Т.6, №1. – С. 20-25 (In Russ).
3. WHO. Fact-sheet. Preterm births. 2018 URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (Date of request: 13.11.2020).
4. Gavrilova A.A., Parygina A.N. Extra-early and early premature births: controversial issues / Gavrilova A.A., Parygina A.N. // The Journal of scientific articles «Health & education millennium». – 2018. – №20 (1). – С. 4-28 (In Russ).
5. The costs of prematurity / M.R.G. Carrapato [et al.] // Obstetrics and gynecology. News. Views. Education. – 2014. – № 1. – С. 43-50 (In Russ).
6. Osnovnye pokazateli zdorov'ya materi i rebenka, deyatel'nost' sluzhby okhrany detstva i rodovspomozheniya v Rossiiskoi Federatsii. M., 2019, FGBU «TsNIIOIZ» Minzdrava Rossiiskoi Federatsii URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2018-god> (In Russ).
7. Preterm delivery is an unsettled world problem / Radzinsky V.E [et al.] // Obstetrics and gynecology. News. Views. Education. – 2018. – Т. 6, № 3. Приложение. – С. 55-64 (In Russ).
8. O.Yu. Pyakhkel Nursing care for extremely-low-birth-weight premature infants^ sociomedical aspects / O.Yu. Pyakhkel, I.P. Koroleva, N.V. Turkina // Meditsinskaya sestra. – 2011. – №8. – С. 25-31(In Russ).
9. Elena S. Sakharova Neurodevelopmental outcomes in very-low-birth-weight infants / Elena S. Sakharova, Elena S. Keshishian, Galina A. Alyamovskaya // The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. – 2013. – №6. – С.84-90 (In Russ).
10. Statisticheskie modeli ekonomicheskogo bremini: tematicheskoe issledovanie v meditsine / I.A. Lakman I.A.[i dr.] // Mezhdunarodnyi zhurnal ekonomiki i delovogo administrirovaniya. – 2019. – № 7 (Spetsial'nyi vypusk 2). – S. 63-73 (In Russ).
11. Tatiana V. Turti Nutritional Status, Physical and Psychomotor Development of Premature Infants: A Prospective Observational Comparative Study / Tatiana V. Turti, Anna A. Gorbacheva, Olga L. Lukoyanova // Pediatric pharmacology. – 2018. – №15. – С.50–57 (In Russ).
12. Contribution of risk factors to extremely, very and moderately preterm births – register-based analysis of 1,390,742 singleton births / S.Raisanen[et al.] // PLoS One – 2013; 8 (4): e60660. Опубликовано на сайте 2013 Apr 5. doi: 10.1371 / journal.pone.0060660 (Date of request 13.11.2020).
13. Impact of obstetric factors on outcome of extremely preterm births in Sweden: Prospective population-based observational study (EXPRESS) / K. Kallén[et al.] // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2015. – №94(11). P. 1203-1214.
14. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis / L. Liu [et al.] // Lancet. – 2015. – № 385. – P. 430–40.
15. Khashan A.S. Preterm birth and reduced birthweight in first and second teenage pregnancies: a register-based cohort study / A.S.Khashan, P.N.Baker, L.C.Kenny // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2010. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-10-36> (Date of request 13.11.2020).
16. Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnancies Delivered at 23 Weeks' Gestation / J.M.G.Crane [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynecology Canada. – 2015. – №37(3). – P.214-224.
17. Patel R. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants / R. Patel // American Journal of Perinatology. – 2016. – № 33(03). – P. 318-328.
18. Trends in socioeconomic differences in Finnish perinatal health 1991–2006. / M. Gissler [et al.] // Epidemiol Community Health. – 2009. – № 63(6). – P. 420-425.
19. Wesenu M. Modeling Determinants of Time-To-Death in Premature Infants Admitted to Neonatal Intensive Care Unit in Jimma University Specialized Hospital / M. Wesenu, S. Kulkarni, T.Tilahun T // Annals of Data Science. – 2017. – № 4(3). – P.361-381.

М.Х. Гурциев¹, Ю.О. Жариков², Е.А. Александрова²,
М.И. Шкердина², С.Ж. Антонян¹, П.А. Ярцев^{1,3}

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ НУТРИЦИОННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИСФАГИИ

¹ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, г. Москва

Проблема нутриционной поддержки для пациентов группы риска, особенно при синдроме дисфагии различной этиологии, остается одной из актуальных на протяжении последних десятилетий. В статье рассмотрены современные тенденции к оценке нутриционного статуса пациента и отражены основные патофизиологические изменения при его нарушениях, а также его клиническое значение. Анализ зарубежной и отечественной литературы показал, что сегодня используются различные индексы: индекс массы тела, субъективная глобальная оценка состояния питания, прогностический нутриционный индекс, прогностический индекс гипотрофии, периоперационный нутриционный скрининг и др. Обобщив данные литературы, можно утверждать, что при прогнозировании течения заболевания и оценке риска оперативных методов лечения определение нутриционного статуса является одним из основополагающих факторов для лечебной тактики при заболеваниях, сопровождающихся синдромом дисфагии.

Ключевые слова: синдром дисфагии, методы оценки нутриционного статуса, осложнения.

M.Kh. Gurtsiev, Yu.O. Zharikov, E.A. Alexandrova,
M.I. Shkerdina, S.Zh. Antonyan, P.A. Yartsev

APPROACHES TO ASSESSING NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH DYSPHAGIA SYNDROME

The problem of nutritional support for patients at risk, especially for dysphagia syndrome of any etiology, remains one of the most pressing topics for decades. The article discusses current trends in assessing the nutritional status of a patient and reflects the main pathophysiological changes in its disorders, as well as their clinical significance. Analysis of foreign and domestic literature has shown that various indices are used today: body mass index, subjective global assessment of nutrition status, predictive nutritional index, predictive hypotrophy index, perioperative nutritional screening, etc. Summarizing the literature data, it can be stated that in predicting the course of the disease and assessing the risk of surgical methods of treatment, determining the nutritional status is one of the fundamental factors for therapeutic tactics aimed at correcting the course of the disease complicated by dysphagia.

Key words: dysphagia, nutritional status assessment, complications.

На сегодняшний день проблема нутриционного статуса и необходимости длительного энтерального питания для ургентных больных с тяжелыми травмами и поражениями головного мозга с нарушением сознания и дисфагией сохраняет свою актуальность [1–3]. Около ¼ пациентов с синдромом дисфагии подвержены таким серьезным осложнениям, как трахеопищеводные свищи, аспирации и аспирационные пневмонии [4–6]. При этом также не теряют значимости развивающиеся структурные изменения в виде гипотрофии и/или обезвоживания у 25% пациентов с дисфагией [1,5]. Хорошо известно, что недостаточность питания является очень распространенным состоянием в группе пациентов пожилого возраста и ассоциируется не только с риском послеоперационных осложнений, но и с отдаленными результатами лечения [7]. Согласно статистике алиментарные нарушения развиваются более чем в 80% случаев у больных раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта [8].

Пациенты с адекватным исходным нутриционным статусом могут находиться до 10

дней в условиях частичного голодания (с поддержанием водно-электролитного состава инфузионной терапией) до того состояния, когда запустится каскад биохимических процессов катаболизма белка [9]. Более длительные периоды голодания вне зависимости от исходного состояния пациента достоверно неблагоприятно влияют на течение основного заболевания [7]. Поддержание и коррекция адекватного питания (энтеральным или парентеральным путем) необходимы для пациентов с исходно имеющимися признаками истощения [9].

При развитии состояний, приводящих к дисфагии и нарушающих естественный пассаж пищи по желудочно-кишечному тракту вследствие органических или функциональных причин, одним из основных направлений терапии будет нутриционная поддержка и коррекция нутриционного статуса такого больного [10]. Исходя из этого, базовым будет определение состояния нутриционного статуса пациента.

В диетологии нутриционный (пищевой) статус пациента определяется как комплекс антропометрических и лабораторных парамет-

ров, характеризующих соотношение основных компонентов тела [11]. Под нутриционным статусом понимают метаболическое (отношение эндогенных процессов катаболизма и анаболизма) и фактическое структурно-функциональное состояние организма (жировая масса тела, тощая масса тела, белковая составляющая крови) [12]. Оценка статуса питания, степени и вида его нарушений имеет важное значение для определения тактики его коррекции. Динамический мониторинг статуса питания пациента позволяет распознать состояние нутриционной недостаточности (НН) (нутритивного риска), и сформировать персонализированные подходы к коррекции данного состояния на всех этапах лечения особенно пациентов хирургического профиля [7].

На сегодняшний день имеется широкий арсенал методов определения нутриционного статуса пациентов, который включает в себя нутриционный скрининг, лабораторные тесты, функциональные тесты и объективные обследования. При этом отсутствуют общепризнанные критерии определения истинного уровня НН. Наиболее распространенными

остаются антропометрический метод, основанный на измерении роста и веса пациента с последующим определением индекса массы тела (ИМТ) и/или других формул, отражающих содержание жировой ткани и объема водных секторов в организме, определение окружности плеча на уровне средней 1/3 и измерение толщины кожной складки над трехглавой мышцей плеча, биоимпедансный анализ [13]. Из лабораторных методов диагностики НН наиболее часто в клинической практике используются подсчет числа лимфоцитов и определение показателя сывороточного альбумина [12,14].

В практической медицине для работы с хирургическими больными при оценке нутриционного статуса сегодня предложены многочисленные методы: субъективная глобальная оценка состояния питания (Subjective Global Assessment, SGA), рекомендованная к использованию Американским обществом парентерального и энтерального питания, прогностический нутриционный индекс (ПНИ), прогностический индекс гипотрофии (ПИГ) и т.д. [12,15].

ОПРОСНИК SGA

Критерий	A (норма)	B (умеренная недостаточность)	C (тяжелая недостаточность)
Потеря веса за последние 6 месяцев	Потеря < 5%	Потеря 5-10%	Потеря >10%
Пищевой рацион	>90% от нормы	70-90% от необходимого	<70% от необходимого
Гастроинтестинальные синдромы (тошнота, рвота, диарея)	Нет	Интермитирующие	Ежедневно, на протяжении более 2-х недель
Функциональная способность	Полная	Сниженная	Пациент «прикован» к постели
Основное заболевание	Ремиссия	Вялотекущее течение	Острое/обострение
Подкожный жир	Норма	Снижен	Значительно снижен
Мышечная масса	Норма	Снижена	Значительно снижена
Ортостатический отек	Нет	Слабый	Выраженный
Асцит	Нет	Слабый	Выраженный

Прогностический нутриционный индекс (ПНИ) используется для прогнозирования хирургических рисков. Его значение <40 баллов указывает на низкий уровень риска операции, 40–50 баллов – умеренный и >50 баллов – высокий [16].

ПНИ= 158 – 1,66 (А) – 0,78 (КЖСТ) – 0,20 (Тр) – 5,8 (КР), где А – альбумин (г/л), КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом (мм), Тр – трансферрин (г/л), КР – кожная реактивность (0 – нет реакции, 1 – папула до 5 мм, 2 – папула более 5 мм).

Для оценки степени риска хирургического вмешательства и риска послеоперационных осложнений также был предложен прогностический индекс гипотрофии [11], для расчета которого используется формула:

ПИГ (%) = 140 – 1,5 (А) – 1 (ОП) – 0,5 (КЖСТ) – 20 (Л), где А – сывороточный (г/л); ОП – окружность плеча на уровне средней 1/3 (см); КЖСТ – кожно-жировая складка над

трицепсом (мм); Л – абсолютное количество лимфоцитов крови в тыс. в 1мкл. При этом комплексная оценка всех компонентов нутриционного статуса – висцерального белка (альбумин), соматического белка (окружность плеча), жировых депо (складка над трицепсом) и иммунного статуса (число лимфоцитов) является преимуществом индекса.

Уровень ПИГ 0–20% характеризует норму нутриционного статуса, 20–30% – белково-энергетической недостаточности легкой степени, от 30 до 50% – среднетяжелой и выше 50% – тяжелой. При недостаточности питания средней степени тяжести возрастает риск послеоперационных осложнений, а белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени ассоциируется с увеличением риска летального исхода [11].

Группа авторов из Германии предлагает к использованию следующую методику – периоперационный нутриционный скрининг

(perioperative nutrition screen, PONS), который является модифицированной версией шкалы MUST (malnutrition universal screening tool). О наличии нутриционного риска судят, исходя из показателей следующих величин: ИМТ, динамика изменения веса (кг), указание на снижение потребления пищи, а также уровень предоперационного альбумина сыворотки крови. На основе результатов скрининга принимается решение об инициации нутриционной поддержки. Для назначения нутриционной поддержки необходимо наличие хотя бы одного из индикаторов: значение ИМТ $<18,5 \text{ кг/м}^2$ (<20 , если возраст пациента >65 лет), снижение веса $>10\%$ за последние 6 месяцев, суточное потребление $<50\%$ от нормальной диеты в течение предшествующей недели и/или снижение уровня альбумина $<3,0 \text{ г/дл}$ [17].

Китайскими учеными был исследован прогностический индекс нутритивного статуса – гериатрический индекс нутритивного риска (GNRI, Geriatric Nutritional Risk Index), предназначенный для прогнозирования риска связанного с истощением и кахексией осложнений у пожилых людей [8]. Данные об уровне альбуминемии, росте и массе тела использовались для расчета значений индекса: $\text{GNRI} = [1,489 \times \text{сывороточный альбумин (г/л)} + 41,7 \times \text{истинная масса тела/идеальная масса тела}]$. Идеальная масса тела рассчитывалась по уравнению Лоренца:

для мужчин: $\text{рост} - 100 - [(\text{рост} - 150)/4]$;

для женщин: $\text{рост} - 100 - [(\text{рост} - 150)/2,5]$.

Отношение: фактическая масса тела/идеальная масса тела – устанавливалось равным 1, когда масса тела пациента превышала идеальную массу тела. В итоге пациенты были ранжированы на 4 степени риска, связанного с нутриционным статусом: повышенный риск (GNRI <82), умеренный риск (GNRI от 82 до 92), низкий уровень риска (GNRI от 92 до 98) и отсутствие риска (GNRI >98). Нутриционная недостаточность ассоциировалась с преклонным возрастом, локализацией опухоли, высоким уровнем РЭА, высоким уровнем СА19-9, гипоальбуминемией и низким уровнем гемоглобина. Приведенные переменные были включены в многофакторный анализ пропорциональных рисков Cox. Результаты анализа показали, что возраст (отношение рисков (ОР), 1.023, 95% ДИ 1.011-1.035, $P < 0,001$), алкогольный анамнез (ОР, 1.453, 95% ДИ, 1.080-1.954, $P=0,014$), степень дифференцировки клеток опухоли (ОР, 1.633, 95% ДИ, 1.239-2.152, $P < 0,001$), стадия по TNM (ОР, 1.921, 95% ДИ, 1.363-2.709, $P < 0,001$) и индекс GNRI (ОР, 1.757, 95% ДИ, 1.318-2.341, $P < 0,001$) были

статистически значимыми прогностическими факторами для показателя общей выживаемости [8]. При этом авторами не была проведена оценка корреляции индекса нутритивного риска с ближайшими результатами хирургического лечения и тяжестью хирургических осложнений, развившихся в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, не отражен алгоритм нутриционной поддержки в случае определения показаний к ней согласно индексу GNRI.

При этом Miyake H. и соавт. указывают, что этот индекс является объективным и простым инструментом оценки питания, определяемым с использованием параметров только сывороточного альбумина, роста и массы тела пациента [18]. González Madroño A. и соавторы также выявили устойчивую корреляцию между нутриционным статусом, уровнем сывороточного альбумина, общим холестерином в крови и общим числом лимфоцитов, что позволяет использовать данные параметры для стандартизации скрининга нутриционного статуса [19].

По рекомендациям ASPEN 2017 года нутриционная поддержка должна назначаться хирургическим пациентам высокого риска, связанного с факторами питания при наличии одного из критериев:

- ИМТ $< 18,5 \text{ кг/м}^2$;
- потеря веса более 10-15 % в течение 6 месяцев;
- степень С по индексу SGA;
- уровень сывороточного альбумина до операции менее 30 г/л [7,20].

Особую роль играют изменения нутриционного статуса для компонентного состава тела, что по данным ряда исследований взаимосвязано с результатами хирургического лечения больных с различными локализациями опухоли [21,22]. Например, результаты исследования Okumura S. и соавт. показали, что предоперационное снижение индекса скелетной мышечной массы (ИСММ) ($P=0,002$) и ухудшение характеристик этих мышц ($P=0,032$) являются независимыми факторами риска летального исхода у пациентов с I–III стадиями заболевания после операций по поводу внутривенного холангиоцеллюлярного рака [23]. R.J. Coelen et al. показали на примере больных опухолью Клацкина, что низкие показатели ИСММ ассоциированы с повышенным риском развития сепсиса ($P=0,002$) и печеночной недостаточности (степень В или выше (ISGLS), $P=0,020$). При этом большинство пациентов со сниженной мышечной массой имели нормальные показатели ИМТ. Только у 9,5% больных с низкой мы-

шечной массой были определены признаки кахексии, кроме того среди 17% пациентов из общей выборки определялся избыточный вес/ожирение при сниженном ИСММ [24]. Таким образом, показатель ИМТ и его изменения на фоне онкологического заболевания не могут объективно свидетельствовать о нутриционном и метаболическом статусах больного на этапе предоперационной подготовки.

Представляет интерес изучение изменений не только мышечной компоненты состава тела, но и жировой ткани в аспекте результатов лечения. Скелетные мышцы и жировая ткань являются эндокринными секреторными органами. Миоциты продуцируют миокины, а адипоциты продуцируют ряд провоспалительных цитокинов и адипокинов [25]. Также существуют структурные и функциональные различия между висцеральной и подкожной жировой тканью [26]. Накопление висцерального жира, а также внутримышечное накопление жировой ткани повышают уровень провоспалительных цитокинов и адипокинов, что способствует развитию биохимических процессов хронического воспаления и запуску механизмов канцерогенеза. Кроме того, жировая ткань является источником стволовых клеток. Эти клетки обладают канцерогенными свойствами и влияют на микростромальное окружение опухоли, стимулируя ангиогенез. Кроме того, миокины и адипокины влияют на иммунную систему, особенно на естественные Т-киллеры. Отмечаются также нарушения гуморального иммунитета вследствие подавления активности системы комплемента и функции гранулоцитов. Таким образом, считается, что потеря мышц, накопление внутримышечной жировой ткани и висцеральное ожирение ассоциированы с неблагоприятными отдаленными результатами [23,27].

С другой стороны, системная воспалительная реакция ассоциирована с риском нарушения синтеза мышечной ткани и развитием саркопении. Повышение уровня TNF- α способствует развитию воспаления через активацию NF κ - β , что приводит к потере мышечной массы. Кроме того, на синтетические процессы в мышечной ткани влияют изменения пищевого режима, гиперметаболизм, из-

менения аминокислотного профиля, эндотоксемия и митохондриальная дисфункция, увеличение активных форм кислорода. Перечисленные условия способствуют уменьшению синтеза белка и усилению аутофагии, опосредованного протеолиза, что также играет значимую роль в развитии истощения [28].

Следует отметить, что пациентам, имеющим признаки нутриционной недостаточности или заболевания, которые могут привести к этому состоянию вследствие ограничения перорального питания (например, тяжелая нейрогенная дисфагия доброкачественного или злокачественного генеза, опухоли и травмы верхних отделов пищеварительного тракта, тяжелая травма с нарушением сознания), рекомендована инициация энтерального питания через назогастральный зонд с последующим формированием чрескожной эндоскопической гастростомы (ЧЭГ) [2,6,22,29-34]. Результаты 4-летнего проспективного исследования, включившего данные 210 пациентов, которым проведена ЧЭГ по показаниям как при злокачественных, так и при доброкачественных новообразованиях, показали, что при средней потере веса $11,35 \pm 1,5$ кг в течение 3-х месяцев перед ЧЭГ инициация и пролонгированное энтеральное питание через гастростому позволило увеличить вес пациента в среднем на $3,5 \pm 1,7$ кг через год после размещения ЧЭГ. При этом индивидуальная переносимость процедуры была высокой у 83% пациентов, удовлетворительной у 15% и низкой только у 2% пациентов соответственно [35].

Заключение

Нутриционный статус пациента отражает не только его состояние здоровья, но и опосредованно иммунный статус и регенераторный потенциал, что влияет на толерантность пациентов к хирургическим вмешательствам, послеоперационное физическое восстановление и риск развития хирургических осложнений. При прогнозировании течения заболевания и оценке риска оперативных методов лечения определение нутриционного статуса является одним из основополагающих факторов для лечебной тактики, направленной на коррекцию течения заболевания, осложненного развитием синдрома дисфагии.

Сведения об авторах статьи:

Гурциев Марат Хасанбекович - врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Адрес: 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская площадь, 3. E-mail: mgurtsiev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4240-2449.

Жариков Юрий Олегович – к.м.н., доцент кафедры анатомии человека ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России. Адрес: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: dr_zharikov@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9636-3807.

Александрова Екатерина Андреевна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: alex.ktr26@gmail.com.

Шкердина Мария Игоревна – студентка лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: mshkerdina@gmail.com.
Антонян Севак Жораевич – к.м.н., научный сотрудник отделения неотложной хирургической ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Адрес: 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская площадь, 3., E-mail: sevantonian@mail.ru
Ярцев Петр Андреевич – д.м.н., руководитель отделения неотложной хирургической гастроэнтерологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», профессор кафедры общей и неотложной хирургии ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России. Адрес: 129090, г. Москва, ул. Большая Сухаревская площадь, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курбонов, К.М. Чрескожная эндоскопическая гастростомия у пострадавших с черепно-мозговой травмой / К.М. Курбонов, У.М. Пиров, К.Р. Назирбоев // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – №2. – С.116-118.
2. Эволюция концепции ускоренного восстановления после операции: от истоков учения о стрессе до использования в неотложной хирургии (обзор литературы) / Н.А. Сизоненко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №11. – С.71-79. - DOI: 10.17116/hirurgia201811171
3. Dietrich, C.G. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy - Too Often? Too Late? Who Are the Right Patients for Gastrostomy? / C.G. Dietrich, K. Schoppmeyer // World J. Gastroenterol. – 2020. – Vol.26, №20. – P.2464-2471. - doi: 10.3748/wjg.v26.i20.2464.
4. Goldberg, L.S. The role of gastrostomy tube placement in advanced dementia with dysphagia: a critical review / L.S. Goldberg, K.W. Altman // Clin. Interv. Aging. – 2014. - №9. – P.1733-1739. - doi: 10.2147/CIA.S53153.
5. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD) / R. Newman [et al.] // Dysphagia. – 2016. - Vol. 31, № 2. - P.232–249.
6. Актуальность ранних сроков формирования чрескожной эндоскопической гастростомы после инсульта, осложненного тяжелой нейрогенной орофарингеальной дисфагией (обзор литературы) / К.В. Голубев [и др.] // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2019. – Т.178, №3. – С.64-68.
7. Потапов, А.Л. Нутритивная поддержка в онкохирургии: обзор новых клинических рекомендаций / А.Л.Потапов // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – №3. – С. 14-18. - https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803114
8. The Prognostic Value of Preoperative Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma / S.P. Hu [et al.] // Cancer. Manag. Res. – 2020. - №12. – P.385-395. - doi: 10.2147/CMAR.S229341
9. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: Indications, Technique, Complications and Management / Ata A Rahnamai-Azar [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2014. – Vol.20, №24. – P.7739-7751. - doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7739.
10. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience / E.M. Minnella [et al.] // Acta. Oncol. – 2017. – Vol.56, №2. – P.295–300.
11. Хорошилов, И.Е. Роль нутритивной поддержки в интенсивной терапии больных с острым панкреатитом / В.Г. Французов, И.Е. Хорошилов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №6. – С.58-60.
12. The role of nutritional assessment and early enteral nutrition for combined pancreas and kidney transplant candidates / S. Finlay [et al.] // Clin. Nutr. ESPEN. – 2017. – №17. – P.22-27. – doi: 10.1016/j.clnesp.2016.12.002.
13. Биоимпедансометрия как метод оценки компонентного состава тела человека (обзор литературы) / И.В. Гайворонский [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2017. – Т.12, №4. – С. 365-384. - https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.406
14. Сочетание ожирения и трофологической недостаточности у пациента с хроническим алкогольным панкреатитом (клинический случай) / Н.С. Гаврилина [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2018. – Т.8, №6. – С.475-479. - doi: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-475-479
15. Active nutrition policy in the implementation of the hospital nutritional support; results of an observational study / J. Rodriguez Bugueiro [et al.] // Nutr. Hosp. – 2014. – Vol.30, №2. – P.447-452. - doi: 10.3305/nh.2014.30.2.7243.
16. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery / G.P. Buzby [et al.] // Am. J. Surg. – 1980. – Vol.139, №1. – P.160-167. doi: 10.1016/0002-9610(80)90246-9.
17. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway / P.E. Wischmeyer [et al.] // Anesth. Analg. – 2018. – Vol.126, №6. – P.1883-1895. - doi: 10.1213/ANE.0000000000002743.
18. Miyake, H. Geriatric nutrition risk index is an important predictor of cancer-specific survival, but not recurrence-free survival, in patients undergoing surgical resection for non-metastatic renal cell carcinoma / H. Miyake, H. Tei, M. Fujisawa // Curr. Urol. – 2017. – Vol.10, №1. – P.26–31. - doi:10.1159/000447147
19. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment / A.G. Madroño [et al.] // Nutr. Hosp. – 2011. – Vol.26, №3. – P.594-601. - doi: 10.1590/S0212-16112011000300024.
20. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery / A. Weimann [et al.] // Review. Clin. Nutr. – 2017. – Vol.36, №3. – P.623-650. - doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
21. Жариков, Ю.О. Роль массы скелетной мускулатуры в прогнозировании ближайших результатов хирургического лечения больных с опухолью Клацкина / Ю.О. Жариков, Т.С. Жарикова, В.Н. Николенко // Вопросы онкологии. – 2018. – Т.64, №5. – С.564-569.
22. Kirbiyik, F. Knowledge and practices of medical oncologists concerning nutrition therapy: A survey study / F.Kirbiyik, E. Ozkan // Clin. Nutr. ESPEN. – 2018. - №27.- P.32-37. - doi: 10.1016/j.clnesp.2018.07.004.
23. Impact of Skeletal Muscle Mass, Muscle Quality, and Visceral Adiposity on Outcomes Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma / S. Okumura [et al.] // Ann. Surg. Oncol. – 2017. – Vol.24, №4. – P.1037-1045. - doi: 10.1245/s10434-016-5668-3.
24. Preoperative computed tomography assessment of skeletal muscle mass is valuable in predicting outcomes following hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma / R.J. Coelen [et al.] // HPB (Oxford). — 2015. — Vol. 17, №6. — P.520-528. — doi:10.1111/hpb.12394.
25. Pedersen, B.K. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ / B.K. Pedersen, M.A. Febbraio // Nat. Rev. Endocrinol. – 2012. – №8. – P.457–465. -doi: 10.1038/nrendo.2012.49.
26. Ibrahim, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences / M.M. Ibrahim // Obes. Rev. – 2010. - №11. – P.8. - doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
27. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance / E. Zoico [et al.] // Arch. Gerontol. Geriatr. – 2013. - №57. – P.411–416.
28. Dasarathy, S. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease / S. Dasarathy, M. Merli // J. Hepatol. – 2016. – Vol.65, №6. – P.1232-1244. - doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040.
29. Чрескожная эндоскопическая гастростомия как метод выбора для обеспечения энтерального питания у пациентов в длительном (хроническом) критическом состоянии / А.А. Яковлев [и др.] // Клиническая неврология. – 2017. – №4. – С. 8-11.
30. Optimization of surgical outcomes with prehabilitation / D. Santa Mina [et al.] // Appl. Physiol. Nutr. Metab. – 2015.- vol.40, №9. – P.966-969. - doi: 10.1139/apnm-2015-0084
31. Hirschfeld, H.P. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide / H.P. Hirschfeld, R. Kinsella, G. Duque. // Osteoporos. Int. – 2017. -vol.28, №10. – P.2781-2790. - doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.

32. Bisch, S. Impact of Nutrition on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Gynecologic Oncology / S. Bisch, G. Nelson, A. Altman// *Nutrients*. – 2019. – vol.11, №5. – e1088. - doi: 10.3390/nu11051088.
33. Borloni, B. Preoperative Nutritional Conditioning: Why, When and How / B. Borloni, H. Huettner, T. Schuerholz // *Visc. Med.* – 2019. – Vol.35,№5. – P.299-304. - doi: 10.1159/000503041.
34. Zhong, J.X. Effect of nutritional support on clinical outcomes in perioperative malnourished patients : a meta-analysis / J.X. Zhong, K.Kang, X.L. Shu // *Asia. Pac. J. Clin. Nutr.* - 2015. - Vol.24, № 3. - P. 367–378.
35. Löser, C. Enteral long-term nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in 210 patients: a four-year prospective study / C. Löser, S. Wolters, U.R. Fölsch // *Dig. Dis. Sci.* – 1998. – Vol.43, №11. – P.2549-2557. - doi: 10.1023/a:1026615106348.

REFERENCES

1. Kurbanov KM, Pirov UM, Nazirbayev KR. Excessive endoscopic gastrostomy in victims with craniocerebral trauma. *Bulletin of the KSMA named after I. K. Akhunbayev*. 2017; 2:116-118 (In Russ).
2. Sizonenko NA, Surov DA, Solov'ev IA [et al.] Evolution of enhanced recovery after surgery: from the beginning of the study of stress to the introduction in emergency surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2018;(11):71-79. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201811171> (In Russ).
3. Dietrich CG, Schoppmeyer K. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy - Too Often? Too Late? Who Are the Right Patients for Gastrostomy? *World J Gastroenterol*. 2020;26(20):2464-2471. doi: 10.3748/wjg.v26.i20.2464.
4. Goldberg LS, Altman KW. The role of gastrostomy tube placement in advanced dementia with dysphagia: a critical review. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1733-9. doi: 10.2147/CIA.S53153..
5. Newman R, Vilardell N, Clavé P, Speyer R. Effect of Bolus Viscosity on the Safety and Efficacy of Swallowing and the Kinematics of the Swallow Response in Patients with Oropharyngeal Dysphagia: White Paper by the European Society for Swallowing Disorders (ESSD). *Dysphagia*. 2016;31(5):719. doi: 10.1007/s00455-016-9729-3.
6. Golubev KV, Topuzov EE, Oleynik VV, Gorchakov SV. The relevance of the early terms of the formation of percutaneous endoscopic gastrostomy after a stroke complicated by severe neurogenic oropharyngeal dysphagia (review of the literature). *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2019;178(3):64-68. <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2019-178-3-64-68>(In Russ.)
7. Potapov AL. Nutritional support in oncosurgery: review of new clinical recommendations. *Anesthesiology and resuscitation*. 2018;3:14-18. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201803114> (In Russ).
8. Hu S, Chen L, Lin C [et al.]. The Prognostic Value of Preoperative Geriatric Nutritional Risk Index in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer Manag Res*. 2020;12:385-395. doi: 10.2147/CMAR.S229341.
9. Rahemai-Azar AA, Rahnamaiazar AA, Naghshizadian R [et al.]. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy: Indications, Technique, Complications and Management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7739-51. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7739.
10. Minnella EM, Bousquet-Dion G, Awasthi R [et al.]. Multimodal prehabilitation improves functional capacity before and after colorectal surgery for cancer: a five-year research experience. *Acta Oncol*. 2017;56(2):295-300. doi: 10.1080/0284186X.2016.1268268.
11. Frenchov V G, Khoroshilov I E. The Role of nutritional support in intensive care of patients with acute pancreatitis. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009; 6: 58-60 (In Russ).
12. Finlay S, Asderakis A, Ilham A [et al.]. The role of nutritional assessment and early enteral nutrition for combined pancreas and kidney transplant candidates. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;17:22-27. doi: 10.1016/j.clnesp.2016.12.002.
13. Gaivoronskiy IV, Nichiporuk GI, Gaivoronskiy IN, Nichiporuk NG. Bioimpedansometry as a method of the component body structure assessment (review). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina*. 2017; 12(4): 365-384. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2017.406> (In Russ).
14. Gavrilina NS, Ilchenko LYu, Fedorov IG, Nikitin IG. Combination of obesity and malnutrition at a patient with chronic alcoholic pancreatitis (case report). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018; 8(6): 475-479. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-475-479. (in Russ.).
15. Bugueiro JR, Lacquaniti N, Merkel MC, Villagra A. Active nutrition policy in the implementation of the hospital nutritional support; results of an observational study. *Nutr Hosp*. 2014;30(2):447-52. doi: 10.3305/nh.2014.30.2.7243. (in Spanish)
16. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC [et al.]. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg*. 1980;139(1):160-167. doi: 10.1016/0002-9610(80)90246-9.
17. Wischmeyer PE, Carli F, Evans DC [et al.]. American Society for Enhanced Recovery and Perioperative Quality Initiative Joint Consensus Statement on Nutrition Screening and Therapy Within a Surgical Enhanced Recovery Pathway. *Anesth Analg*. 2018;126(6):1883-1895. doi: 10.1213/ANE.0000000000002743.
18. Miyake H, Tei H, Fujisawa M. Geriatric nutrition risk index is an important predictor of cancer-specific survival, but not recurrence-free survival, in patients undergoing surgical resection for non-metastatic renal cell carcinoma. *Curr Urol*. 2017;10(1):26-31. doi: 10.1159/000447147.
19. Madroño AG, Mancha A, Rodríguez FJ [et al.]. The use of biochemical and immunological parameters in nutritional screening and assessment. *Nutr Hosp*. 2011;26(3):594-601. doi: 10.1590/S0212-16112011000300024.
20. Weimann A., Braga M., Carli F. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr*. 2017;36(3):623-650. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
21. Zharikov YuO, Zharikova TS, Nikolenko VN. The value of skeletal muscle mass in predicting short-term outcomes of surgical treatment for Klatskin tumor. *Voprosy Onkologii*. 2018; 64(5):564-569 (in Russ.)
22. Kirbiyik F, Ozkan E. Knowledge and practices of medical oncologists concerning nutrition therapy: A survey study. *Clin Nutr ESPEN*. 2018;27:32-37. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.07.004
23. Okumura S, Kaido T, Hamaguchi Y. [et al.]. Impact of Skeletal Muscle Mass, Muscle Quality, and Visceral Adiposity on Outcomes Following Resection of Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(4):1037-1045. doi: 10.1245/s10434-016-5668-3.
24. Coelen RJS, Wiggers JK, Nio CY [et al.]. Preoperative computed tomography assessment of skeletal muscle mass is valuable in predicting outcomes following hepatectomy for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2015;17(6):520-528. doi: 10.1111/hpb.12394..
25. Pedersen, B.K. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ / B.K. Pedersen, M.A. Febbraio // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2012. - №8. – P.457–465. -doi: 10.1038/nrendo.2012.49.
26. Ibrahim, M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences / M.M. Ibrahim // *Obes. Rev.* – 2010. - №11. – P.8. - doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
27. Myosteatosis and myofibrosis: relationship with aging, inflammation and insulin resistance / E. Zoico[et al.] // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2013. - №57. – P.411–416.
28. Dasarathy, S. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease / S. Dasarathy, M. Merli // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol.65, №6. – P.1232-1244. - doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.040.
29. Iakovlev AA, Shaibak AA, Rebrov KS [et al.]. Percutaneous endoscopic gastrostomy as a method of choice to provide enteral nutrition for patients in long-term chronic critical condition. *Klinicheskaya nevrologiya*. 2017;4:8-11. (in Russ.)
30. Mina DS, Scheede-Bergdahl C, Gillis C, Carli F. Optimization of surgical outcomes with prehabilitation. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(9):966-969. doi: 10.1139/apnm-2015-0084.

31. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):2781-2790. doi: 10.1007/s00198-017-4151-8.
32. Bisch S, Nelson G, Altman A. Impact of Nutrition on Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) in Gynecologic Oncology. *Nutrients.* 2019;11(5):1088. doi: 10.3390/nu11051088.
33. Borloni B, Huettnner H, Schuerholz T. Preoperative Nutritional Conditioning: Why, When and How. *Visc Med.* 2019;35(5):299-304. doi: 10.1159/000503041.
34. Zhong J, Kang K, Shu X. Effect of nutritional support on clinical outcomes in perioperative malnourished patients: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(3):367-78. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.3.20.
35. Löser C, Wolters S, Fölsch UR. Enteral long-term nutrition via percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in 210 patients: a four-year prospective study. *Dig Dis Sci.* 1998;43(11):2549-2557. doi: 10.1023/a:1026615106348.

УДК 611.08.

© Коллектив авторов, 2020

В.Н. Павлов, А.А. Казихинуров, Р.А. Казихинуров, А.М. Пушкарев,
М.А. Агавердиев, С.Ю. Максимова, И.Ф. Гареев, О.А. Бейлерли
**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
СТРОМАЛЬНО-ВАСКУЛЯРНОЙ ФРАКЦИИ ЖИРОВОЙ ТКАНИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Основанная на выделении из жировой ткани стромально-васкулярная фракция (СВФ) представляет собой гетерогенную клеточную популяцию эндотелиоцитов, эритроцитов, фибробластов, клеток гладкой мускулатуры, перицитов, макрофагов и мезенхимальных стволовых клеток, которые имеют пластически-адгезивный характер. Мезенхимальные стволовые клетки обеспечивают противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиапоптотическое действие, а также стимулируют ангиогенез, рост и дифференцировку тканей в месте повреждения. Поэтому СВФ имеет огромный потенциал для терапевтического применения при заболеваниях, сопровождающихся локальным повреждением мягких тканей и развитием воспалительного процесса. Несмотря на то, что использование СВФ полезно для лечения многих заболеваний, таких как дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата или сердечно-сосудистые заболевания, в настоящее время они широко не используются в клинической практике. Несмотря на обширные исследования, точные механизмы воздействия СВФ на регенеративные процессы все еще неясны, что, несомненно, препятствует применению СВФ в терапевтических целях. Представленная работа освещает результаты исследований, опубликованных в современной литературе и посвященных механизмам действия СВФ, а также потенциалу ее использования при различных заболеваниях человека.

Ключевые слова: стромально-васкулярная фракция, патология, механизм, клинические исследования, терапия, склероз, микроциркуляция.

V.N. Pavlov, A.A. Kazikhinurov, R.A. Kazikhinurov, A.M. Pushkarev,
M.A. Agaverdiev, S.Yu. Maximova, I.F. Gareev, O.A. Beylerli
**MODERN POSSIBILITIES OF CLINICAL APPLICATION OF THE ADIPOSE
TISSUE-DERIVED STROMAL VASCULAR FRACTION. LITERATURE REVIEW**

Based on isolation from adipose tissue, the stromal vascular fraction (SVF) is a heterogeneous cell population of endothelial cells, erythrocytes, fibroblasts, smooth muscle cells, pericytes, macrophages and mesenchymal stem cells, which are plastic-adhesive in nature. These cells provide anti-inflammatory, immunomodulatory and anti-apoptotic effects, as well as stimulate angiogenesis, growth and differentiation of cells at the site of injury. Therefore, SVF has great potential for therapeutic use in diseases accompanied by local damage to soft tissues and the development of an inflammatory process. Although the use of SVF is useful for the treatment of many diseases, such as degenerative diseases of the musculoskeletal system or cardiovascular diseases, SVF is not widely used in clinical practice at present. Despite extensive research, the exact mechanisms of the effect of SVF on regenerative processes are still unclear, and this undoubtedly hinders progress in the use of SVF for therapeutic purposes. The presented work highlights the results of studies published in the modern literature and devoted to the mechanisms of action of SVF, as well as the potential of its use in various human diseases.

Key words: stromal vascular fraction, pathology, mechanism, clinical studies, therapy, sclerosis, microcirculation.

1. Введение

Стромально-васкулярная фракция (СВФ), полученная из жировой ткани (липоаспират), представляет собой стромальную ткань, которая содержит множество различных стволовых клеток, а также других поддерживающих клеток и сигнальных молекул. Эта клеточная смесь, традиционно выделяемая с помощью ферментативной обработки, содержит несколько популяций клеток, включая мезенхимальные стволовые клетки (МСК), эндотелиальные клетки-предшественницы (ЭКП), иммунные клетки, гладкомышечные клетки, перициты и другие стромальные компоненты

[1]. Этот уникальный набор клеток облегчает ряд биологических процессов, включая ускорение заживления, уменьшение воспаления, ангиогенез, модуляция иммунитета, а также ряд местных и системных эффектов, опосредованных цитокинами [2,3]. Хотя в некоторых исследованиях использовали гомогенную клеточную популяцию, полученную из жировой ткани, для усиления пролиферации клеток стромы / или ангиогенеза, важно понимать, что СВФ представляет собой сложную клеточную систему, которая имеет клинически значимый потенциал в терапии, а не просто однородный тип клеток [4].

Регенеративные свойства СВФ объясняются ее паракринными эффектами. Клетки СВФ секретируют определенные факторы – фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста гепатоцитов (HGF) и трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) в присутствии различных раздражителей, таких как гипоксия, влияя на дифференцировку стволовых клеток (СК), ангиогенез и заживление ран и потенциально способствуя росту и развитию новых тканей [5-7]. Благодаря данным свойствам и простоте забора клеток при минимальном повреждении донорской области СВФ особенно перспективна для регенеративной медицины. Исследования *in vitro* быстро переросли в эксперименты *in vivo*, в которых тестировались СВФ, чтобы оценить их способность эффективно регенерировать и восстанавливать ткани или органы [5-7]. Однако на сегодня существует не так много клинических работ об использовании СВФ в клеточной терапии у людей. В исследованиях, представленных в нынешней литературе, в основном использовались протоколы, основанные на фундаментальных исследованиях, и/или другие нестандартные протоколы для выделения СВФ с целью клинического применения, что может привести к несогласованности результатов. Следовательно, необходимы стандартизированные методы выделения СВФ и ее компонентов для клинической практики. В данной работе мы освещаем результаты клинических исследований, опубликованных в современной литературе, по применению СВФ при различных заболеваниях человека, а также рассматриваем механизмы действия СВФ и методы их выделения.

2. Характеристика СВФ

Критерии для характеристики клеточного содержимого СВФ с использованием комбинаций поверхностных антигенов (кластера дифференцировки (CD)) являются активно развивающейся областью исследования. При выделении СВФ наличие переменных, таких

как возраст пациента, последующая обработка, различие, наблюдаемое между выборками, вполне понятно [8]. Однако, если существует взаимосвязь между различными соотношениями клеточных компонентов, присутствующих в СВФ, с ее эффективностью в отношении определенных заболеваний, можно было бы разработать оптимальную композицию, соответствующую наивысшей терапевтической эффективности. Traktuev и соавт. (2009) продемонстрировали, что определенные факторы, продуцируемые стромальными клетками из СВФ жировой ткани, такие как VEGF, помогают в миграции и лучшей выживаемости ЭКП, а фактор роста тромбоцитов (PDGF-BB), продуцируемых ЭКП, позволяет этим стромальным клеткам размножаться и мигрировать [9,10]. Они также обеспечивают доказательство взаимодействия между стромальными и эндотелиальными клетками, в котором эндотелиальные клетки образуют стабильную трубчатую структуру, подобную сосудистой сети, при поддержке стромальных клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [10]. В настоящее время определено, что стромальные клетки в СВФ являются положительными или позитивными для классических маркеров МСК, таких как CD73 и CD90, и экспрессируют CD34, но не экспрессируют пангематопоэтический маркер CD45 [11]. Случай с CD34 интересен, поскольку он все еще в значительной степени считается маркером гемопоэтических стволовых клеток [12]. SundarRaj и соавт. показывают, что как выделенная вручную, так и выделенная с помощью системы Stempeutron™ СВФ содержит перичитную популяцию CD146⁺, которая в основном (>90%) состоит из CD34⁻, что позволяет предположить, что свежесделанная СВФ содержит популяцию перичитов, лишенную экспрессии маркеров CD34 и CD31 [13]. Предстоит определить, станут ли клетки с CD146⁺, наблюдаемые в популяции СВФ, впоследствии стромальными клетками с CD34⁺.

Таблица 1

Наиболее важный клеточный компонент СВФ и их соответствующие поверхностные маркеры

Клеточная популяция СВФ	CD и другие маркеры	
	Положительный (позитивный)	Отрицательный (негативный)
СК жировой ткани	CD13, CD90, CD73, CD34, CD29	CD45, CD144, CD31
ЭКП	CD133, CD146, CD31, CD34	CD45
ЭК	FVIII, CD31	CD34
T-лимфоциты	Foxp3, CD8, CD4, CD25	-
Макрофаги	CD45, CD14, CD34, CD206	-
Гладкомышечные клетки	альфа-актин	-
Перичиты	CD73, CD44, CD29, CD13, CD146, CD90	CD45, CD34, CD56
Преадипоциты	CD34	CD45, CD31, CD146

Примечание. СК – стволовые клетки; ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники; ЭК – эндотелиальные клетки; CD – кластер дифференцировки; FVIII – антигемофильный фактор.

Значительные доказательства также существуют в пользу экспрессии CD34 в МСК

костного мозга, особенно на ранних стадиях исследования, которое включало данные об

исчезновении CD34-маркера при культивировании [14]. Многие аспекты этой загадки еще предстоит решить, но вполне вероятно, что CD34 маркирует разные типы клеток-предшественниц, такие как разные МСК и ЭКП. В табл. 1 представлена информация о часто используемых положительных и отрицательных CD-маркерах, идентифицирующих различные клеточные популяции СВФ [13,15,16].

3. Выделение СВФ

3.1. Ферментативное выделение СВФ

Наиболее широко используемый метод выделения СВФ из липоаспирата заключается в расщеплении жировой ткани коллагеназой с разделением содержимого на две отдельные фракции: фракция плавающих зрелых адипоцитов и представляющие интерес клеточные компоненты в нижней водной фракции [17]. Это разделение можно усилить центрифугированием; тем не менее, сопоставимое разделение может быть достигнуто с помощью гравитационного разделения фаз и фильтрации. Хотя центрифугирование более эффективно, оно также осаждает все присутствующие клетки, в то время как фильтрация может быть спроектирована так, чтобы захватывать только нужные типы клеток в зависимости от размера, получая тем самым определенный «клеточный коктейль». Центрифугирование водной фракции дает красноватый осадок, содержащий клеточный компонент СВФ.

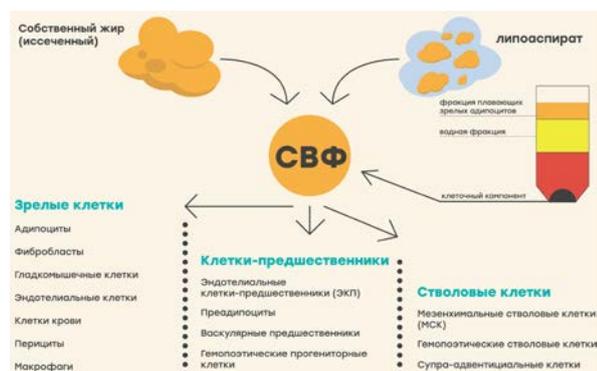


Рис. Стромально-васкулярная фракция (СВФ) представляет собой свежeweделенную гетерогенную клеточную фракцию, полученную из нативной жировой ткани или липоаспирата от здоровых доноров, пациентов с ожирением (ИМТ > 30) или диабетом 2-го типа. СВФ – это то, что осталось в осадке после удаления компонентов крови и жира. СВФ – грубая и неоднородная смесь с множеством клеточных популяций разной степени зрелости и функций. Большинство источников указывают, что стволовые клетки, полученные из жировой ткани, составляют до 10% от клеточной популяции СВФ. Эндотелиальные клетки (зрелые и предшественники) составляют 7–30% от клеточной популяции СВФ. Фибробласты могут составлять до 50% клеточной популяции СВФ. CD34⁺ клетки присутствуют в большом количестве и могут составлять до 63% клеточной популяции СВФ

Эритроциты, основной контаминант, присутствующий в осадке СВФ, можно лизировать для выделения более чистой популя-

ции клеток СВФ, предназначенных для исследований *in vitro* и *in vivo* [18] (см. рисунок).

3.2. Неферментативное выделение СВФ

Ввиду имеющихся вопросов, касающихся выделения СВФ ферментативным методом, важно изучить альтернативные методы получения СВФ и сравнить их с другим существующими методами. Большинство этих методов включают механическое перемешивание, которое разрушает жировую ткань и высвобождает стромальные клетки [17]. Как и ожидалось, выход клеток при механических процедурах намного ниже по сравнению с ферментативными методами, поскольку клетки жировой ткани прочно связаны с коллагеновыми волокнами и не могут быть легко высвобождены одним механическим воздействием [17]. Новый метод механического перемешивания был определен Tonnard и сопр. (2013). Инъекционный продукт, названный «нано-жиром», получали путем эмульгирования и фильтрации липоаспирата [19]. Хотя это называется трансплантацией нано-жиров, в действительности ни одна из жизнеспособных жировых клеток не выжила в процессе эмульгирования, но трансплантат был богат CD34⁺ СК жировой ткани. Эффективность и свойства нано-жиров были продемонстрированы в многочисленных тематических исследованиях, связанных с омоложением кожи, заживлением ран, лечением склеротического лишая вульвы и хронических воспалительных дерматозов аногенитальной области [20]. Из-за простоты методики ее можно было бы увеличить, просто используя желаемый объем шприца и/или используя несколько шприцев по мере необходимости. Влияние процесса эмульгирования на другие представляющие интерес клетки, обычно обнаруживаемые в ферментативно-обработанной СВФ, еще предстоит выяснить. Комбинирование таких методов с центрифугированием или фильтрацией может дать продукты с высокой концентрацией СК жировой ткани, тем самым устраняя ферментативное расщепление, сокращая время процесса, стоимость и соответствующие нормативные ограничения.

3.3. Автоматизированные устройства для оперативного выделения СВФ

Оборудование, опыт врачей и расходные материалы, необходимые для традиционного метода выделения СВФ, не являются обычным явлением в большинстве медицинских учреждений. Пластическая хирургия, занимающая верхний предел медицинских расходов, является крупнейшим потребителем

СВФ и сопутствующих товаров, но фактическая сфера ее применения намного шире [21]. На сегодняшний день существуют автоматизированные биомедицинские устройства, которые могут производить инъекционную СВФ из липоаспирата. Разработки по созданию такого оборудования ведутся уже довольно давно, хотя в основном все еще находятся на стадии испытаний, при этом Cytori Celution® (Cytori Therapeutics, Сан-Диего, США) является первой системой [22]. В настоящее время в разработке находится около 30 различных автоматизированных и полуавтоматических систем. Используемые технологии и методологии различаются, большинство из них предпочитают испытанный метод с помощью ферментативного расщепления. Компания Stempeutics Research Pvt. Ltd. (Бангалор, Индия) разработала одну из таких систем – Stempeutron™, доказательства положительных результатов которой было сообщено в работе SundarRaj и соавт. [13]. Система Stempeutron™ использует более эффективный и традиционный метод ферментативного расщепления и разделения под действием силы тяжести жировой и водной фракций с последующей фильтрацией водной фракции для выделения и концентрации СВФ. Система фильтрации Stempeutron™ способна улавливать большинство терапевтически важных типов клеток, основываясь на их размерах. Будущие разработки с данными системами помогут сделать возможным получение определенных клеточных популяций, нацеленных на конкретные заболевания. В табл. 2 приведен приблизительный диапазон размеров клеток СВФ, о котором сообщалось в различных исследованиях [23-25].

Таблица 2
Наиболее важные клеточные компоненты СВФ
с их соответствующими размерами

Клеточная популяция СВФ	Диапазон размеров клеток (диаметр или иные размеры), мкм
СК жировой ткани	~10-25
ЭКП	~7-8
ЭК	~10-30
T-лимфоциты	~7-12
Макрофаги	До ~20
Гладкомышечные клетки	~ 3-20 в ширину и 20-500 в длину
Перициты	Длина до ~ 70 мкм
Преадипоциты	До ~10

Примечание. СК – стволовые клетки; ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники; ЭК – эндотелиальные клетки.

4. Механизм действия СВФ

На сегодняшний день механизм терапевтического эффекта СВФ плохо изучен и может зависеть от состояния ткани / органа. СВФ вполне может действовать разными путями, и его биологическая активность может

определяться микроокружением ткани хозяина. Основные действия СВФ – проангиогенное, антиапоптотическое, антифибротическое, иммунорегулирующее, противовоспалительное и трофическое [5-7]. Некоторые из этих действий могут быть связаны с наличием СК жировой ткани (2-10% от общей популяции клеток СВФ) [1]. Известно, что такие морфологические изменения в органах или тканях, как склероз, развиваются вследствие нарушения микроциркуляции и развития гипоксии. К тому же воспалительные реакции часто сопровождаются гипоксией, что в результате ведет к активному склерозированию тканей или органов [26], что подтверждает потенциальную роль СВФ в терапии заболеваний, сопровождающихся нарушением трофики и кровообращения.

4.1. Дифференциация

Среди клеток СВФ стволовые клетки не только занимают относительно большой процент клеток, но также обладают высокой способностью к дифференцировке. Стволовые клетки (СК) жировой ткани представляют собой плюрипотентные стволовые клетки, которые могут дифференцироваться непосредственно в эндотелиальные клетки сосудов, гладкомышечные клетки и перициты [27]. Эти клетки регулируют рост, стабилизацию и созревание сосудов посредством активации TGF-β, ангиопоэтина-2, PDGF-BB, Notch, и сигнального пути сфингозин-1-фосфат (S1P) / G-связанный белок (EDG) [27]. Между тем перициты не только способствуют появлению ЭКП, но и поддерживают целостность сосудов, чтобы сформировать сосудистую сеть. Исследования показали, что СК жировой ткани также могут участвовать в формировании новых микрососудов вместе с эндотелиальными клетками, чтобы сформировать стабильную систему сосудистой сети [28]. Эксперименты на животных продемонстрировали, что трансплантированные СК могут дифференцироваться в эндотелиальные клетки, значительно улучшая кровоток и плотность капилляров в моделях ишемии нижних конечностей у диабетических и недиабетических контрольных животных [29].

4.2. Паракринное действие СВФ

Исследование *in vivo* с нанесением глубоких ожогов второй степени показало, что при трансплантации СВФ в область повреждения повышается секреция HGF, VEGF и основного фактора роста фибробластов (bFGF) по сравнению с контрольной группой испытуемых животных, которые получали только физиологическую сыворотку путем

внутрикожной инъекции [30]. В результате СВФ улучшала заживление ожоговых ран за счет увеличения пролиферации клеток и васкуляризации, уменьшения воспаления и увеличения фибробластической активности. В других же исследованиях было показано, что если синтез HGF ингибировать, то свойство СВФ способствовать васкуляризации ишемической ткани значительно снижается [31]. Стволовые клетки, обработанные антителами к VEGF, также теряют проангиогенную способность в ишемизированных тканях [32]. Стволовые клетки в составе СВФ могут эффективно секретировать большое количество проангиогенных и антиапоптотических факторов, таких как HGF, bFGF, VEGF, PGF-BB и TGF- β [33]. Prochzka и соавт. выделили факторы, секретлируемые СК, и вводили в ишемизированные конечности кроликов. Было установлено, что кровоснабжение ишемизированной ткани в экспериментальной группе было вдвое выше, чем в контрольной. Иммуногистохимия также показала, что плотность капилляров в экспериментальной группе была значительно выше, чем в контрольной группе. Это указывает на то, что цитокины, секретлируемые СК СВФ, могут способствовать ангиогенезу [34].

Помимо СК, другие клеточные компоненты СВФ также могут способствовать ремоделированию сосудов через паракринный путь. Исследования показали, что гипоксия может побуждать макрофаги секретировать факторы регенерации сосудов, такие как VEGF и bFGF, тем самым способствуя образованию новых кровеносных сосудов [35]. Макрофаги в жировой ткани можно разделить на макрофаги типа M1 и M2 в соответствии с их состояниями активации. В клеточной популяции СВФ более 90% макрофагов относятся к типу M2 [1,35]. Макрофаг типа M2 – это противовоспалительный макрофаг. Он может секретировать противовоспалительные факторы, такие как интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), TGF- β , и проангиогенные факторы (bFGF и VEGF), тем самым подавляя воспалительную реакцию и способствуя формированию сосудистой сети.

Среди всего разнообразия веществ, секретлируемых клетками во внешнюю среду (межклеточное пространство), особую роль играют внеклеточные везикулы (ЭВ) (экзосомы или микровезикулы). Будучи заключенными в мембрану, подобную мембране самой клетки, они могут нести в себе как небольшие порции обычного цитоплазматического содержимого, так и полностью определенные

наборы биологически активных молекул [36]. Экзосомы размером 30–100 нм образуются из ранних эндосом, из которых они получают ряд мембранных белков, таких как белки основного комплекса гистосовместимости, рецепторы, тетраспанины и др. [36]. Другие белки, РНК и ДНК, попадают в экзосомы из цитоплазмы материнской клетки, с помощью АТФ-зависимого транспорта. Основная функция экзосом – способность транспортировать информацию их донорских клеток в клетки-реципиенты (клетки-мишени) [36,37]. Эндотелиальные клетки также секретруют экзосомы с определенным набором факторов (например, VEGF и TGF- β), а соседние эндотелиальные клетки могут действовать как клетки-мишени для связывания с данными экзосомами, что в результате способствует росту, миграции и неоваскуляризации эндотелия [38]. Эндотелиальные клетки могут активировать сигнальный путь киназы, регулируемой внеклеточными сигналами 1/2 (ERK1 / 2) путем повышения экспрессии хемокинового лиганда 1 (CXCL-1), индуцировав секрецию эпидермального фактора роста (EGF), и способствовать ангиогенезу [39]. Кроме того, стромальные клетки, фибробласты и гладкомышечные клетки могут секретировать HGF и регулировать ангиогенез [40].

4.3. Механизм действия цитокинов

Компоненты СВФ могут секретировать большое количество цитокинов через паракринный эффект, и эти активные вещества могут ускорять заживление поврежденной области, способствуя биологической активации клеток организма. Например, VEGF может активировать ЭКП, побуждая эндотелиальные клетки секретировать различные катепсины для деградации внеклеточного матрикса, а также ингибировать апоптоз эндотелиальных клеток и стимулировать пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток [41]. Известно, что HGF связывается со своим рецептором на мембране эндотелиальных клеток и способствует пролиферации эндотелиальных клеток, активируя сигнальный путь белок 2, связанный с рецептором фактора роста (Grb2) / Sos-Ras-Raf-MAPK [42]. Белок bFGF индуцирует экспрессию VEGF через сигнальный путь рецептор фактора роста фибробластов 1 (FGFR1) / c-Src / p38 / ядерный фактор каппа В (NF- κ B) [43]. В то же время активация NF- κ B может способствовать синтезу ДНК эндотелиальных клеток, делению клеток и пролиферации, а также регенерации кровеносных сосудов. TGF- β способствует производству внеклеточного матрикса и взаимодействию между эндотели-

альными клетками и париетальными клетками, что в свою очередь способствует образованию кровеносных сосудов [44].

5. Контроль технологии СВФ

Существуют международные подходы к нормативному регулированию препаратов клеточной терапии, где компоненты СВФ, как СК, полученные из жировой ткани, попадают в категорию человеческих клеток, тканей или продуктов на клеточной и тканевой основе, и их производство должно соответствовать действующим требованиям по стандартам надлежащей тканевой практики (GTP) [45]. Человеческие клетки, ткани или продукты на клеточной и тканевой основе определяются как изделия, содержащие или состоящие из человеческих клеток или тканей, которые предназначены для имплантации, инфузии или передачи человеку-реципиенту. Основные требования действующей GTP направлены на предотвращение заноса, передачи или распространения инфекционных заболеваний клетками, тканями человека или продуктами на клеточной и тканевой основе [45]. Например, в США применяются два уровня регулирования: для низкого уровня риска человеческие клетки, ткани или продукты на клеточной и тканевой основе регулируются исключительно в соответствии с разделом 361 Закона о системе общественного здравоохранения, в том случае, если он соответствует всем следующим критериям (Часть 1271.10): а) человеческие клетки, ткани или продукты на клеточной и тканевой основе подвергаются минимальным манипуляциям; б) человеческие клетки, ткани или продукт на клеточной и тканевой основе предназначены только для гомологичного использования; в) производство человеческих клеток, тканей или продукта на клеточной и тканевой основе не включает комбинацию клеток или тканей с другим изделием; г) человеческие клетки, ткани или продукт на клеточной и тканевой основе не обладают системным эффектом и не зависят от метаболической активности живых клеток в отношении своей основной функции или же продукт на тканевой основе оказывает системное действие или зависит от метаболической активности живых клеток в отношении его основной функции и предназначен для аутологичного использования [46]. В этом случае Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) одобряет клинические испытания в качестве нового исследуемого препарата и формальный процесс утверждения FDA для конкретной терапии не требуется. Для более вы-

сокого уровня риска (больше, чем минимальные манипуляции, например экспансия *ex vivo*, комбинация с нетканевыми компонентами или трансдукция) человеческие клетки, ткань или продукт на клеточной и тканевой основе считаются лекарством, устройством или биологическим препаратом и регулируются Законом о системе общественного здравоохранения (раздел 351). Следовательно, при более высоком уровне риска для введения СВФ или его компонентов, полученных из жировой ткани, для клинического использования в качестве лекарственного средства должна действовать имеющаяся лицензия на биологические препараты. Такие лицензии выдаются только после того, как продукт доказал свою безопасность и эффективность для предполагаемого использования. Находясь на стадии разработки, такие продукты могут распространяться для клинического использования на людях только в том случае, если у спонсора имеется новый исследуемый лекарственный препарат, одобренный FDA [47].

Автоматизированные устройства для высвобождения компонентов СВФ, как СК, относятся к медицинским устройствам класса III FDA. В настоящее время такие устройства, к сожалению, не одобрены для использования в США в клинических целях. Они считаются инструментами исследования и должны использоваться только в соответствии с FDA [47]. В Европе использование СВФ регулируется в том случае, если они считаются лекарственными препаратами для передовой терапии (ATMP) [48]. Регламент ATMP и Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета, часть IV30 Приложения I содержат точные юридические определения ATMP [48]. После введения в действие статьи 17 Регламента (ЕС) № 1394/2007 (Регламент о ATMP) заявители получают доступ к дополнительной процедуре, которая является научной рекомендацией Комитета по передовой терапии (CAT) для классификации. Классификация ATMP основана на том, соответствует ли данный продукт одному из определений лекарственного средства для геномной терапии, лекарственного препарата для соматической клеточной терапии или продукта тканевой инженерии. CAT отвечает за оценку качества, безопасности и эффективности передовых терапевтических средств, включая лекарства, классифицируемые как геномная терапия, терапия соматическими клетками или тканевая инженерия. Это подкреплено правилами ATMP, которые позволяют Европейскому агентству по лекарственным средствам (EMA)

в тесном сотрудничестве с Европейской комиссией определять, соответствует ли данный продукт научным критериям. Процедура классификации АТМР была создана для решения пограничных случаев, когда классификация продукта на основе генной, клеточной или тканевой терапии не ясна. САТ выпускает научные рекомендации, определяющие, попадает ли указанный продукт под определение АТМР в Европейском союзе [49]. К примеру, в 2015 году САТ заявил, что использование коллагеназы для отделения клеток от внеклеточного матрикса ткани считается существенной манипуляцией и, следовательно, передовой терапией. Следовательно, ферментативное расщепление будет оцениваться в индивидуальном порядке в зависимости от природы используемой ткани, и даже при наличии научных результатов возможно отклонение.

6. Клинические исследования

Растущее число клинических исследований по применению СВФ представляет со-

бой переход от изучения культивируемых и гомогенной популяции клеток к гетерогенной смеси клеток СВФ. Клинические исследования, зарегистрированные на ClinicalTrials.gov, посвящены применению гетерогенной популяции клеток СВФ в терапии различных заболеваний человека: заболевания опорно-двигательного аппарата, травмы, аутоиммунные заболевания и др. Как обсуждалось ранее, СВФ уже продемонстрировала множество модулирующих и регенеративных свойств в исследованиях на животных. Текущие клинические исследования, большинство из которых находятся в фазе 1 или фазе 2, стремятся продемонстрировать безопасность и эффективность терапии СВФ у людей. Учитывая многообещающие результаты прошлых клинических исследований по применению СВФ в терапии при различных патологиях, доказывают нам, что СВФ имеет огромный потенциал для использования их в качестве клеточной терапии у людей (табл. 3) [50].

Таблица 3

Примеры некоторых клинических исследований по использованию СВФ в терапии различных заболеваний

Патология, пациенты, кол-во (n)	Путь введения	Клинические результаты	Уровень доказательности	Литература
Дегенеративно-дистрофическое заболевание диска, n=15	Инtradискальная инъекция под рентгеноскопией	Последующее наблюдение – 2, 6 и 12 месяцев. Отсутствие побочных эффектов, на 12 месяц улучшение динамического диапазона движения, уменьшение болевого синдрома	IV	50
Остеоартроз коленного сустава (I-III ст.), n=6	Внутрисуставная инъекция	Последующее наблюдение 0, 3 и 12 месяцев. Улучшение клинических показателей – снижение болевого синдрома и повышение подвижности сустава, без изменений на магнитно-резонансной томографии (МРТ)	IV	51
Остеоартроз коленного сустава (II-III ст.), n=21	Внутрисуставная инъекция	Последующее наблюдение 0, 1, 3 и 12 месяцев. Улучшение на 8 месяц по шкале VAS (снижение болевого синдрома) и изменения на МРТ	IV	52
Повреждение (травма) суставного хряща коленного сустава, n=30	Артроскопический лаваж	Последующее наблюдение, уменьшение боли через 25 месяцев; результаты артроскопии: 3 полное заживление, 7 появление новой хрящевой ткани, покрывающий дефект, 4 сомнительно, 2 неудачных заживления, 5 ухудшение	IV	53
ЧЛХ, регенерация костной ткани верхнечелюстной пазухи, n=6	Стромально-васкулярная фракция (СВФ)+ кальций-фосфатная керамика	Последующее наблюдение 6 месяцев. Процент костной ткани и остеоидов был выше в исследуемых биопсиях (с добавлением СВФ), чем в контрольных биопсиях (керамика только на контралатеральной стороне), особенно у пациентов, получавших β-трикальцийфосфат. Парный анализ 6-ти пациентов, получавших двустороннее лечение, выявил увеличение объема костной массы и остеоидов с помощью микрокомпьютерной томографии или гистоморфометрических оценок, демонстрируя аддитивный эффект СВФ независимо от заместителя костной ткани	Фаза I; III	54
Тендинопатия ахиллова сухожилия, n=43	Интрандиозная инъекция	Последующее наблюдение 15-30 дней и 6 месяцев. По шкалам и опросникам VAS, AOFAS, VISA-A выявлено улучшение. Без изменений на 6 месяц. На УЗИ без изменений	II	55, 56
Критическая ишемия нижних конечностей, n=15	Вводили один или два раза внутримышечно вдоль артерий	Последующее наблюдение – 0 и 12 месяцев. 2 ампутации, остальные – заживление язв, уменьшение болевого синдрома, улучшение показателя лодыженно-плечевого индекса (ЛПИ). На ангиографии – множественные сосудистые коллатеральные сети	IV	57
Инфицированные травматические раны (n=5), диабетические язвы (n=3), рубцовые язвы (n=2), саркоидоз (n=1)	Инъекция вводилась в основание и края раны	Последующее наблюдение (0 и 2 недели). Гистология- различия в экспрессии коллагена. Иммуногистохимия-более высокий уровень экспрессии CD31 ⁺ в клеточной популяции СВФ, значительные различия в скорости заживления ран в пользу СВФ (%)	III	58

продолжение таблицы 3

Системная склеродермия, язвы и некроз пальцевых фаланг	Инъекция вводилась в пальцы	Последующее наблюдение в течение 12 месяцев. Уменьшение отека пальцев, склероза кожи, улучшение движения, чувствительности и силы	IV	59
Диабетическая стопа (сахарный диабет I и II типов), n=10	Подкожная инъекция вокруг язвы	Последующее наблюдение (0,4,8 и 12 недель). Чрескожное парциальное давление кислорода и кожный микрососудистый кровоток увеличились через 12 недель	IV	60
Стрессовое недержание мочи у мужчин, n=6	Периуретральная инъекция	Последующее наблюдение (0,2,4,8 и 12 недель). На МРТ – увеличение функциональной длины уретры (с 6,1 до 8,3 мм)	Фаза I; IV	61
Стрессовое недержание мочи у мужчин, n=11	Пери- и трансуретральная инъекция	Последующее наблюдение – 12 месяцев. Привело к улучшению контроля мочеиспускания у 8 из 11 пациентов	IV	62
Наружный послеоперационный кишечный свищ, n=6	Чрескожно и эндоскопически СВФ вводилась вокруг свища	Последующее наблюдение – (0,1,2,4,12 и 24 недели). 83% закрытия свища через 4 и 12 недель и 100% через 24 недели	IV	63
Ишемическая кардиомиопатия, n=28	Интрамиокардиальные инъекции с использованием системы катетерной доставки MyoCath®	Последующее наблюдение – 6 месяцев. Безопасность, серьезных побочных эффектов нет. Улучшенный тест с 6-минутной ходьбой на 3 и 6 м. Увеличение фракции выброса левого желудочка	IV	64
Острый инфаркт миокарда, n=9	Внутрикоронарная инфузия	Последующее наблюдение – 6 месяцев. Увеличение фракции выброса левого желудочка на 4%. Отсутствие побочных эффектов, уменьшение рубцевания миокарда на 50%	IV	65
Невринома лучевого нерва. Болевой синдром, n=5	Внутримышечная инъекция	Последующее наблюдение (0,2,6,12 и 36 месяцев). Значительное уменьшение болевого синдрома	III	66
Цирроз печени	Внутрипеченочная артериальная инфузия	Последующее наблюдение – месяц. Отсутствие побочных эффектов, незначительное восстановление функции печени	Фаза I; IV	67

Примечание. В данной таблице имеются уровни доказательности (уровни I, II, III и IV) и фазы клинических исследований (Фаза I).

7. Заключение

Клеточная популяция СВФ, включающая СК, макрофаги и ЭКП, вносит особый вклад в регенеративные способности СВФ. Гетерогенная природа СВФ обеспечивает противовоспалительное, иммуномодулирующее и антиапоптотическое действие, а также стимулирует ангиогенез, рост и дифференцировку клеток в месте повреждения. Несмотря на то, что эти эффекты со стороны СВФ доказаны преclinical и клиническими исследованиями, точные механизмы и вклад от-

дельных популяций клеток еще предстоит выяснить. Кроме того, идет поиск альтернативных методов неферментативного выделения СВФ, новых методов лечения и технологий, которые позволят применять СВФ в рутинной клинической практике. В целом концепция применения СВФ с минимальными манипуляциями, является чрезвычайно привлекательной возможностью для будущих методов лечения различных заболеваний человека.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, завкафедрой урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlovvn.journal@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2125-4897.

Казихиуров 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.

Казихиуров Рустем Альфритович – к.м.н., доцент кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Royuro@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.

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.

Максимова Серафима Юрьевна – ассистент кафедры урологии с ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: maksimova-serafima@mail.ru.

Гареев Ильгиз Фанилевич – Ph.D., ассистент кафедры онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ilgiz_gareev@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4965-0835.

Бейлерли Озал Арзуман оглы – ассистент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: obeylerli@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6149-5460.

ЛИТЕРАТУРА

- Ramakrishnan VM, Boyd NL. The Adipose Stromal Vascular Fraction as a Complex Cellular Source for Tissue Engineering Applications. *Tissue Eng Part B Rev.* 2018;24(4):289-299.
- Yao Y, Dong Z, Liao Y, Zhang P, Ma J, Gao J, Lu F. Adipose Extracellular Matrix/Stromal Vascular Fraction Gel: A Novel Adipose Tissue-Derived Injectable for Stem Cell Therapy. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139(4):867-879.

3. Tan SS, Yeo XY, Liang ZC, Sethi SK, Tay SSW. Stromal vascular fraction promotes fibroblast migration and cellular viability in a hyperglycemic microenvironment through up-regulation of wound healing cytokines. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(3):250-255.
4. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):170-9.
5. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):145.
6. He Y, Yu X, Chen Z, Li L. Stromal vascular fraction cells plus sustained release VEGF/Ang-1-PLGA microspheres improve fat graft survival in mice. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6136-6146.
7. Côté JA, Lessard J, Pelletier M, Marceau S, Lescelleur O, Fradette J, Tchernof A. Role of the TGF-beta pathway in dedifferentiation of human mature adipocytes. *FEBS Open Bio*. 2017;7(8):1092-1101. doi: 10.1002/2211-5463.12250.
8. Dawson HD, Lunney JK. Porcine cluster of differentiation (CD) markers 2018 update. *Res Vet Sci*. 2018;118:199-246.
9. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, Johnstone BH, March KL. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*. 2008;102:77-85.
10. Traktuev DO, Prater DN, Merfeld-Clauss S, Sanjeevaiah AR, Saadatzaheh MR, Murphy M, Johnstone BH, Ingram DA, March KL. Robust functional vascular network formation in vivo by cooperation of adipose progenitor and endothelial cells. *Circ Res*. 2009;104:1410-20.
11. Liang ZJ, Lu X, Li DQ, Liang YD, Zhu DD, Wu FX, Yi XL, He N, Huang YQ, Tang C, Li HM. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):316-329.
12. Hauber I, Beschoner N, Schrödel S, Chemnitz J, Kröger N, Hauber J, Thirion C. Improving Lentiviral Transduction of CD34(+) Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Hum Gene Ther Methods*. 2018;29(2):104-113.
13. SundarRaj S, Deshmukh A, Priya N, Krishnan VS, Cherat M, Majumdar AS. Development of a system and method for automated isolation of stromal vascular fraction from adipose tissue lipoaspirate. *Stem Cells Int*. 2015;2015:1-11.
14. Navarro A, Marín S, Riol N, Carbonell-Überos F, Miñana MD. Fibroblast-Negative CD34-Negative Cells from Human Adipose Tissue Contain Mesodermal Precursors for Endothelial and Mesenchymal Cells. *Stem Cells Dev*. 2015;24(19):2280-96.
15. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, Redl H, Rubin JP, Yoshimura K, Gimble JM. 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;15:641-8.
16. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: a regenerative reality? Part 2: mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016;69:180-8.
17. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, Pizzicannella J, Kothari A, Garcovich S. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Human Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells (AD-SVFs) and Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSCs): Enzymatic Digestion Versus Mechanical Centrifugation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5471.
18. van Dongen JA, Harmsen MC, Stevens HP. Isolation of Stromal Vascular Fraction by Fractionation of Adipose Tissue. *Methods Mol Biol*. 2019;1993:91-103.
19. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:1017-26.
20. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180-8.
21. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, Orlandi A, Cervelli V. Concise Review: The Use of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet Rich Plasma in Regenerative Plastic Surgery. *Stem Cells*. 2017;35(1):117-134.
22. Fraser JK, Hicok KC, Shanahan R, Zhu M, Miller S, Arm DM. The Celution () System: Automated Processing of Adipose-Derived Regenerative Cells in a Functionally Closed System. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(1):38-45.
23. Invitrogen™ Countess™. Invitrogen cell data sheet-ADSC. <http://www.thermofisher.com/content/dam/LifeTech/migration/en/filelibrary/cell-tissueanalysis/pdfs.par.71179.file.dat/co13964-stem-cell-data-sheet-adsc.pdf>. (Accessed 1 Dec 2020)
24. Anatomy atlases: atlas of microscopic anatomy: section 4-blood. Plate 4.53: lymphocytes. <https://www.anatomyatlases.org/MicroscopicAnatomy/Section04/Plate0453.shtml>. (Accessed 1 Dec 2020).
25. Duke University Medical School. Histology learning resources. <https://web.duke.edu/histology/MoleculesCells/Muscle/Muscle.html#webslide96>. (Accessed 1 Dec 2020).
26. McGarry T, Biniecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:15-24.
27. Naderi N, Combella EJ, Griffin M, Sedaghati T, Javed M, Findlay MW, Wallace CG, Mosahebi A, Butler PE, Seifalian AM, Whitaker IS. The regenerative role of adipose-derived stem cells (ADSC) in plastic and reconstructive surgery. *Int Wound J*. 2017;14(1):112-124.
28. Seo E, Lim JS, Jun JB, Choi W, Hong IS, Jun HS. Exendin-4 in combination with adipose-derived stem cells promotes angiogenesis and improves diabetic wound healing. *J Transl Med*. 2017;15(1):35.
29. Guo J, Hu H, Gorecka J, Bai H, He H, Assi R, Isaji T, Wang T, Setia O, Lopes L, Gu Y, Dardik A. Adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate diabetic wound healing in a similar fashion as bone marrow-derived cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018;315(6):C885-C896.
30. Atalay S, Coruh A, Deniz KJ. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns*. 2014;40(7):1375-83.
31. Mytsyk M, Isu G, Cerino G, Grapow MTR, Eckstein FS, Marsano A. Paracrine potential of adipose stromal vascular fraction cells to recover hypoxia-induced loss of cardiomyocyte function. *Biotechnol Bioeng*. 2019;116(1):132-142.
32. Yu WY, Sun W, Yu DJ, Zhao TL, Wu LJ, Zhuang HR. Adipose-derived stem cells improve neovascularization in ischemic flaps in diabetic mellitus through HIF-1alpha/VEGF pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(1):10-16.
33. Cai Y, Li J, Jia C, He Y, Deng C. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):312.
34. Procházková V, Jurčíková J, Laššák O, Vítková K, Pavliska L, Porubová L, Buszman PP, Krauze A, Fernandez C, Jalůvka F, Špačková I, Lochman I, Jana D, Merfeld-Clauss S, March KL, Traktuev DO, Johnstone BH. Therapeutic potential of adipose-derived therapeutic factor concentrate for treating critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2016;25(9):1623-33.
35. Gong Z, Zhang X, Su K, Jiang R, Sun Z, Chen W, Forno E, Goetzman ES, Wang J, Dong HH, Dutta P, Muzumdar R. Deficiency in AIM2 induces inflammation and adipogenesis in white adipose tissue leading to obesity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(12):2325-2339.
36. Gareev IF, Beylerli OA, Zhao S, Yang G, Sun J, Beilerli AT, Safin SM. Extraction of Exosomes from Glioblastoma Multiforme Patients' Blood Plasma. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(3):234-238. (In Russ.)
37. Gareev I, Beylerli O, Yang G, Sun J, Pavlov V, Izmailov A, Shi H, Zhao S. The current state of MiRNAs as biomarkers and therapeutic tools. *Clin Exp Med*. 2020;20(3):349-359.
38. Deng T, Zhang H, Yang H, Wang H, Bai M, Sun W, Wang X, Si Y, Ning T, Zhang L, Li H, Ge S, Liu R, Lin D, Li S, Ying G, Ba Y. Exosome miR-155 Derived from Gastric Carcinoma Promotes Angiogenesis by Targeting the c-MYB/VEGF Axis of Endothelial Cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;19:1449-1459.

39. Miyake M, Goodison S, Urquidí V, Gomes Giacoia E, Rosser CJ. Expression of CXCL1 in human endothelial cells induces angiogenesis through the CXCR2 receptor and the ERK1/2 and EGF pathways. *Lab Invest*. 2013;93(7):768–78.
40. Newman AC, Chou W, Welch-Reardon KM, Fong AH, Popson SA, Phan DT, Sandoval DR, Nguyen DP, Gershon PD, Hughes CC. Analysis of stromal cell secretomes reveals a critical role for stromal cell–derived hepatocyte growth factor and fibronectin in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(3):513–22.
41. Chen L, Zheng Q, Liu Y, Li L, Chen X, Wang L, Wang L. Adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing via the recruitment and differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells mediated by the VEGF-PLCγ-ERK pathway. *Arch Biochem Biophys*. 2020;692:108531.
42. Tzeng HE, Chen PC, Lin KW, Lin CY, Tsai CH, Han SM, Teng CL, Hwang WL, Wang SW, Tang CH. Basic fibroblast growth factor induces VEGF expression in chondrosarcoma cells and subsequently promotes endothelial progenitor cell-primed angiogenesis. *Clin Sci (Lond)*. 2015;129(2):147–58.
43. Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, Horie M, Yuasa M, Okawa A, Yagishita K. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep*. 2020;10(1):2744.
44. Pandya UM, Manzanara MA, Tellechea A, Egbuta C, Daubriac J, Jimenez-Jaramillo C, Samra F, Fredston-Hermann A, Saadipour K, Gold LI. Calreticulin exploits TGF-β for extracellular matrix induction engineering a tissue regenerative process. *FASEB J*. 2020;34(12):15849–15874.
45. Blackford SJJ, Ng SS, Segal JM, King AJF, Austin AL, Kent D, Moore J, Sheldon M, Ilic D, Dhawan A, Mistry RR, Rashid ST. Validation of Current Good Manufacturing Practice Compliant Human Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatocytes for Cell-Based Therapy. *Stem Cells Transl Med*. 2019;8(2):124–137.
46. Buzhor E, Leshansky L, Blumenthal J, Barash H, Warshawsky D, Mazor Y, Shtrichman R. Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases. *Regen Med*. 2014;9(5):649–72.
47. Golchin A, Farahany TZ. Biological Products: Cellular Therapy and FDA Approved Products. *Stem Cell Rev Rep*. 2019;15(2):166–175.
48. Gentile P, Sterodimas A, Pizzicannella J, Dionisi L, De Fazio D, Calabrese C, Garcovich S. Systematic Review: Allogenic Use of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Decellularized Extracellular Matrices (ECM) as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4982.
49. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Front Immunol*. 2012;3:253.
50. Comella K, Silbert R, Parlo M. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *J Trans Med*. 2017;15(1):12.
51. Fodor PB, Paulseth SG. Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) Injections for Pain Management of Osteoarthritis in the Human Knee Joint. *Aesthetic Surg J*. 2016;36(2):229–236.
52. Bui K, Duong T, Nguyen N, Nguyen T, Le V, Mai V, Phan N, Le D, Phan, N, Pham P. Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: A clinical study. *Biomed Res Ther*. 2014; 1(1):2–8.
53. Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015;23(5):1308–16.
54. Prins HJ, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J, Helder MN. Bone Regeneration Using the Freshly Isolated Autologous Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Combination With Calcium Phosphate Ceramics. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(10):1362–1374.
55. Uselli FG, Grassi M, Maccario C, Viganò M, Lanfranchi L, Alfieri Montrasio U, de Girolamo L. Intratendinous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up [Journal Article; Randomized Controlled Trial]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2018;26(7):2000–2010.
56. Albano D, Messina C, Uselli FG, De Girolamo L, Grassi M, Maccario C, Bignotti B, Tagliafico A, Sconfienza LM. Magnetic resonance and ultrasound in achilles tendinopathy: Predictive role and response assessment to platelet-rich plasma and adipose-derived stromal vascular fraction injection. *Eur J Radiol*. 2017;95:130–135.
57. Darinskas A, Paskevicius M, Apanavicius G, Vilkevicius G, Labanauskas L, Ichim TE, Rimdeika R. Stromal vascular fraction cells for the treatment of critical limb ischemia: a pilot study. *J Transl Med*. 2017;15.
58. Deng C, Wang L, Feng J, Lu F. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A STROBE-compliant study. *Medicine*. 2018;97(32):e11667.
59. Guillaume-Jugnot P, Dumas A, Magalon J, Jouve E, Nguyen PS, Truillet R, Mallet S, Casanova D, Giraudo L, Veran J, Dignat-George F, Sabatier F, Magalon G, Granel B. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):301–306.
60. Moon KC, Chung HY, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Possibility of Injecting Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells to Accelerate Microcirculation in Ischemic Diabetic Feet: A Pilot Study. *Int J Stem Cells*. 2019;12(1):107–113.
61. Choi JY, Kim TH, Yang JD, Suh JS, Kwon TG. Adipose-derived regenerative cell injection therapy for postprostatectomy incontinence: A phase I clinical study. *Yonsei Med J*. 2016;57(5):1152–1158.
62. Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, et al. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol*. 2014;21(3):294–300.
63. Mizushima T, Takahashi H, Takeyama H, Naito A, Haraguchi N, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. A clinical trial of autologous adipose-derived regenerative cell transplantation for a postoperative enterocutaneous fistula. *Surgery Today*. 2016;46(7):835–842.
64. Comella K, Parceró J, Bansal H, Perez J, Lopez J, Agrawal A, Ichim T. Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med*. 2016;14(1):158.
65. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, Geleijnse ML, Fernandez-Aviles F, Zijlstra F, Serruys PW, Duckers HJ. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(5):539–40.
66. Zimmermann S, Fakin RM, Giesen T, Giovanoli P, Calcagni M. Stromal Vascular Fraction-enriched Fat Grafting for the Treatment of Symptomatic End-neuromata. *J Vis Exp*. 2017;(129).
67. Sakai Y, Takamura M, Seki A, Sunagozaka H, Terashima T, Komura T, Yamato M, Miyazawa M, Kawaguchi K, Nasti A, Mochida H, Usui S, Otani N, Ochiya T, Wada T, Honda M, Kaneko S. Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell. *Regen Ther*. 2017;6:52–64.

REFERENCES

1. Ramakrishnan VM, Boyd NL. The Adipose Stromal Vascular Fraction as a Complex Cellular Source for Tissue Engineering Applications. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018;24(4):289–299.
2. Yao Y, Dong Z, Liao Y, Zhang P, Ma J, Gao J, Lu F. Adipose Extracellular Matrix/Stromal Vascular Fraction Gel: A Novel Adipose Tissue-Derived Injectable for Stem Cell Therapy. *Plast Reconstr Surg*. 2017;139(4):867–879.

3. Tan SS, Yeo XY, Liang ZC, Sethi SK, Tay SSW. Stromal vascular fraction promotes fibroblast migration and cellular viability in a hyperglycemic microenvironment through up-regulation of wound healing cytokines. *Exp Mol Pathol*. 2018;104(3):250-255.
4. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):170-9.
5. Bora P, Majumdar AS. Adipose tissue-derived stromal vascular fraction in regenerative medicine: a brief review on biology and translation. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):145.
6. He Y, Yu X, Chen Z, Li L. Stromal vascular fraction cells plus sustained release VEGF/Ang-1-PLGA microspheres improve fat graft survival in mice. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6136-6146.
7. Côté JA, Lessard J, Pelletier M, Marceau S, Lescelleur O, Fradette J, Tchernof A. Role of the TGF-beta pathway in dedifferentiation of human mature adipocytes. *FEBS Open Bio*. 2017;7(8):1092-1101. doi: 10.1002/2211-5463.12250.
8. Dawson HD, Lunney JK. Porcine cluster of differentiation (CD) markers 2018 update. *Res Vet Sci*. 2018;118:199-246.
9. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, Kolonin M, Arap W, Pasqualini R, Johnstone BH, March KL. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res*. 2008;102:77-85.
10. Traktuev DO, Prater DN, Merfeld-Clauss S, Sanjeevaiah AR, Saadatzaheh MR, Murphy M, Johnstone BH, Ingram DA, March KL. Robust functional vascular network formation in vivo by cooperation of adipose progenitor and endothelial cells. *Circ Res*. 2009;104:1410-20.
11. Liang ZJ, Lu X, Li DQ, Liang YD, Zhu DD, Wu FX, Yi XL, He N, Huang YQ, Tang C, Li HM. Precise Intradermal Injection of Nanofat-Derived Stromal Cells Combined with Platelet-Rich Fibrin Improves the Efficacy of Facial Skin Rejuvenation. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):316-329.
12. Hauber I, Beschoner N, Schrödel S, Chemnitz J, Kröger N, Hauber J, Thirion C. Improving Lentiviral Transduction of CD34(+) Hematopoietic Stem and Progenitor Cells. *Hum Gene Ther Methods*. 2018;29(2):104-113.
13. SundarRaj S, Deshmukh A, Priya N, Krishnan VS, Cherat M, Majumdar AS. Development of a system and method for automated isolation of stromal vascular fraction from adipose tissue lipoaspirate. *Stem Cells Int*. 2015;2015:1-11.
14. Navarro A, Marín S, Riol N, Carbonell-Überos F, Miñana MD. Fibroblast-Negative CD34-Negative Cells from Human Adipose Tissue Contain Mesodermal Precursors for Endothelial and Mesenchymal Cells. *Stem Cells Dev*. 2015;24(19):2280-96.
15. Bourin P, Bunnell BA, Casteilla L, Dominici M, Katz AJ, March KL, Redl H, Rubin JP, Yoshimura K, Gimble JM. 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;15:641-8.
16. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: a regenerative reality? Part 2: mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2016;69:180-8.
17. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, Pizzicannella J, Kothari A, Garcovich S. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Human Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells (AD-SVFs) and Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells (AD-MSCs): Enzymatic Digestion Versus Mechanical Centrifugation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5471.
18. van Dongen JA, Harmsen MC, Stevens HP. Isolation of Stromal Vascular Fraction by Fractionation of Adipose Tissue. *Methods Mol Biol*. 2019;1993:91-103.
19. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G, Hamdi M, Cornelissen M, Declercq H. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132:1017-26.
20. Guo J, Nguyen A, Banyard DA, Fadavi D, Toronto JD, Wirth GA, Paydar KZ, Evans GR, Widgerow AD. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 2: Mechanisms of regenerative action. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):180-8.
21. Gentile P, Scioli MG, Bielli A, Orlandi A, Cervelli V. Concise Review: The Use of Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet Rich Plasma in Regenerative Plastic Surgery. *Stem Cells*. 2017;35(1):117-134.
22. Fraser JK, Hicok KC, Shanahan R, Zhu M, Miller S, Arm DM. The Celution () System: Automated Processing of Adipose-Derived Regenerative Cells in a Functionally Closed System. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(1):38-45.
23. Invitrogen™ Countess™. Invitrogen cell data sheet-ADSC. <http://www.thermofisher.com/content/dam/LifeTech/migration/en/filelibrary/cell-tissueanalysis/pdfs.par.71179.file.dat/co13964-stem-cell-data-sheet-adsc.pdf>. (Accessed 1 Dec 2020)
24. Anatomy atlases: atlas of microscopic anatomy: section 4-blood. Plate 4.53: lymphocytes. <https://www.anatomyatlases.org/MicroscopicAnatomy/Section04/Plate0453.shtml>. (Accessed 1 Dec 2020).
25. Duke University Medical School. Histology learning resources. <https://web.duke.edu/histology/MoleculesCells/Muscle/Muscle.html#webslide96>. (Accessed 1 Dec 2020).
26. McGarry T, Biniiecka M, Veale DJ, Fearon U. Hypoxia, oxidative stress and inflammation. *Free Radic Biol Med*. 2018;125:15-24.
27. Naderi N, Cambellack EJ, Griffin M, Sedaghati T, Javed M, Findlay MW, Wallace CG, Mosahebi A, Butler PE, Seifalian AM, Whitaker IS. The regenerative role of adipose-derived stem cells (ADSC) in plastic and reconstructive surgery. *Int Wound J*. 2017;14(1):112-124.
28. Seo E, Lim JS, Jun JB, Choi W, Hong IS, Jun HS. Exendin-4 in combination with adipose-derived stem cells promotes angiogenesis and improves diabetic wound healing. *J Transl Med*. 2017;15(1):35.
29. Guo J, Hu H, Gorecka J, Bai H, He H, Assi R, Isaji T, Wang T, Setia O, Lopes L, Gu Y, Dardik A. Adipose-derived mesenchymal stem cells accelerate diabetic wound healing in a similar fashion as bone marrow-derived cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2018;315(6):C885-C896.
30. Atalay S, Coruh A, Deniz KJ. Stromal vascular fraction improves deep partial thickness burn wound healing. *Burns*. 2014;40(7):1375-83.
31. Mytsyk M, Isu G, Cerino G, Grapow MTR, Eckstein FS, Marsano A. Paracrine potential of adipose stromal vascular fraction cells to recover hypoxia-induced loss of cardiomyocyte function. *Biotechnol Bioeng*. 2019;116(1):132-142.
32. Yu WY, Sun W, Yu DJ, Zhao TL, Wu LJ, Zhuang HR. Adipose-derived stem cells improve neovascularization in ischemic flaps in diabetic mellitus through HIF-1alpha/VEGF pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(1):10-16.
33. Cai Y, Li J, Jia C, He Y, Deng C. Therapeutic applications of adipose cell-free derivatives: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):312.
34. Procházka V, Jurčíková J, Laššák O, Vítková K, Pavliska L, Porubová L, Buszman PP, Krauze A, Fernandez C, Jalůvka F, Špačková I, Lochman I, Jana D, Merfeld-Clauss S, March KL, Traktuev DO, Johnstone BH. Therapeutic potential of adipose-derived therapeutic factor concentrate for treating critical limb ischemia. *Cell Transplant*. 2016;25(9):1623-33.
35. Gong Z, Zhang X, Su K, Jiang R, Sun Z, Chen W, Forno E, Goetzman ES, Wang J, Dong HH, Dutta P, Muzumdar R. Deficiency in AIM2 induces inflammation and adipogenesis in white adipose tissue leading to obesity and insulin resistance. *Diabetologia*. 2019;62(12):2325-2339.
36. Gareev IF, Beylerli OA, Zhao S, Yang G, Sun J, Beilerli AT, Safin SM. Extraction of Exosomes from Glioblastoma Multiforme Patients' Blood Plasma. *Creative surgery and oncology*. 2019;9(3):234-238. (In Russ.)
37. Gareev I, Beylerli O, Yang G, Sun J, Pavlov V, Izmailov A, Shi H, Zhao S. The current state of MiRNAs as biomarkers and therapeutic tools. *Clin Exp Med*. 2020;20(3):349-359.
38. Deng T, Zhang H, Yang H, Wang H, Bai M, Sun W, Wang X, Si Y, Ning T, Zhang L, Li H, Ge S, Liu R, Lin D, Li S, Ying G, Ba Y. Exosome miR-155 Derived from Gastric Carcinoma Promotes Angiogenesis by Targeting the c-MYB/VEGF Axis of Endothelial Cells. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020;19:1449-1459.

39. Miyake M, Goodison S, Urquidí V, Gomes Giacoia E, Rosser CJ. Expression of CXCL1 in human endothelial cells induces angiogenesis through the CXCR2 receptor and the ERK1/2 and EGF pathways. *Lab Investig.* 2013;93(7):768–78.
40. Newman AC, Chou W, Welch-Reardon KM, Fong AH, Popson SA, Phan DT, Sandoval DR, Nguyen DP, Gershon PD, Hughes CC. Analysis of stromal cell secretomes reveals a critical role for stromal cell–derived hepatocyte growth factor and fibronectin in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33(3):513–22.
41. Chen L, Zheng Q, Liu Y, Li L, Chen X, Wang L, Wang L. Adipose-derived stem cells promote diabetic wound healing via the recruitment and differentiation of endothelial progenitor cells into endothelial cells mediated by the VEGF-PLCγ-ERK pathway. *Arch Biochem Biophys.* 2020;692:108531.
42. Tzeng HE, Chen PC, Lin KW, Lin CY, Tsai CH, Han SM, Teng CL, Hwang WL, Wang SW, Tang CH. Basic fibroblast growth factor induces VEGF expression in chondrosarcoma cells and subsequently promotes endothelial progenitor cell-primed angiogenesis. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(2):147–58.
43. Yamamoto N, Oyaizu T, Enomoto M, Horie M, Yuasa M, Okawa A, Yagishita K. VEGF and bFGF induction by nitric oxide is associated with hyperbaric oxygen-induced angiogenesis and muscle regeneration. *Sci Rep.* 2020;10(1):2744.
44. Pandya UM, Manzanares MA, Tellechea A, Egbuta C, Daubriac J, Jimenez-Jaramillo C, Samra F, Fredston-Hermann A, Saadipour K, Gold LI. Calreticulin exploits TGF-β for extracellular matrix induction engineering a tissue regenerative process. *FASEB J.* 2020;34(12):15849-15874.
45. Blackford SJJ, Ng SS, Segal JM, King AJF, Austin AL, Kent D, Moore J, Sheldon M, Ilic D, Dhawan A, Mistry RR, Rashid ST. Validation of Current Good Manufacturing Practice Compliant Human Pluripotent Stem Cell-Derived Hepatocytes for Cell-Based Therapy. *Stem Cells Transl Med.* 2019;8(2):124-137.
46. Buzhor E, Leshansky L, Blumenthal J, Barash H, Warshawsky D, Mazor Y, Shtrichman R. Cell-based therapy approaches: the hope for incurable diseases. *Regen Med.* 2014;9(5):649-72.
47. Golchin A, Farahany TZ. Biological Products: Cellular Therapy and FDA Approved Products. *Stem Cell Rev Rep.* 2019;15(2):166-175.
48. Gentile P, Sterodimas A, Pizzicannella J, Dionisi L, De Fazio D, Calabrese C, Garcovich S. Systematic Review: Allogenic Use of Stromal Vascular Fraction (SVF) and Decellularized Extracellular Matrices (ECM) as Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP) in Tissue Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):4982.
49. Ancans J. Cell therapy medicinal product regulatory framework in Europe and its application for MSC-based therapy development. *Front Immunol.* 2012;3:253.
50. Comella K, Silbert R, Parlo M. Effects of the intradiscal implantation of stromal vascular fraction plus platelet rich plasma in patients with degenerative disc disease. *J Trans Med.* 2017;15(1):12.
51. Fodor PB, Paulseth SG. Adipose Derived Stromal Cell (ADSC) Injections for Pain Management of Osteoarthritis in the Human Knee Joint. *Aesthetic Surg J.* 2016;36(2):229-236.
52. Bui K, Duong T, Nguyen N, Nguyen T, Le V, Mai V, Phan N, Le D, Phan, N, Pham P. Symptomatic knee osteoarthritis treatment using autologous adipose derived stem cells and platelet-rich plasma: A clinical study. *Biomed Res Ther.* 2014; 1(1):2-8.
53. Koh YG, Choi YJ, Kwon SK, Kim YS, Yeo JE. Clinical results and second-look arthroscopic findings after treatment with adipose-derived stem cells for knee osteoarthritis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015;23(5):1308-16.
54. Prins HJ, Schulten EA, Ten Bruggenkate CM, Klein-Nulend J, Helder MN. Bone Regeneration Using the Freshly Isolated Autologous Stromal Vascular Fraction of Adipose Tissue in Combination With Calcium Phosphate Ceramics. *Stem Cells Transl Med.* 2016;5(10):1362-1374.
55. Uselli FG, Grassi M, Maccario C, Vigano' M, Lanfranchi L, Alfieri Montrasio U, de Girolamo L. Intratendinous adipose-derived stromal vascular fraction (SVF) injection provides a safe, efficacious treatment for Achilles tendinopathy: results of a randomized controlled clinical trial at a 6-month follow-up [Journal Article; Randomized Controlled Trial]. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2018;26(7):2000 -2010.
56. Albano D, Messina C, Uselli FG, De Girolamo L, Grassi M, Maccario C, Bignotti B, Tagliafico A, Sconfienza LM. Magnetic resonance and ultrasound in achilles tendinopathy: Predictive role and response assessment to platelet-rich plasma and adipose-derived stromal vascular fraction injection. *Eur J Radiol.* 2017;95:130-135 8.
57. Darinskas A, Paskevicius M, Apanavicius G, Vilkevicius G, Labanauskas L, Ichim TE, Rimdeika R. Stromal vascular fraction cells for the treatment of critical limb ischemia: a pilot study. *J Transl Med.* 2017;15
58. Deng C, Wang L, Feng J, Lu F. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A STROBE-compliant study. *Medicine.* 2018;97(32):e11667.
59. Guillaume-Jugnot P, Dumas A, Magalon J, Jouve E, Nguyen PS, Truillet R, Mallet S, Casanova D, Giraudo L, Veran J, Dignat-George F, Sabatier F, Magalon G, Granel B. Autologous adipose-derived stromal vascular fraction in patients with systemic sclerosis: 12-month follow-up. *Rheumatology (Oxford).* 2016;55(2):301 -306.
60. Moon KC, Chung HY, Han SK, Jeong SH, Dhong ES. Possibility of Injecting Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells to Accelerate Microcirculation in Ischemic Diabetic Feet: A Pilot Study. *Int J Stem Cells.* 2019;12(1):107-113.
61. Choi JY, Kim TH, Yang JD, Suh JS, Kwon TG. Adipose-derived regenerative cell injection therapy for postprostatectomy incontinence: A phase I clinical study. *Yonsei Med J.* 2016;57(5):1152-1158.
62. Gotoh M, Yamamoto T, Kato M, et al. Regenerative treatment of male stress urinary incontinence by periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells: 1-year outcomes in 11 patients. *Int J Urol.* 2014;21(3):294-300.
63. Mizushima T, Takahashi H, Takeyama H, Naito A, Haraguchi N, Uemura M, Nishimura J, Hata T, Takemasa I, Yamamoto H, Doki Y, Mori M. A clinical trial of autologous adipose-derived regenerative cell transplantation for a postoperative enterocutaneous fistula. *Surgery Today.* 2016;46(7):835-842.
64. Comella K, Parceró J, Bansal H, Perez J, Lopez J, Agrawal A, Ichim T. Effects of the intramyocardial implantation of stromal vascular fraction in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *J Transl Med.* 2016;14(1):158.
65. Houtgraaf JH, den Dekker WK, van Dalen BM, Springeling T, de Jong R, van Geuns RJ, Geleijnse ML, Fernandez-Aviles F, Zijlstra F, Serruys PW, Duckers HJ. First experience in humans using adipose tissue-derived regenerative cells in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(5):539-40.
66. Zimmermann S, Fakin RM, Giesen T, Giovanoli P, Calcagni M. Stromal Vascular Fraction-enriched Fat Grafting for the Treatment of Symptomatic End-neuromata. *J Vis Exp.* 2017;(129).
67. Sakai Y, Takamura M, Seki A, Sunagozaka H, Terashima T, Komura T, Yamato M, Miyazawa M, Kawaguchi K, Nasti A, Mochida H, Usui S, Otani N, Ochiya T, Wada T, Honda M, Kaneko S. Phase I clinical study of liver regenerative therapy for cirrhosis by intrahepatic arterial infusion of freshly isolated autologous adipose tissue-derived stromal/stem (regenerative) cell. *Regen Ther.* 2017;6:52-64.

М.М.М. Альфукаха, Э.Г. Муталова
**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ФИБРОЗА МИОКАРДА**

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

В статье представлены результаты анализа литературы, посвященной проблеме миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией. Изложены современные представления о механизмах формирования фиброза как одного из главных компонентов в прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний, определена роль ремоделирования левого желудочка как мультимодальной реакции миокарда на множество внешних или внутренних стимулов. Рассмотрены понятия внеклеточный матрикс и его объем, их клиническое значение для прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Проанализированы связи метаболических маркеров миокардиального фиброза с ремоделированием сердца, рассмотрены результаты исследований, в которых показано, что увеличение активности ТИМР-1.

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (ТИМР-1) способствуют упрочению коллагеновой интерстициальной сети для противостояния повышенному функциональному напряжению миокарда, что в последующем приводит к ремоделированию сердца и формированию диастолической дисфункции. Обсуждены основные сигнализационные факторы контроля сердечной пластичности.

Ключевые слова: фиброз миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, ремоделирование сердца, биомаркеры фиброза миокарда, матриксная металлопротеиназа, тканевой ингибитор матриксной металлопротеиназы.

М.М.М. Alfukaha, E.G. Mutalova
SOME ASPECTS OF MYOCARDIAL FIBROSIS FORMATION

The article presents the results of literature analysis on the problem of myocardial fibrosis in patients with arterial hypertension. The work analyzes modern ideas about the mechanisms of fibrosis formation as one of the main components in the progression of most cardiovascular diseases, the role of left ventricular remodeling as a multimodal myocardial response to many external or internal stimuli is determined. The concepts of extracellular matrix and its volume, their clinical significance for the progression of cardiovascular diseases are considered. The connection between metabolic markers of myocardial fibrosis with heart remodeling has been analyzed, the results of studies describing an increase in activity of TIMP-1 have been considered.

TIMP-1 helps to strengthen the collagen interstitial network to counter the increased functional tension of the myocardium, subsequently leading to cardiac remodeling and the formation of diastolic dysfunction. The main signal-dependent transcription factors controlling cardiac plasticity are discussed.

Key words: myocardial fibrosis, cardiovascular disease, heart remodeling, biomarkers of myocardial fibrosis, matrix metalloproteinase, tissue matrix metalloproteinase inhibitor.

Заболевания сердечно-сосудистой системы на протяжении многих лет занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности во всех развитых странах мира [32]. По данным Росстата отмечается неуклонный рост числа заболеваемости. При этом за последние пять лет отмечена негативная тенденция к увеличению. Показатели смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы также остаются достаточно высокими и занимают одно из первых мест в структуре смертности от других заболеваний. По данным ВОЗ в 2016 году от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерли 17,9 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире; 85% этих смертей произошло в результате сердечного приступа и инсульта, в 2018 г. в России 45,4% умерших страдали болезнями системы кровообращения [4]. Основой прогрессирования большинства ССЗ являются структурные изменения миокарда и сосудистой стенки, ключевым компонентом которых служит фиброз [22].

В настоящее время в соответствии с парадигмой сердечно-сосудистого континуума, в рамках которой логично объясняется цепь взаимосвязанных событий, инициированных

множеством факторов риска, приводящих к развитию заболеваний сердца и сосудов. Ремоделированию левого желудочка (ЛЖ) отводится ключевая роль в механизмах прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) вплоть до терминальной стадии поражения сердца и смертельного исхода [11,16,17,47,48].

В узком смысле ремоделирование трактуется как процесс переустройства существующей структуры, когда к ней присоединяется новый материал или она целиком изменяется [28]. В широком понимании ремоделирование сердца означает процесс комплексного изменения структуры и функции сердца в ответ на повреждающую перегрузку или утрату части жизнеспособного миокарда [28]. В соответствии с консенсусом, принятым Международным форумом по ремоделированию сердца, ремоделирование сердца может быть определено как изменение экспрессии генома, молекулярные, клеточные и интерстициальные сдвиги, которые проявляются трансформацией размера, формы и функции сердца после его повреждения [23]. Ремоделирование ЛЖ является мультимодальной реакцией миокарда на множество внешних или внутренних

стимулов, имеющей сложную иерархию лежащих в ее основе сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка [3,44]. При этом пусковое событие может иметь однократный характер как в случае инфаркта миокарда или воздействовать длительно как при хронической перегрузке объемом и (или) давлением, а также при повторяющихся эпизодах миокардиальной ишемии.

Достоверно известно, что изменение формы левого желудочка происходит по причине гипертрофии кардиомиоцитов, а также гипертрофии и гиперплазии интерстициальных клеток и эндотелия [45], что со временем приводит к увеличению массы и объема нормальных структур сердца. Высказывается мнение, что при артериальной гипертензии (АГ) ремоделирование миокарда (избыточная гипертрофия), с одной стороны, является компенсаторной реакцией, дающей сердцу возможность работать в условиях повышенного артериального давления, а с другой – одним из этапов прогрессирования патологических изменений миокарда [8]. Артериальная гипертензия влияет на процессы формирования коллагена в миокарде, что в дальнейшем приводит к развитию нарушения диастолической функции и со временем – к появлению диастолической сердечной недостаточности. Нарушение диастолической функции ЛЖ служит наиболее ранним предвестником гипертрофии левого желудочка и миокардиального фиброза, обуславливающего повышение ригидности стенки левого желудочка у больных АГ [9]. Нарушение диастолической функции связывают с увеличением содержания в миокарде фиброзной ткани, накоплением коллагена и нарушением транспорта ионов кальция, что вызывает замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда левого желудочка [5].

В настоящее время под диффузным фиброзом миокарда понимают патологический процесс, который сопровождается избыточным отложением коллагена в миокарде за счет преобладания процессов его синтеза над распадом. Основным следствием фиброза является снижение растяжимости желудочков. Растяжимость желудочков снижается как за счет увеличения числа волокон коллагена, так и в результате нарушения его свойств. Смена продольной направленности волокон на поперечную приводит к значительному увеличению жесткости миокарда. Кроме того, в гипертрофированном

миокарде уменьшается содержание «эластичного» коллагена III типа и увеличивается содержание «жесткого» коллагена I типа. По мнению ряда исследователей именно фиброз миокарда определяет переход от бессимптомной диастолической дисфункции к диастолической сердечной недостаточности, а также отвечает за прогрессирование диастолической дисфункции у больных с диастолической сердечной недостаточностью. Доказано, что для того, чтобы уменьшить жесткость миокарда, необходимо добиться реверсии его фиброза [7].

В последние годы были значительно расширены представления о развитии фиброза и роли межклеточного (интерстициального) пространства в этом процессе. В последующем интерстициальному пространству миокарда было дано название межклеточный матрикс. Ранее внеклеточное пространство миокарда рассматривали как объемную долю сердечной ткани, которая не занята клетками (кардиомиоцитами). Внеклеточное пространство миокарда считалось статичным гистологическим образованием, однако позже было установлено, что оно подвержено динамике, более того, данная сеть выступает как интегральный показатель динамического изменения под влиянием различных (механических, химических, электрических) стимулов в миокарде.

Внеклеточный матрикс является макромолекулярной метаболически активной динамической сетью волокон (преимущественно коллагеновых) и клеток (преимущественно фибробластов) со способностью дифференцироваться в миофибробласты, которая имеет важное значение для нормального функционирования сердца. Фибробласты и миофибробласты, окружающие и инфильтрирующие внеклеточный матрикс, связаны с коллагеновыми волокнами. Они способны отвечать на механическое растяжение и давление так же, как на различные аутокринные и паракринные стимулы, изменением пролиферации, миграции и интенсивности синтеза коллагена. Эти процессы могут способствовать ремоделированию сердца и играть неблагоприятную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [20].

Основными клетками фиброгенеза в миокарде признаны фибробласты, имеющие наибольшее сродство с интактной тканью. Они появляются в результате эпителиально-мезенхимального перехода [26,42] в ответ на

повреждение, которое стимулирует экспрессию таких факторов, как эндотелин-1, трансформирующий 1β -фактор роста (TGF- 1β), и ангиотензин II [17]. Фибробласты своими отростками образуют сеть ячеек в пределах внеклеточного матрикса, что позволяет им реагировать на целый ряд стимулов, а также дает им возможность модулировать функцию миоцитов и других типов клеток в сердце.

Скоординированные действия фибробластов включают секрецию различных сигнальных молекул, цитокинов и факторов роста. Фибробласты отвечают за поддержание внеклеточного матрикса. Этот процесс включает в себя высокорегулируемую деятельность по синтезу и деградации коллагена. Синтезу коллагена способствуют профиброгенные факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), а деградация коллагена осуществляется матриксными металлопротеиназами (ММП) [29,35,37]. Волокна коллагена образуют структурный каркас миокарда, переплетаясь в сложную трехмерную сеть, которая обеспечивает поддержку кардиомиоцитов на протяжении всего сердечного цикла и способствует трансформации сокращений отдельных клеток в единый силовой вектор. Эта сеть окружает как кардиомиоциты, так и фибробласты. Такое расположение сохраняет непрерывность в различных слоях стенки миокарда. Наряду с этим образованная сеть выступает в качестве интегрального датчика динамического изменения при различных механических, химических и электрических стимулах, воздействующих на миокард. В ответ на эти стимулы эта сложная сеть регулирует продукцию внеклеточного матрикса и гипертрофию кардиомиоцитов и в меньшей степени пролиферацию кардиомиоцитов, кроме того, она вызывает активацию фиброзных и воспалительных процессов [7,20,29].

Важным событием в развитии фиброза сердца является превращение фибробластов в миофибробласты, которые характеризуются в 2 раза большей способностью синтезировать коллаген, они более чувствительны к провоспалительным и профибротическим стимулам и способны синтезировать большее количество разнообразных цитокинов и хемокинов. Образованию миофибробластов в значительной степени способствуют несколько цитокинов и факторов роста, в том числе TGF- $\beta 1$. В норме миофибробласты не

присутствуют в сердечной ткани за исключением створок клапанов. Миофибробласты производят виментин, альфа-гладкомышечный актин (α -SMA), коллаген I, III, IV и VIII типов и имеют морфологические и биохимические особенности, характерные для промежуточного состояния между фибробластами и гладкомышечными клетками. Миофибробласты характеризуются повышенными возможностями клеточной пролиферации, увеличением уровня содержания внеклеточного матрикса. Последний является макромолекулярной, метаболически активной динамической сетью волокон (преимущественно коллагеновых) и клеток (преимущественно кардиофибробластов со способностью дифференцироваться в миофибробласты), что имеет важное значение для нормального функционирования сердца [20,29].

Синтез и деградация коллагена обеспечиваются с помощью большого количества факторов регуляции. Среди них ангиотензин II и трансформирующий фактор роста $\beta 1$ являются наиболее мощными активаторами синтеза коллагена фибробластами. Трансформирующий фактор роста $\beta 1$ – белок, контролирующий пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции большинства клеток. Продуцентами TGF β являются гранулоциты, все виды лимфоцитов, а также макрофаги и дендритные клетки. Этот цитокин существует в 3 изоформах: TGF $\beta 1$, TGF $\beta 2$ и TGF $\beta 3$, фиброз тканей в первую очередь связывают с изоформой TGF $\beta 1$. Трансформирующий фактор роста β секретируется клетками преимущественно в неактивной форме, получившей название латентный TGF β , сывороточные протеиназы (такие как плазмин) и другие агенты, включая металлопротеиназы, катализируют высвобождение активного TGF β из комплекса на поверхности макрофага. Воспалительные стимулы, которые активируют макрофаги, повышают высвобождение активного TGF β , вызывая активацию плазмينا. Свое биологическое действие TGF β оказывает при связывании с рецепторами на мембране клетки с формированием гетеромерного комплекса TGF β RII/TGF β RI. В цитоплазме данный комплекс взаимодействует с белками семейства Smad, которые обеспечивают передачу сигнала в ядро с последующей активацией транскрипции генов, включая проколлаген I и III типов. Через соответствующие регуляторные связи происходит образование

профибротического белка, который затем секретируется во внеклеточный матрикс из так называемого матриксного белка. Существует также и альтернативный к Smad путь для TGF β 1-индуцированного фиброза. Полученный из макрофага TGF β 1, как предполагается, стимулирует фиброз, активируя напрямую резидентные мезенхимальные и эпителиальные клетки, которые дифференцируются в коллагенпродуцирующие миофибробласты через реакцию эпителиально-мезенхимальной трансформации [6].

Ангиотензин II играет критическую роль в развитии фиброза, являясь основным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обладает профибротической активностью и как основной гормон ответственен за миокардиальный фиброз у пациентов с АГ. В сочетании с альдостероном ангиотензин II способствует окислительному стрессу (т. е. избытку производства активных форм кислорода) и воспалению в основном за счет активации никотинамидаденин-динуклеотид-фосфат (NADPH) оксидазы, которая в свою очередь стимулирует выработку TGF β 1 и запускает пролиферацию фибробластов, дифференцировку в коллагенпродуцирующие миофибробласты. Ангиотензин II также усиливает передачу сигналов TGF β 1 путем увеличения SMAD и путем увеличения ядерной транслокации и фосфорилирования. TGF β 1 увеличивает образование сердечными миофибробластами интерстициальных типов коллагенов, фибронектина и протеогликанов, тем самым устанавливая аутокринный цикл дифференцировки и активации миофибробластов. Он также может напрямую стимулировать экспрессию ангиотензина II типа I [13].

Ремоделирование и поддержание гомеостаза внеклеточного пространства включают в себя не только синтез, но и координированную деградацию белков внеклеточного матрикса. Матричные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы, синтезируемые кардиомиоцитами и фибробластами, глубоко вовлечены в поддержание внеклеточного пространства [12]. Они представляют семейство внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Коллагеназы (ММП-1) вызывают утилизацию более 40%-ного коллагена в различных тканях, а также играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации

клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей, способны к активации и деактивации хемокинов и цитокинов. Металлопротеиназы структурно обособлены внутри лизосом и других органелл, что предохраняет внутриклеточные белки от расщепления. При повреждении тканей, а также под влиянием ряда факторов (некоторых гормонов, токсинов, иммунных комплексов и др.) происходит выход ММП из клеток. В крови и других биологических жидкостях, а также в различных клетках присутствуют белковые ингибиторы, которые избирательно блокируют активность отдельных ферментов или групп ферментов. Системы ингибиторов осуществляют регуляцию активности пептид-гидролаз и предохраняют белки от неконтролируемого расщепления. Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью ММП и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав внеклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию. Металлопротеиназам функционально противодействуют тканевые ингибиторы, которые, необратимо связывая активные участки на молекулах металлопротеиназ, препятствуют их взаимодействию с коллагеном [22]. В норме активность металлопротеиназ уравнивается активностью их ингибиторов. Однако при патологических состояниях активность одних белков начинает преобладать над активностью других, причем в зависимости от характера патологического процесса и времени от начала заболевания это равновесие может быть смещено как в одну, так и в другую сторону. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ представлены семейством протеинов, снижающих активность металлопротеиназ внеклеточного матрикса. TIMP1 является компонентом внеклеточного матрикса и играет важную роль в контроле его метаболизма, необратимо ингибируя активность ММП [34]. Кроме того, коллаген и другие составляющие внеклеточного матрикса под действием ММП1 сами образуют биологически активные молекулы, так называемые матричные киназы, и продуцируют встраиваемые во внеклеточный матрикс провоспалительные и профибротические факторы. Они способствуют активации фибробластов и переходу к миофибробластному фенотипу, что приводит к эффективной сти-

муляции синтеза соединительной ткани за счет выступающей в качестве лигандов лейкоцитарных интегринов и других клеточных активирующих рецепторов. Последнее объясняет прогрессирование фиброза, когда активность матриксных металлопротеиназ (ММП) высокая, несмотря на основную их функцию, направленную на деградацию матрицы. Активность ММП регулируется с помощью тканевых ее ингибиторов и реверсии индуцирующих богатых цистеином белков Kazal I, избыточная экспрессия которых приводит к прямой ангиотензин II индуцированной активации ММП и миграции сердечных фибробластов [10].

Ядерные микрорибонуклеиновые кислоты (микро-РНК) играют важную регулируемую роль в ремоделировании сердца и оказываются вовлеченными в большую часть биологических процессов. Микро-РНК ухудшает или ингибирует перевод рибонуклеиновых кислот на посттранскрипционный уровень, тем самым регулируя экспрессию генов. Выключение гена может осуществляться путем деградации матричной РНК или предотвращением ее трансляции [1]. Несколько микро-РНК участвуют в фиброгенезе. Микро-РНК-133а и микро-РНК-30 регулируют фиброз в миокарде, подавляя фактор роста соединительной ткани. Их синтез тормозится при гипертрофии левого желудочка, ассоциируемой с повышенной экспрессией фактора роста соединительной ткани. Микро-РНК-21 участвует в повышении регуляции по одному из профибротических путей и способствует экспрессии ММП2. Интересно, что микро-РНК-21 также осуществляют защитные эффекты, в том числе защиту от окислительного стресса, ингибирование апоптоза, а также повышение экспрессии генов, подавляющих апоптоз. И наконец, микро-РНК-29 связана с отложением коллагена I и III типов. Повышение содержания микро-РНК-29 приводит к снижению синтеза этих белков и наоборот [20].

Кроме того, рассматриваются эффекты малых сигнальных молекул (вторичные мессенджеры), вовлеченных в процесс ремоделирования ЛЖ. В механизмах ремоделирования ЛЖ наиболее хорошо изучена роль следующих мессенджеров: фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K) и протеинкиназы В альфа (продукт гена АКТ1), mTOR (mammalian target of rapamycin) комплекса 1, митогенактивируемых киназ ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) и АМФ-активируемой протеинкиназы [14,15,44].

К основным сигналзависимым транскрипционным факторам контроля сердечной пластичности, которые регулируют скорость синтеза мРНК на матрице ДНК путем связывания со специфичными участками последней, относят следующие [24,27,30,31,38,40,41,48]:

1. AP-1 (activation protein-1) – активирующий протеин-1, состоящий из гомодимеров или гетеродимерных комплексов белков семейств Fos (c-Fos, FosB, Fra1, Fra2), Jun (c-Jun, JunB, JunD), а также субсемейств активирующего транскрипционного фактора (ATFa, ATF-2 и ATF-3) и белков димеризации Jun (JDP-1 и JDP-2). Активирующий протеин-1 является одной из главных мишеней для соединений, вызывающих клеточную пролиферацию или дифференцировку, равно как и играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, матричных металлопротеаз и др.), участвующих в процессах воспаления и иммунного ответа.

2. NF-κB (nuclear factor κB) – ядерный фактор «каппа-би». Семейство включает пять белков: NF-κB1, RelA, NF-κB2, RelB и c-Rel, причем последние три содержатся только в лимфоцитах и клетках лимфатической ткани. Они относятся к латентным цитоплазматическим транскрипционным факторам (в комплексе с ингибиторным белком IκB, локализован в цитоплазме). Белок IκB после активации транспортируется в ядро, обеспечивая контроль (гетеродимеры являются активаторами, повышая константу связывания РНК-полимеразы с регуляторными последовательностями индуцибельного гена, а гомодимеры – репрессорами) экспрессии генов иммунного ответа и системы воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии, таких как ICAM-1, VCAM-1 и E-селектин, белков острой фазы воспаления, главного комплекса гистосовместимости, индуцибельных ферментов iNOS и COX-2, матриксных металлопротеиназ, а также белков комплемента В, С3 и С4), контроль апоптоза (повышение экспрессии антиапоптотических протеинов семейства Bcl-2, белков теплового шока и др. обычно задерживает апоптоз, продлевая жизнь клеток) и клеточного цикла (p53, циклина D1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста и др.).

3. MEF2 (myocyte enhancer factor-2) – мышечно-специфический фактор транскрип-

ции класса MADS box. Белок MEF2 имеет четыре вида: А, В, С и D, связан с контролем пролиферации миоцитов сердца и дифференцировки резидентных стволовых клеток сердца в кардиомиоциты.

4. SRF (serum response factor) – фактор, чувствительный к сыворотке активатор промотора гена *c-fos*. Так же, как и MEF2, он классифицируется как фактор транскрипции класса MADS box, представляющего собой одну из ключевых ядерных мишеней для передачи сигналов регуляции клеточного роста, дифференцировки и трансформации.

5. GATA4 – фактор транскрипции, регулирующий гены, кодирующие белки, необходимые для дифференциации (в том числе и для стволовых клеток в кардиомиоциты в присутствии белка *Vaf60c*) и функционирования кардиомиоцитов, в частности тропонин С, тяжелую альфа-цепь миозина и мозговой натрийуретический пептид.

6. NFAT (nuclear factor of activated T-cells) – ядерный фактор активированных Т-клеток. Он играет важную роль в реализации иммунных реакций организма, а также в росте и пролиферации кардиомиоцитов. Первоначально описан как один из основных факторов, инициирующих транскрипцию гена интерлейкина-2 и, как следствие, пролиферацию Т-лимфоцитов.

7. CREB (cAMP response element-binding protein) – цАМФ-зависимый транскрипционный фактор, относящийся к резидентным ядерным факторам, который регулирует работу генов *соматостатина*, *c-fos*, *zif 268*, пептидных антиоксидантов (*Trx1*, *SOD1*), антиапоптотических факторов семейства *Bcl-2*. CREB и AP-1 гомологичны в структурном отношении. CREB способен взаимодействовать с каноническими сайтами AP-1, однако не может активировать транскрипцию с этих сайтов (одновременное присутствие в ядре этих факторов подавляет AP-1-индуцированную транскрипцию).

8. Белок p53 является транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл. Результатом его активации становится остановка клеточного цикла и репликации ДНК, а при сильном стрессовом сигнале происходит запуск апоптоза.

9. DREAM (downstream regulatory element antagonist modulator) – репрессор транскрипции, подавляющий транскрипционную активность генов, связанных с клеточным циклом в состоянии покоя.

В развитии ремоделирования ЛЖ принимают участие и другие сигнальные мо-

лекулы, не до конца изученные векторы адаптивных и малоадаптивных эффектов которые во многом контекстно-зависимы (например, адаптивные при беременности и, наоборот, дезадаптивные при перегрузке давлением). Они детерминируются экспозицией стимулов ремоделирования ЛЖ (краткосрочное или хроническое воздействие): кальциневрин, протеинкиназа А, кальций/кальмодулинзависимая киназа II и др. [19,25,43,44,48].

Корпоративное взаимодействие большого числа факторов транскрипции приводит к различным вариантам ремоделирования миокарда (конечный результат зависит также от регуляции экспрессии генов микроРНК и посттрансляционной модификации белков). К ключевым прогипертрофическим транскрипционным факторам относятся MEF2, GATA4, SRF, NFAT, *Csx/Nkx-2.5*, *HAND 1* и *2* (к факторам транскрипции *basic helix-loop-helix* (bHLH), TEAD (семейство TEA – transcriptional enhancer factor). К антигипертрофическим факторам – *FoxO* (forkhead box protein O), *MITF* (microphthalmia-associated transcription factor), *YY1* (*CF-1*, *NF-1E*), *CHF1* (синонимы: *Hey2*, *Hesr-2*, *Hrt2*, *HERP1*, *gridlock*) и *p53* [21,33,36].

Резекспрессия фетальной генной программы, которая включает индукцию синтеза сократительных белков и неконтрактильных протеинов (обычно определяется только во внутриутробном периоде, когда превалирует глобальная клеточная пролиферация), наложенная на последствия завершеного или персистирующего первичного патологического процесса, приводит к широкой палитре сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка [2,3,46].

Заключение

Миокардиальный фиброз представляет серьезную проблему здравоохранения, поскольку он связан практически со всеми формами сердечно-сосудистых заболеваний. Данный обзор обобщает современные представления о развитии ремоделирования левого желудочка при артериальной гипертензии и механизмах формирования миокардиального фиброза. По современным представлениям фибробласт является основной клеткой, ответственной за поддержание гомеостаза внеклеточного матрикса в миокарде. Несмотря на критически важную роль фиброза в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, недостаточное понимание роли фибробластов тормозит соз-

дание эффективной терапии, влияющей на этот тип клеток и уменьшающей их вклад в развитие и прогрессирование заболеваний. Однако накопленные знания в отношении механизмов развития миокардиального фиб-

роза позволяют в настоящее время проводить поиск терапевтических подходов для уменьшения выраженности миокардиального фиброза.

Конфликт интересов отсутствует.

Сведения об авторах статьи:

Альфуха Махмуд Мохаммад Махмуд – очный аспирант кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mohd_rmx@hotmail.com.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аушев, В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением / В.Н. Аушев/ Клиническая онкогематология. – 2015. – Т.8(1). – С.1-12.
2. Беленков, Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход/ Ю.Н. Беленков // Сердечная недостаточность. – 2002. – №3(4). – С.161-163.
3. Болезни сердца по Браунвальду / Либби П. [и др.]: руководство по сердечно-сосудистой медицине. В 4-х т. – Т. 2. – М.: Логосфера, 2012. – 526 с.
4. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы/ Д. О. Иванов [и др.]// Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т4, № 2. – С. 4-12.
5. Мазур, Н.А. Органное поражение, нарушения метаболизма при артериальной гипертензии и влияние на них гипотензивной терапии/ Н.А. Мазур // Терапевтический архив. – 1995. – Т.67. – С.3-5.
6. Миклишанская, С.В. Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики/С.В. Миклишанская, Н.А. Мазур, Н.В. Шестакова// Медицинский совет. – 2017. – N12. – С.75-81.
7. Овчинников, А.Г. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение / А.Г. Овчинников, М.Г. Ожерельева, Ф.Т. Агеев//Неотложная кардиология. – 2015. – №4. – С. 11-26.
8. Хежева, Ф.М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией/ Ф.М. Хежева, Н.А. Мазур //Кардиология. – 2006. – №3. – С.64-67.
9. Ярмолинская, М.И. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М.И. Ярмолинская, А.С. Молотков, В.М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LXI, Вып. 1. – С.113-125.
10. Ageev, F.T. Diastolicheskaja disfunkcija kak pojavlenie remodelirovanija serdca [Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling]/ F.T. Ageev, A.G. Ovchinnikov //Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'. – 2002.-№4.-С.190-195.
11. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure/ B. Lopez [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. -2006.-Vol.48.-P:89-96.
12. Angiotensin II Activates Signal Transducer and Activators of Transcription 3 via Rac1 in Atrial Myocytes and Fibroblasts Implication for the Therapeutic Effect of Statin in Atrial Structural Remodeling/ C-T. Tsai [et al.] // Circulation. -2008. -Vol.117(3). -P. 344-355.
13. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling/ C. Lu [et al.] // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2015.-Vol.89(PtA).-P:87-97.
14. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF-κB, and calcineurin signaling pathways in mice / A.W.Wang [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2015.- Vol.28(4).-P:518-526.
15. Belenkov, Ju.N. Serdechno-sosudistyj kontinuum [The cardiovascular continuum] / Ju.N. Belenkov, V.Ju. Mareev // Zhurnal serdechnaja nedostatochnost. – 2002.-№ 1.-P: 7–11.
16. Burchfield, J.S. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2/ J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill // Circulation.- 2013.-Vol. 128.-P: 388-400.
17. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy/ M. Zhang [et al.]// Hypertension. – 2015.-Vol.65(2).-P:335-344.
18. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase II signaling / M. Bisserier [et al.]// Circulation.- 2015.-Vol.131(4).-P:390-400.
19. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation/ M.S. Dzeshka [et al.]// JACC.-2015.- Vol.66.- № 8.-P 943-959.
20. Chistiakov, D.A. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) / D.A. Chistiakov, A.N. Orekhov, Y.V. Bobryshev //J. Mol. Cell. Cardiol. -2016.-Vol.94.-P:107-121.
21. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis/ B. Lopez [et al.]// J. Journal of the American College of Cardiology.-2015.- Vol.65(22).-P:2449-2456.
22. Cohn, J.N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling/ J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. // J. Am. Coll. Cardiol. - 2000.-Vol. 35 (3).-P: 569–582.
23. c-Src/Pyk2/EGFR/PI3K/Akt/CREB-activated pathway contributes to human cardiomyocyte hypertrophy: Role of COX-2 induction/ P.T. Chien [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. – 2015.-Vol.409.-P:59-72.
24. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload / K. Toischer [et al.] //Circulation. – 2010.-Vol.122(10).-P:993-1003.
25. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis/ E.M. Zeisberg [et al.] // Journal of the Nature Medicine. – 2007.-Vol.13.-P:952-961.
26. FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure / A.C. Huby [et al.] // Clin. Sci. (Lond). – 2016.-Vol.130(4).-P:289-299.
27. Florja, V.G. Rol' remodelirovanija levogo zheludochka v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [The role of left ventricular remodeling in chronic heart failure pathogenesis] / V.G. Florja // Kardiologiya. -1997.-№ 5.-P: 63-67.
28. Fu, J. Direct Reprogramming of Fibroblasts into Cardiomyocytes for Cardiac Regenerative Medicine/ J. Fu, D. Srivastava // Circ. J. - 2015.-Vol.79.-P:245-254.
29. Gata4, Tbx5 and Baf60c induce differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into beating cardiomyocytes/Q. Li [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2015.-Vol. 66.-P: 30-36.
30. GATA4 regulates Fgf16 to promote heart repair after injury/W. Yu [et al.]// Development. – 2016.-Vol.143(6).-P:936-949.
31. Grigoricheva, E.A. Prognosis of total cardiovascular complications in patients with arterial hypertension of the I-II stages / E.A. Grigoricheva // Kazan. Med. J. - 2008. - Vol. 1. - P. 11-15.
32. Gurha, P. MicroRNAs in cardiovascular disease / P. Gurha // Curr. Opin. Cardiol. -2016.-Vol.31(3).-P:249-254.
33. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Molecular Pathways of the Aging Myocardium/ F.S. Loffredo [et al.]//Circ Res. – 2014.-Vol.115.-P:97-107.

34. Ivey, M.J. Defining the Cardiac Fibroblast/ M.J. Ivey, M.D. Tallquist // *Circ J.* - 2016.-Vol.80.-P:2269-2276.
35. Kohli, S. Transcription factors in heart: promising therapeutic targets in cardiac hypertrophy / S. Kohli, S. Ahuja, V. Rani // *Curr. Cardiol. Rev.* -2011.-Vol.7(4).-P:262-271.
36. Krenning, G. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis/ G. Krenning, E.M. Zeisberg, R. Kalluri // *J. Cell Physiol.* -2010.-Vol.225.-P:631-637.
37. Lighthouse, J.K. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity/ J.K. Lighthouse, E.M. Small // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2016.-Vol.91.-P:52-60.
38. Lopez, B. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases/ B. Lopez, A. Gonzalez, J. Diez // *Circulation.* - 2010.-Vol.121.-P:1645-1654.
39. mAKAP-a master scaffold for cardiac remodeling/ Passariello C.L., Li J., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. / C.L. Passariello [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 2015.-Vol. 65.-№ 3.-P: 218-225.
40. Oka, T. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure / T. Oka, H. Morita, I. Komuro // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2016.-Vol.92.-P:46-51.
41. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis/ T. Moore-Morris [et al.] // *Journal of Clinical Investigation.* - 2014.-Vol.124.-P:2921-2934.
42. Sankar, N. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling / N. Sankar, P.P. de Tombe, G.A. Mignery// *J. Biol. Chem.* - 2014.-Vol.289.-№9.-P:6188-6198.
43. Spaich, S. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white or rather fifty shades of gray? / S. Spaich, H.A. Katus, J. Backs // *Frontiers in Physiology.* -2015.-Vol.6.-P:202.
44. Swynghedauw, B. Molecular Mechanisms.-Pof Myocardial Remodeling/ B. Swynghedauw // *Physiol. Rev.* - 1999.-Vol. 79. - № 1. - P.215-262.
45. Taegtmeyer, H. Return to the fetal gene program: A suggested metabolic link to gene expression in the heart/ H. Taegtmeyer, S. Sen, D. Vela // *Ann. NY. Acad. Sci.* - 2010.-Vol.1188-P.191-198.
46. Teplyakov, A.T. Remodelirovanie serdca: svjaz' s razvitiem sistolicheskoj i diastolicheskoj disfunkcij [Cardiac remodeling: correlation with the development of systolic and diastolic dysfunction] / Koronarnaja i serdechnaja nedostatochnost': kolektivnaja monografija [Coronary and heart failure: a collective monograph]/ A.T. Teplyakov, V.V. Kalyuzhin // ed. by R.S. Karpov, Tomsk: STT Publ. - 2005.-P: 229-232.
47. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau [et al.] // *Circulation.* - 2006.-Vol.114.-P: 2850-2870.
48. Zhang, Y. Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation / Y. Zhang, K.B. Storey // *Mol. Cell. Biochem.* - 2016.-Vol.412(1-2).-P:27-40.

REFERENCES

1. Aushev, V.N. MikroRNK: malye molekuly s bol'shim znacheniem /V.N. Aushev/ *Klin. onkogematol.* - 2015.- T.8(1).-S.1-12. (In Russ.).
2. Belenkov, YU.N. Remodelirovanie levogo zheludochka: kompleksnyj podhod/ YU.N. Belenkov // *Serdechnaja nedostatochnost'.* - 2002.-№3(4).-S.161-163. (In Russ.).
3. Bolezni serdca po Braunval'du / Libbi P. [i dr.]// *Rukovodstvo po serdechno-sosudistoj medicine.* V 4-h t. - Tom 2. M.: Logosfera, 2012.- 526s. (In Russ.).
4. Zaboljevaniya serdechno-sosudistoj sistemy kak prichina smertnosti v Rossijskoj Federacii: puti resheniya problemy/ D. O. Ivanov [i dr.]// *Medicina i organizaciya zdravoohraneniya.* - 2019.-T4.- № 2 - S. 4-12. (In Russ.).
5. Mazur, N.A. Organnye porazheniya, narusheniya metabolizma pri arterial'noj gipertonii i vliyanie na nih gipotenzivnoj terapii/ N.A. Mazur // *Ter. arhiv.* - 1995.-T.67.-S.3-5. (In Russ.).
6. Miklishanskaya, S.V. Mehanizmy formirovaniya miokardial'nogo fibroza v norme i pri nekotoryh serdechno-sosudistyh zaboljevaniyah. Metody ego diagnostiki/S.V. Miklishanskaya, N.A. Mazur, N.V. SHestakova// *Medicinskij sovet.* - 2017. - N12. - S.75 - 81. (In Russ.).
7. Ovchinnikov, A.G. Fibroz levogo zheludochka: patogenez, diagnostika, lechenie / A.G. Ovchinnikov, M.G. Ozhereleva, F.T. Ageev// *Neotlozhnaya kardiologiya.* - 2015.-№4.-S. 11-26. (In Russ.).
8. Hezheva, F.M. Syvorochnye markery fibroza u bol'nyh arterial'noj gipertoniej/ F.M. Hezheva, N.A. Mazur // *Kardiologiya.* - 2006.-№3.-S.64-67. (In Russ.).
9. Yarmolinskaya, M.I. Matriksnye metalloproteinazy i ingibitory: klassifikaciya, mehanizm dejstviya / M. I. Yarmolinskaya, A. S. Molotkov, V. M. Denisova // *Zhurnal Akusherstva i ZHenskih Boleznej.* - 2012. - Tom LXI, Vypusk 1 - S.113 - 125.
10. Ageev, F.T. Diastolicheskaja disfunkcija kak pojavlenie remodelirovaniya serdca [Diastolic dysfunction as a manifestation of cardiac remodeling]/ F.T. Ageev, A.G. Ovchinnikov // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost'.* - 2002.-№4.-C.190-195.(In Russ.).
11. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure/ B. Lopez [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology.* -2006.-V.48.-P:89-96.
12. Angiotensin II Activates Signal Transducer and Activators of Transcription 3 via Rac1 in Atrial Myocytes and Fibroblasts Implication for the Therapeutic Effect of Statin in Atrial Structural Remodeling/ C-T. Tsai [et al.] // *Circulation.* -2008. -117(3). -P. 344-355.
13. Attenuation of cardiac dysfunction and remodeling of myocardial infarction by microRNA-130a are mediated by suppression of PTEN and activation of PI3K dependent signaling/ C. Lu [et al.] // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2015.-V.89(PtA).-P:87-97.
14. Baicalein attenuates angiotensin II-induced cardiac remodeling via inhibition of AKT/mTOR, ERK1/2, NF-κB, and calcineurin signaling pathways in mice / A.W.Wang [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2015;28(4):518-526.
15. Belenkov, Ju.N. Serdechno-sosudistyj kontinuum [The cardiovascular continuum] / Ju.N. Belenkov, V.Ju. Mareev // *Zhurnal serdechnaja nedostatochnost.* - 2002; 1: 7-11.
16. Burchfield, J.S. Pathological Ventricular Remodeling. Mechanisms: Part 1 of 2/ J.S. Burchfield, M. Xie, J.A. Hill // *Circulation.* - 2013; 128: 388-400.
17. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II couples Wnt signaling with histone deacetylase 4 and mediates dishevelled-induced cardiomyopathy/ M. Zhang [et al.]// *Hypertension.* - 2015;65(2):335-344.
18. Carabin protects against cardiac hypertrophy by blocking calcineurin, Ras, and Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II signaling / M. Bisserier [et al.]// *Circulation.* - 2015;131(4):390-400.
19. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation/ M.S. Dzeshka [et al.]// *JACC.* -2015.- 66, N. 8, 943-959.
20. Chistiakov, D.A. Cardiac-specific miRNA in cardiogenesis, heart function, and cardiac pathology (with focus on myocardial infarction) / D.A. Chistiakov, A.N. Orekhov, Y.V. Bobryshev // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 2016;94:107-121.
21. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis/ B. Lopez [et al.]// *J. Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(22):2449-2456.
22. Cohn, J.N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: a consensus paper from an International Forum on Cardiac Remodeling/ J.N. Cohn, R. Ferrari, N. Sharpe on behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (3): 569-582.

23. c-Src/Pyk2/EGFR/PI3K/Akt/CREB-activated pathway contributes to human cardiomyocyte hypertrophy: Role of COX-2 induction/ P.T. Chien [et al.] // Mol. Cell. Endocrinol. - 2015;409:59-72.
24. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload / K. Toischer [et al.] // Circulation. - 2010;122(10):993-1003.
25. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis/ E.M. Zeisberg [et al.] // Journal of the Nature Medicine. - 2007;13:952-961.
26. FasL expression in cardiomyocytes activates the ERK1/2 pathway, leading to dilated cardiomyopathy and advanced heart failure / A.C. Huby [et al.] // Clin. Sci. (Lond). - 2016;130(4):289-299.
27. Florja, V.G. Rol' remodelirovaniya levogo zheludochka v patogeneze hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti [The role of left ventricular remodeling in chronic heart failure pathogenesis] / V.G. Florja // Kardiologiya. 1997; 5: 63-67.
28. Fu, J. Direct Reprogramming of Fibroblasts into Cardiomyocytes for Cardiac Regenerative Medicine/ J. Fu, D. Srivastava // Circ. J. - 2015;79:245-254.
29. Gata4, Tbx5 and Baf60c induce differentiation of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells into beating cardiomyocytes/Q. Li [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. - 2015; 66: 30-36.
30. GATA4 regulates Fgf16 to promote heart repair after injury/W. Yu [et al.] // Development. - 2016;143(6):936-949.
31. Grigorieva, E.A. Prognosis of total cardiovascular complications in patients with arterial hypertension of the I-II stages / E.A. Grigorieva // Kazan. Med. J. - 2008. - Vol. 1. - P. 11-15.
32. Gurha, P. MicroRNAs in cardiovascular disease / P. Gurha // Curr. Opin. Cardiol. -2016;31(3):249-254.
33. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Molecular Pathways of the Aging Myocardium/ F.S. Loffredo [et al.] // Circ Res. - 2014;115:97-107.
34. Ivey, M.J. Defining the Cardiac Fibroblast/ M.J. Ivey, M.D. Tallquist // Circ J. - 2016;80:2269-2276.
35. Kohli, S. Transcription factors in heart: promising therapeutic targets in cardiac hypertrophy / S. Kohli, S. Ahuja, V. Rani // Curr. Cardiol. Rev. -2011;7(4):262-271.
36. Krenning, G. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis/ G. Krenning, E.M. Zeisberg, R. Kalluri // J. Cell Physiol. - 2010;225:631-637.
37. Lighthouse, J.K. Transcriptional control of cardiac fibroblast plasticity/ J.K. Lighthouse, E.M. Small // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2016;91:52-60.
38. Lopez, B. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases/ B. Lopez, A. Gonzalez, J. Diez // Circulation. - 2010;121:1645-1654.
39. mAKAP-a master scaffold for cardiac remodeling/ Passariello C.L., Li J., Dodge-Kafka K., Kapiloff M.S. / C.L. Passariello [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2015; 65 (3): 218–225.
40. Oka, T. Novel molecular mechanisms and regeneration therapy for heart failure / T. Oka, H. Morita, I. Komuro // J. Mol. Cell. Cardiol. - 2016;92:46-51.
41. Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis/ T. Moore-Morris [et al.] // Journal of Clinical Investigation. - 2014;124:2921-2934.
42. Sankar, N. Calcineurin-NFATc regulates type 2 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor (InsP3R2) expression during cardiac remodeling / N. Sankar, P.P. de Tombe, G.A. Mignery // J. Biol. Chem. - 2014;289(9):6188-6198.
43. Spaich, S. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white or rather fifty shades of gray? / S. Spaich, H.A. Katus, J. Backs // Frontiers in Physiology. -2015;6:202.
44. Swynghedauw, B. Molecular Mechanisms of Myocardial Remodeling/ B. Swynghedauw // Physiol. Rev. - 1999. - Vol. 79. - № 1. - P.215–262.
45. Taegtmeyer, H. Return to the fetal gene program: A suggested metabolic link to gene expression in the heart/ H. Taegtmeyer, S. Sen, D. Vela // Ann. NY. Acad. Sci. - 2010;1188:191-198.
46. Teplyakov, A.T. Remodelirovanie serdca: svjaz' s razvitiem sistolicheskoj i diastolicheskoj disfunkciej [Cardiac remodeling: correlation with the development of systolic and diastolic dysfunction] / Koronarnaja i serdechnaja nedostatochnost': kollektivnaja monografija [Coronary and heart failure: a collective monograph]/ A.T. Teplyakov, V.V. Kalyuzhin //ed. by R.S. Karpov, Tomsk: STT Publ. - 2005: 229-232.
47. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease) / V.J. Dzau [et al.] // Circulation. - 2006; 114: 2850-2870.
48. Zhang, Y. Expression of nuclear factor of activated T cells (NFAT) and downstream muscle-specific proteins in ground squirrel skeletal and heart muscle during hibernation / Y. Zhang, K.B. Storey // Mol. Cell. Biochem. - 2016;412(1–2):27-40.

УДК 616.08-07

© Н.С. Борзунова, 2020

Н.С. Борзунова

НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Екатеринбург

В работе представлены обобщенные результаты клинических исследований, данные метаанализов и систематических обзоров по применению физической терапии у пациентов, страдающих хронической болезнью почек (ХБП), представленных в виде наукометрического анализа, основанного на поисковых запросах различных отечественных и зарубежных информационно-научных систем и баз данных за общий период публикаций.

Цель работы: проведение наукометрического анализа клинических исследований по применению физической терапии у пациентов, страдающих хронической болезнью почек.

Материал и методы: анализ поисковых запросов научных работ и исследований по ключевым формулировкам в международных информационно-поисковых базах на русском и английском языках.

Результаты. Первые источники, содержащие сведения по профильным работам, датировались началом 50-х годов прошлого столетия и достигли своего максимума к прошлому году, наибольшее количество публикаций — это систематические обзоры и клинические исследования.

Выводы: анализ научных работ показал дефицит информации, касающейся применения физической терапии у больных с ХБП. Особое внимание акцентировано на физических упражнениях, лечебной гимнастике и аэробных нагрузках, меньше всего сведений, касающихся методик аппаратной физической терапии в лечении пациентов с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, клинические испытания, физическая терапия, база данных.

N.S. Borzunova
**SCIENTOMETRIC ANALYSIS OF PHYSICAL THERAPY
 IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**

The paper presents the generalized results of clinical studies, meta-analyses and systematic reviews on the use of physical therapy in patients with chronic kidney disease (CKD), in the form of a scientometric analysis based on search queries of various domestic and foreign information scientific systems and databases for the general period of publications.

Purpose of the work: to conduct a scientometric analysis of clinical studies on the use of physical therapy in patients with chronic kidney disease.

Material and methods: analysis of search queries of scientific papers and research on key formulations in international information retrieval databases in Russian and English.

Results. The first sources containing information on specialized works dated back to the beginning of the 50s of the last century and reached their maximum by the last year, the largest number of publications is systematic reviews and clinical studies.

Conclusions: analysis of the works showed a lack of information regarding the use of physical therapy in patients with CKD. Particular attention is focused on physical exercise, therapeutic exercises and aerobic exercise, least of all information regarding the methods of instrumental physical therapy in the treatment of patients with chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, clinical trials, physical therapy, database.

На сегодняшний день хроническая болезнь почек (ХБП) является чрезвычайно значимым заболеванием, которым страдает, по предварительным данным, около 10% населения земного шара [1]. В связи таким широким распространением ХБП поиск новых методов терапии, направленных на замедление процессов замещения почечной ткани на функционально неактивную соединительную ткань, с последующим развитием нефросклероза и прогрессированием хронической почечной недостаточности, является актуальным [2]. Учитывая, что сама по себе ХБП является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, то в сочетании с прогрессированием нефросклероза степень тяжести заболевания существенно усугубляет прогноз, а, соответственно наносит социальный ущерб и увеличивает экономические затраты на лечение таких пациентов.

Несмотря на широкий диапазон различных методов лечения пациентов с ХБП, включающих медикаментозную терапию и заместительную почечную терапию на поздних стадиях, в современной медицинской литературе не накоплено достаточного количества сведений, опыта и информации, касающихся вопросов применения физической терапии в комплексном лечении хронической болезни почек для замедления прогрессирования патологического почечного процесса. Учитывая, что применение физической терапии в нефрологической практике позволяет получить положительные клинические результаты с доказанной эффективностью, ее использование в качестве комплексного подхода послужило основой к проведению детального наукометрического анализа в данной области в рамках настоящего исследования.

Цель работы: провести наукометрический анализ клинических исследований по применению физической терапии у пациентов, страдающих хронической болезнью почек.

Материал и методы

Структура анализа проведенного поиска доказательных исследований включала оригинальные исследования с момента появления первых публикаций по ноябрь 2020 года и основывалась на поисковых запросах научных работ и исследований по ключевым словам (физические методы лечения больных с хронической болезнью почек, лечебные физические факторы при хронической болезни почек и т.д.) в международных информационно-поисковых базах (Cochrane Library, PEDro и National Library of Medicine National Institutes of Health).

Поиск проводился с включением полнотекстовых статей и обзоров литературы, данных метаанализа, рандомизированных контролируемых испытаний и систематических обзоров на русском и английском языках. В анализ включались не только общие запросы применения физической терапии у больных с ХБП, а также детально изучались работы, содержащие в тексте данные по конкретным лечебным физическим факторам и имевшие отношение к методам физической терапии у профильных пациентов с учетом уровня доказательности и мощности проводимого исследования.

Результаты и обсуждение

Первые публикации, касающиеся применения физической терапии у больных ХБП, датируются 1952 годом, причем, до 2008 года их количество составило 219 (28% за 56 лет), а с 2008 по 2020 год 552 (71,9%), с наибольшим количеством публикаций в 2019 году (11,7%) от общего числа работ за весь период. Распределение поисковых запросов по искомым формулировкам представлено на рис. 1 и отражает динамику общей картины по количеству работ, опубликованных до ноября 2020 года. Учитывая, что на 2017–2019 годы приходится практически треть всех публикаций (28,9%), можно сделать вывод о том, что интерес в данном направлении только возрастает.

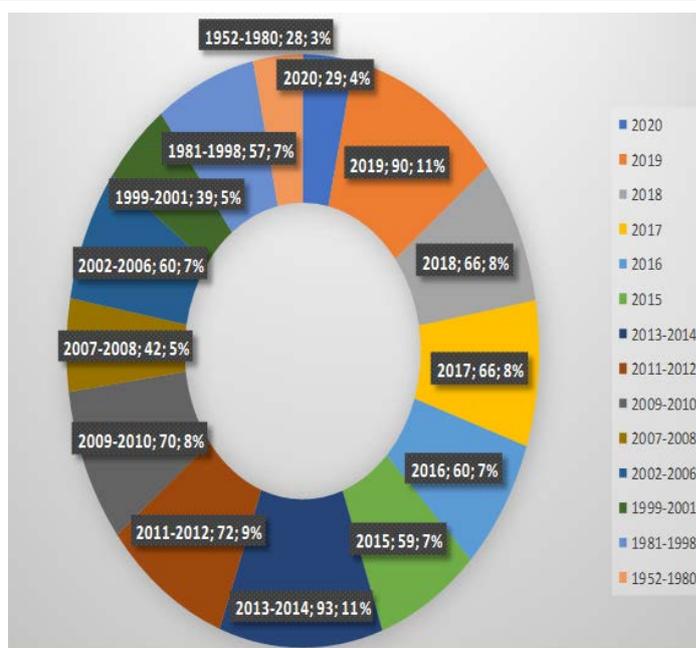


Рис. 1. Распределение общих поисковых запросов по базам данных за весь период выхода публикаций

Первые сведения о применении физической терапии у больных с хроническими заболеваниями почек были малоинформативными или скорее экспериментальными, чем носили какой-то накопленный клинический опыт. Позднее в профильных зарубежных журналах стали появляться обзорные работы по применению физиотерапии при почечной недостаточности. К середине 80-х годов существовали данные о рандомизированных клинических испытаниях, в основу которых легло применение физических упражнений, оказывающих влияние на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ХБП.

Изучение доказательств в поддержку применения физических упражнений у пациентов с хроническим заболеванием почек основано на верифицированных результатах, свидетельствующих об увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности, а также о снижении качества жизни таких больных. При этом доказана положительная связь между упражнениями и улучшением многих целевых лабораторных показателей при ХБП у диализных пациентов, формировании лучшего иммунного ответа и показателей активности воспаления [3]. В ряде клинических исследований и систематических обзоров показано улучшение различных клинических показателей в виде снижения уровня артериального давления, пикового потребления кислорода, контроля массы тела и прогнозирования исходов почечной выживаемости на основе физических упражнений, что подтверждает снижение экономических затрат на здравоохранение и в целом повышает качество жизни таких больных [4,5,6].

За весь временной период было опубликовано 33 метаанализа, посвященного применению физической терапии у больных ХБП, причем все они приходились на последнее десятилетие, достигая своего максимума к 2019 году и составляя треть от общего объема исследований (11 публикаций), что на 55% больше, чем за аналогичный период 2020 года, и на 78,8% больше предыдущих двух лет. Анализируя полученные результаты, можно предположить, что актуальность темы не утрачивается, а, наоборот, нуждается в дальнейшем изучении и активном применении в более широких масштабах.

На долю рандомизированных клинических испытаний с момента появления первых данных пришлось 129 публикаций, первые из них датируются 1986 годом (2,3%), достигая своего максимума к нынешнему десятилетию. Так, за период с 2010 по 2019 год общее количество рандомизированных клинических испытаний прямо или косвенно затрагивающих вопросы применения физической терапии при ХБП составляет 103 (79,8%), максимум которых пришелся на 2018 год (17% от общего числа). В 2020 году имеются данные о трех испытаниях. Такой информационный спад, скорее всего, обусловлен неблагоприятной эпидемической обстановкой ввиду распространения новой коронавирусной инфекции. Более детальный отчет о типах исследований, посвященных данному вопросу, приведен на рис. 2.

Наибольшее количество публикаций по ключевым формулировкам посвящено применению использования дозированных физических аэробных нагрузок, лечебной физкульту-

ры, гимнастики, ходьбы, причем интенсивность и выбор программы активности зависят от исходной физической устойчивости пациента и показан даже больным терминальной ХБП, находящимся на гемодиализе. Применение иглоукалывания у пациентов с ХБП встречается в 35 работах, причем основная роль уделяется борьбе с кожным зудом и болевым синдромом при хронических заболеваниях почек.



Рис. 2. Результаты поисковых запросов по типам исследований по использованию физической терапии у пациентов с ХБП

Аппаратные физиотерапевтические методики (электролечение, магнитотерапия и прочие) при ХБП практически не освещены в информационной среде, а имеющиеся данные относятся в основном к терапии сосудистых осложнений сопутствующих заболеваний (диабетическое поражение артерий, артери-

альная гипертензия и т.д.). Встречаются единичные работы, посвященные применению электрической стимуляции при хронической почечной недостаточности, что свидетельствует о малом объеме накопленных научных исследований, нуждающихся в обобщении и анализе с позиций доказательной медицины.

Выводы

Детальный анализ поисковых запросов по применению физической терапии у пациентов с хронической болезнью почек на основе данных информационно-поисковых баз выявил недостаток клинических исследований в этой области.

Учитывая существенное влияние сопутствующей патологии (в частности, сердечно-сосудистые заболевания) на патогенез хронической болезни почек, целесообразным является применение физической терапии в структуре комплексного лечения пациентов с ХБП.

Повышенный интерес в области применения физической терапии у больных ХБП как значимо улучшающей их качество жизни и выживаемость, обуславливает необходимость регулярного обновления поисковых систем, актуализацию материалов с учетом уровня доказательности для профильных специалистов в формате практических руководств.

Сведения об авторе статьи:

Борзунова Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры высшего сестринского и социального образования ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. E-mail: natuskroshk@rambler.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilkinson T.J., Shur N.F., Smith A.C. «Exercise as medicine» in chronic kidney disease. // Scand J Med Sci Sports. 2016.- № 26(8). – P.:985-8. doi: 10.1111/sms.12714.
2. Борзунова, Н.С. Анализ показателей периферической ренальной гемодинамики у пациентов с хроническими заболеваниями почек / Н.С. Борзунова, Т.В. Жданова, И.В. Борзунов, М.М. Тутунина // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2014. – №1 (47). – С.36-37.
3. Müller-Ortiz H, Pedreros-Rosales C, Vera-Calzaretta A, González-Burboa A, Zúñiga-San Martín C, Oliveros-Romero M.S. Exercise training in advanced chronic kidney disease // Rev Med Chil. 2019. -№ 147(11). – P.:1443-1448. doi: 10.4067/S0034-98872019001101443.
4. Ковлен Д.В. Физическая терапия гипертонической болезни: наукометрический анализ доказательных исследований / Д.В. Ковлен, Г.Н. Пономаренко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2017. – №16(3). – 121-127. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-3-121-127>.
5. Huang M. Exercise Training and Outcomes in Hemodialysis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis / M. Huang, A. Lv, J. Wang et al.// Am J Nephrol. – 2019. - № 50(4). – P.:240-254. doi: 10.1159/000502447.
6. Кабиров, И.Р. Анализ прогностических факторов у пациентов с почечно-клеточным раком / И.Р. Кабиров, В.Н. Павлов, И.М. Насибуллин [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 5. – С.102-104.

REFERENCES

1. Wilkinson T.J., Shur N.F., Smith A.C. «Exercise as medicine» in chronic kidney disease // Scand J Med Sci Sports. 2016.- № 26(8). – P.:985-8. doi: 10.1111/sms.12714.
2. Borzunova N.S. Analiz pokazatelej perifericheskoj renal'noj gemodinamiki u pacientov s hronicheskimi zabolovanijami pochek / N.S. Borzunova, T.V. Zhdanova, I.V. Borzunov, M.M. Tutunina // Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoi nauki.- 2014.- No. 1 (47). - S.36-37. (In Russ)
3. Müller-Ortiz H, Pedreros-Rosales C, Vera-Calzaretta A, González-Burboa A, Zúñiga-San Martín C, Oliveros-Romero M.S. Exercise training in advanced chronic kidney disease // Rev Med Chil. 2019. -№ 147(11). – P.:1443-1448. doi: 10.4067/S0034-98872019001101443.
4. Kovlen D.V., Ponomarenko G.N. Physical therapy in the patients presenting with essential hypertension: the scientometric analysis of evidence-based research. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya* (Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation). 2017; 16 (3): 121-127. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2017-16-3-121-127>
5. Huang M. Exercise Training and Outcomes in Hemodialysis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis / M. Huang, A. Lv, J. Wang et al.// Am J Nephrol. – 2019. - № 50(4). – P.:240-254. doi: 10.1159/000502447.
6. Kabirov I.R. Analiz prognosticheskikh faktorov u pacientov s pochechno- kletochnym rakom / I.R. Kabirov, V.N. Pavlov, I.M. Nasibullin i dr. // Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2019. -№ 5. – С.102-104. (In Russ)

СТРАНИЦЫ ПАМЯТИ

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ РАУЛЯ ГИЛЬМУТДИНОВИЧА ФАРХУТДИНОВА



*Да разве сердце позабудет
Того, кто хочет нам добра,
Того, кто нас выводит в люди,
Кто нас выводит в мастера.
Н. Добронравов*

Стремительно набирает темпы XXI век. Мы живем в эпоху высоких информационных технологий. Качественно новые идеи – научные, технические, инженерные, экономические – не могут появиться на пустом месте, без добротного образования, без прочного научного фундамента. Но, как бы быстро не развивались образование и наука, незыблемым остается чувство преданности своим учителям, которые воспитали и обучили нас. Ведь преданность – высшая благодетель.

В этом году исполняется 100 лет нашему незабвенному учителю – заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского института профессору Раулю Гильмутдиновичу Фархутдинову. Перелистывая сегодня страницы истории университета, мы вспоминаем этого замечательного человека, внесшего неоценимый вклад в дело служения медицинской науке, базовую теоретическую и практическую подготовку врачей всех специальностей, воспитавшего и взлелеявшего целую плеяду учеников, украшающих и продвигающих университет сегодняшнего дня.

Рауль Гильмутдинович Фархутдинов – один из корифеев терапевтической школы Башкирии – прошел блестящий, но трудный путь от ассистента кафедры госпитальной терапии до заведующего кафедрой пропедевтики внутренних болезней.

Рауль Гильмутдинович родился в деревне Ялтыркул Буздякского района в большой дружной семье. С детства приученный к труду помогал родителям по хозяйству, не гнушался никакой работой, сполна испытал тяготы и лишения периода раскулачивания, военного лихолетья, рано познал цену радости и боли. Несмотря на все трудности, дом Фархутдиновых был хлебосольным и открытым для всех. Родители воспитывали троих сыновей – Даута, Рауля и Шамиля – быть честными, трудолюбивыми, порядочными людьми.

В 1938 году Рауль успешно закончил уфимскую школу № 2 и в 1939 году поступил в Башкирский медицинский институт, и вскоре был мобилизован в армию. После демобилизации в 1940 году юноша вновь приступил к занятиям в медицинском институте. Студенческие годы – особое время в жизни каждого человека. Рауль Гильмутдинович вспоминает о них с большой теплотой: «Жизнь была кипучей, многогранной, молодость брала свое. Учились самозабвенно, с азартом. Преподавателями были замечательные ученые – известный академик Стражеско, биохимик Полладин из Варшавского университета, профессор Случевский из Ленинграда, профессор Лерман. Это люди высочайшей культуры, широчайшего кругозора, настоящие интеллектуалы, истинные интеллигенты. Они понимали, как тяжело студентам – помещения института плохо отапливались, жили впроголодь, в большинстве остались без отцов и старших братьев, стали основными кормильцами в своих семьях. И по сей день я благодарен своим мудрым наставникам – профессорам С.З. Лукманову, В.А. Жухину, В.А. Самцову, Д.И. Татариннову, Г.Н. Терегулову, А.А. Полянцеву, А.Г. Кадырову, А.М. Агаронову, Н.А. Шерстянникову и многим – многим другим за их требовательность, доброту и справедливость. Мы жадно стремились к знаниям, много работали. Ничто не могло быть преградой для наших дерзаний и поиска. Летом заготавливали дрова, дежурили в госпиталях у постели тяжелообольных, раненых, занимались большой санитарно-просветительной работой среди населения, проводили вакцинацию от оспы».

Поколение, обожженное войной, мечтало о новой жизни: «Вечерами ходили слушать выступления выдающихся артистов С. Лемешева, И. Ильинского, Н. Руслановой, великой Г. Улановой и многих других, которые были эвакуированы в Уфу».

В 1944 году, получив диплом с отличием, Рауль Гильмутдинович начинает работать врачом-ординатором в терапевтическом отделении центральной клинической больницы, параллельно исполняя обязанности ассистента кафедры анатомии человека в мединституте; с 1953 по 1957 гг. является главным терапевтом Уфимского горздравотдела. Но любовь к педагогической деятельности победила, и с 1958 года и до ухода на пенсию в 1990 г. вся жизнь и работа Рауля Гильмутдиновича были полностью связаны с медицинским институтом.

Его кандидатская диссертация посвящена изучению влияния газотермальных ванн курорта Янган-Тау на секреторно – эвакуаторную функцию желудка, а докторская – лечению больных гломерулонефритами лечебными факторами этого курорта. Благодаря его научным изысканиям в Янган-Тау впервые было организовано лечение больных с заболеваниями системы мочевыделения. До настоящего времени – это единственный, не имеющий аналогов научно-обоснованный метод бальнеотерапии больных с гломерулонефритом в альтернативу общепринятых методик климатотерапии.

Под руководством опытного клинициста и научного руководителя, профессора Р.Г. Фархутдинова внедрялись новые методы диагностики, лечения и профилактики, защищены 14 кандидатских и докторских диссертаций. За заслуги в области медицинской науки и подготовки медицинских специалистов в 1984 году Р.Г. Фархутдинову было присвоено звание «Заслуженный деятель науки Башкирской АССР».

Рауль Гильмутдинович – опытный педагог, его лекции отражали не только современные достижения медицины, но и богатый клинический опыт, гуманное отношение к пациенту, его родным, медперсоналу, коллегам. Большой вклад внес профессор Р.Г. Фархутдинов и в учебно-методическую работу института как председатель цикловой методической комиссии терапевтических дисциплин и член Центрального методического совета института. С сообщениями по вопросам оптимизации учебного процесса он неоднократно выступал на всесоюзных и республиканских учебно-методических конференциях.

Рауль Гильмутдинович обеспечивал большую лечебно-консультативную работу, принимал активное участие в совместной работе с органами здравоохранения. В течение многих лет он возглавлял Башкирское научное общество терапевтов, уделяя большое внимание проблеме повышения квалификации врачей – терапевтов, внедрению новых методов диагностики, лечения, профилактики, реабилитации и диспансеризации в практическое здравоохранение, развитию специализированной терапевтической службы БАССР, обобщению и распространению передового опыта, в том числе практических врачей через организацию и проведение республиканских конференций терапевтов и выпуска сборников научных трудов.

На протяжении ряда лет профессор Р.Г. Фархутдинов возглавлял специализированный совет по защите кандидатских диссертаций по внутренним болезням, проблемную комиссию по сердечно-сосудистой патологии, научно-курортную комиссию при Башкирском областном совете по управлению курортами профсоюзов. Долгие годы Рауль Гильмутдинович активно работал членом правления Всесоюзного общества нефрологов и Всероссийского общества терапевтов, членом редакционного совета Казанского медицинского журнала.

Будучи прекрасным лектором, педагогом, превосходным клиницистом, Рауль Гильмутдинович хорошо представлял себе особенности и необходимый уровень организации и методического обеспечения учебного процесса на кафедре, где формируется клиническое мышление – основа будущей профессиональной деятельности выпускника вуза.

Лекции профессора всегда отличались глубиной научного содержания. Читал он их интересно и увлекательно. Своеобразная речь, голос, интонации и манеры профессора производили и на студентов, и на нас молодых и даже не очень молодых преподавателей неизгладимое впечатление. По манере изложения, простоте объяснения сложных симптомокомплексов и синдромов в клинике внутренних болезней его лекции были образцом для преподавателей.

Рауль Гильмутдинович всегда уделял особое внимание совершенствованию педагогического процесса: регулярно проводились методические совещания, открытые педагогические занятия и лекции как молодых, так и многоопытных преподавателей. Именно в труде, во взаимном образовании, открытости и гласности при последующем обсуждении совершенствуется профессионализм специалиста высшей профессиональной школы.

Как бы ни ругали нашу многострадальную Родину, есть у нас мировое интеллектуальное достояние – российские научные школы. Научная школа – это понятие, практически неизвестное на Западе. Это не просто учитель и ученики, а некое содружество людей, объединенных пожизненной и переходящей из поколения в поколение моральной ответственностью друг пе-

ред другом и перед обществом. И сегодня мы с гордостью называем себя учениками уважаемого Рауля Гильмутдиновича, соратниками и единомышленниками, благодарим судьбу, что даровала нам возможность много лет учиться у нашего профессора, работать рядом с ним, быть причастными к общему делу. Вспоминая известные слова из мудрой сказки Р.Кипплинга, мы через годы уже говорим учителю: «Мы с Вами одной крови!»

Будущее нации в ее интеллекте. И если мы утратим именно интеллект, мы утратим опору, свое будущее. На примере труда и жизни нашего учителя мы сегодня напоминаем об этом молодому поколению, стараясь открывать новые возможности для познания и творчества.

В этом году исполнилось 30 лет как уважаемый Рауль Гильмутдинович, уйдя с заведования кафедрой, позволял нам встречаться с ним только дома, на улице Ленина, 2. Возможно, в эти годы в суете сует мы не так часто виделись, не так часто общались, как хотелось бы. Мы практически каждый день вспоминаем его, часто рассказываем уже нашим ученикам о нем как о замечательном человеке, о его незабываемых клинических обходах, о беседах. О том, как он умел нас отругать. После его беседы с нами становилось действительно стыдно, и мы брались за работу с удвоенной энергией и энтузиазмом. Да, это настоящий талант блестящего руководителя, когда на человека не обижаешься, а хочешь больше походить на него во всем – в делах, в поступках, в мыслях...

До сих пор Рауль Гильмутдинович незримо присутствует на всех наших кафедральных собраниях, смотрит на нас с портрета и в его глазах мы видим благородство и мудрость, доброту и человечность...

Просто в Ваших глазах мы порою читали

И улыбку, и гнев, и безвыходность слёз.

Всё отдав до конца, трудный день отработав,

Вы о завтрашнем дне начинали мечтать.

Вы – конструктор побед, Королёв наших взлётов.

Мы Вам верим, и, значит, должны побеждать! (Н. Добронравов, 1980г)

Спасибо Вам, дорогой наш Рауль Гильмутдинович, за Ваши уроки нравственности, преданности своему делу, девизу, по которому Вы нас научили жить: «...Чтоб тебя на земле не теряли, постарайся себя не терять». Мы так и стараемся жить.

Бесконечно его любящие и уважающие ученики, глубоко благодарные нашему Учителю.

*От имени учеников профессора Фархутдинова Рауля Гильмутдиновича –
почетный заведующий кафедрой внутренних болезней,
руководитель клиники терапии Клиники БГМУ,
профессор Ганцева Халида Ханафиевна*

НЕКРОЛОГ

ЕВГЕНИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ АЛЕХИН



20 декабря 2020 года в результате тяжелой болезни на 79-м году жизни скончался профессор кафедры фармакологии, доктор медицинских наук, Заслуженный деятель науки РФ и РБ, член-корреспондент РАЕН Евгений Константинович Алехин.

Евгений Константинович родился 10 декабря 1942 года в г. Уфе. По окончании школы в 1960 году поступил в Башкирский медицинский институт. Студентом третьего курса Евгений Алехин пришел в студенческий научный кружок кафедры фармакологии и до конца своих дней занимался изучением иммунофармакологии. По окончании института Евгений Константинович поступил в аспирантуру к заведующей кафедрой фармакологии профессору Лазаревой Д.Н. и завершил ее защитой кандидатской диссертации на тему «Влияние производных пиримидинов на поглотительную способность ретикулоэндотелиальной системы».

В 1985 году Евгений Константинович защитил докторскую диссертацию на тему «Сочетание иммуномодуляторов как метод повышения их эффективности», в которой дал теоретическое и экспериментальное обоснование возможности одновременной разнонаправленной лекарственной модуляции трансплантационного и антиинфекционного иммунитетов. В 1990 году он сменил профессора Лазареву Д.Н. на посту заведующего кафедрой фармакологии, которой затем руководил 28 лет.

Благодаря огромному таланту, трудолюбию, широте взглядов, эрудиции и неординарности мышления Евгений Константинович внес огромный вклад в развитие фармакологии в России. Он был одним из ведущих специалистов страны в области иммунофармакологии, стоял у истоков ее становления. Совместно с Лазаревой Д.Н. им было сформировано новое направление в иммунофармакологии – значение характера иммуносупрессивного фона для реализации действия стимуляторов иммунитета. Их монографии «Стимуляторы иммунитета» (1985) и «Иммуотропные свойства лекарственных средств» (1993) были первыми в данной области и до сих пор являются настольными книгами практических врачей.

Е.К. Алехин внес значительный вклад в понимание механизмов иммуномодулирующего действия производных пиримидина и бактериальных полисахаридов. Он исследовал особенности комбинированного применения иммуномодуляторов с лекарственными средствами других фармакологических групп.

Евгений Константинович был одним из создателей отечественного стимулятора иммунитета оксиметилурацила, сочетающего иммуностимулирующие, гепатопротекторные и антиоксидантные свойства. Он также внедрил в практическую медицину для этиопатогенетической терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) два препарата – анандин и йодантипирин, которые включены в клинические стандарты лечения ГЛПС.

В течение многих лет профессор Алехин руководил разработкой подходов к фармакологической коррекции токсических эндо- и экзогенных воздействий. Под его руководством изучена новая группа веществ – производные азолов, активирующих эндогенные антиоксидантные механизмы; среди них выявлены соединения, перспективные в плане создания новых лекарственных препаратов.

Евгений Константинович возглавлял комплексные исследования биологической активности нового класса тиетансодержащих гетероциклических соединений. В результате этих исследований установлена их перспективность для создания новых психотропных средств, найден и исследован ряд эффективных драг-кандидатов, превосходящих по безопасности эталонные антидепрессанты.

Только выдающиеся способности, целеустремленность и исключительная работоспособность позволили профессору Алехину Е.К. достичь высоких результатов в столь разнообразных исследованиях.

Его работы хорошо известны как в России, так и за рубежом. Он является автором более 350 научных работ, 12 монографий, 40 изобретений, редактором 28 научных сборников и материалов конференций.

Профессор Алехин Е.К. создал собственную школу фармакологов. Под его руководством выполнено 8 докторских и 18 кандидатских диссертаций. Его ученики трудятся на кафедре фармакологии БГМУ и в других вузах России и за рубежом.

Почти полвека Алехин Е.К. занимался преподавательской деятельностью, самоотверженно и увлеченно обучая студентов фармакологии и вовлекая их в научные исследования, за что снискал огромное уважение и любовь студенческого сообщества. Прекрасные ораторские способности, высокий профессионализм делали его лекции яркими и содержательными. Он автор семи изданных учебных пособий по фармакологии.

Евгений Константинович был блестящим организатором. В течение 23 лет он работал проректором по научной работе БГМУ, совмещая эту деятельность с заведованием кафедрой. За этот период число докторов и кандидатов наук в БГМУ удвоилось. Эти показатели были одними из лучших среди вузов страны.

Алехин Е.К. участвовал в разработке и реализации пяти крупных региональных научно-практических программ, был вдохновителем и организатором нескольких совместных исследований БГМУ и ФГБУ НИИ ЦПК им. Ю.А. Гагарина по постполетной реабилитации космонавтов.

Евгений Константинович являлся членом правления российского научного общества фармакологов, членом отделения медицинских наук АН РБ - БНЦ РАМН, членом Формулярного комитета МЗ РБ, членом диссертационных советов БГМУ и ЧГМУ.

Алехин Е.К. – обладатель Диплома ВДНХ, Диплома Федеральной службы по интеллектуальной собственности в номинации «100 лучших изобретений России – 2012», награжден орденом Дружбы народов, Почетной грамотой МЗ РБ.

Неожиданный и трагический уход Алехина Е.К. – невосполнимая потеря для семьи, фармакологов, коллег и друзей. Благодарная память о нем как ученом, учителе, друге и просто прекрасном человеке будет всегда жива в сердцах знавших его людей.

*Ректорат Башкирского государственного медицинского университета,
редакция журнала «Медицинский вестник Башкортостана»,
сотрудники кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии,
друзья, коллеги, последователи*

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

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

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

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

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

Требования к оформлению документов

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

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ *С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>*

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 30.12.2020 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 20,11. Тираж 500 экз. Заказ № 75.

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