

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 16, № 6 (96) Ноябрь-Декабрь 2021 г.

Редакционная коллегия

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

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
к.м.н. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
Н.Р. Галимова

Дата выхода: 27.12.2021
Формат 60×84 ¹/₈
Условных печатных листов – 10,46
Заказ № 85
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» ПМ433
ISSN 1999-6209

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

HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT

UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 16, Number 6 (96), November-December, 2021

Editorial Board:

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

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

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.R.Asadullin (Ufa); 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. 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. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. O.V.Skorohodkina (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chershnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

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

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

Editorial Office:

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

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

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2021

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Л.Д. Садретдинова, Г.Х. Ахмадуллина, А.М. Ахметова МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ У ЛИЦ С РАННИМ НАЧАЛОМ ТАБАКОКУРЕНИЯ	5	L.D. Sadretdinova, G.Kh. Akhmadullina, A.M. Akhmetova MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF THE GASTRODUODENAL ZONE IN PERSONS WITH AN EARLY ONCE OF TOBACCO SMOKING
М.М. Туйгунов, А.А. Нижевич, Р.Ш. Гимазетдинова ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА У ПОДРОСТКОВ С КОНСТИПАЦИОННЫМ ТИПОМ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА	9	M.M. Tuygunov, A.A. Nijevitch, R.Sh. Gimazetdinova FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION IN ADOLESCENTS WITH CONSTIPATION TYPE OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME FEATURES OF THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL
С.А. Курбанов, А.Ф. Габдрахманова ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ	13	S.A. Kurbanov, A.F. Gabdrakhmanova INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA IN PATIENTS QUALITY OF LIFE
И.Н. Юсупов, П.Г. Корнилаев, Р.Р. Шавалеев, А.С. Сафонов ПРИМЕНЕНИЕ РЕОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ТКАНЯХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАХОВЫХ ГРЫЖ	17	I.N. Iusupov, P.G. Kornilaev, R.R. Shavaleev, A.S. Safonov THE USE OF RHEOGRAPHY TO ASSESS CHANGES IN MICROCIRCULATION IN TISSUES AFTER SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIAS

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В.Н. Павлов, В.В. Викторов, С.Г. Ахмерова, А.Г. Имельбаева, А.М. Мухаметзянов, Б.А. Бакиров, А.Г. Какаулин, И.И. Лutfарахманов, А.В. Тюрин МОБИЛЬНЫЕ ВЫЕЗДНЫЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ БРИГАДЫ: ИХ СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	21	V.N. Pavlov, V.V. Viktorov, S.G. Akhmerova, A.G. Imelbaeva, A.M. Mukhametzyanov, B.A. Bakirov, A.G. Kakaulin, I.I. Lutfarakhmanov, A.V. Tyurin MOBILE FIELD MULTIDISCIPLINARY TEAMS: FORMATION AND DEVELOPMENT DURING THE PANDEMIC OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19
М.М. Хафизов, Д.Э. Байков, А.Ф. Иткулов, Г.В. Байкова, Р.Р. Якупова ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2 (ОПЫТ РАБОТЫ АМБУЛАТОРНОГО ЦЕНТРА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В КЛИНИКЕ БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА Г. УФЫ ЗА ПЕРИОД С 01.10.2020 ПО 01.12.2020 Г.)	26	M.M. Khafizov, D.E. Baikov, A.F. Itkulov, G.V. Baikova, R.R. Yakupova POSSIBILITIES OF COMPUTER TOMOGRAPHY IN EARLY DIAGNOSIS OF PNEUMONIA CAUSED BY THE SARS-COV-2 VIRUS (EXPERIENCE OF THE AMBULATORY CENTER OF COMPUTER TOMOGRAPHY IN THE CLINIC OF THE BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY IN UFA FOR THE PERIOD FROM 01.10.2020 TO 01.12.2020)
С.А. Курбанов, А.Ф. Габдрахманова, Н.Н. Мингазов, Р.А. Саубанов, И.Ю. Тихомирова ВЕРОЯТНОСТЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ОПТАЛЬМОГИПЕРТЕН- ЗИИ И ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ	31	S.A. Kurbanov, A.F. Gabdrakhmanova, N.N. Mingazov, R.A. Saubanov, I.Yu. Tikhomirova RISK PROBABILITY OF OPHTHALMOHYPERTENSION DEVELOPMENT AND ASSESSMENT OF PSYCHOEMO- TIONAL STATE OF PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION
Д.Л. Мойсова, В.Н. Горodin, Н.Э. Скобликов, С.В. Зотов, Ю.В. Тихоненко ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19	35	D.L. Moissova, V.N. Gorodin, N.E. Skoblikov, S.V. Zotov, Y.V. Tikhonenko PECULIARITIES OF POLYMORPHISM OF CERTAIN GENES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH COVID-19
А.К. Ратникова ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР ПАЦИЕНТОВ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ	40	A.K. Ratnikova GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) UPON ADMISSION TO THE HOSPITAL OF PATIENTS OF MILD AND MODERATE SEVERITY
И.В. Сахаутдинова, И.М. Таюпова, И.С. Засыдкин, Р.И. Громенко ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДЫ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	47	I.V. Sakhautdinova, I.M. Tayupova, I.S. Zasyadkin, R.I. Gromenko THE COURSE OF PREGNANCY, CHILDBIRTH, AND PERINATAL OUTCOMES FOR PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

Л.Р. Ганиева, С.Н. Ивакина ПОРТРЕТ РУКОВОДИТЕЛЯ РОЗНИЧНОЙ АПТЕЧНОЙ ОРГА- НИЗАЦИИ ГОРОДА УФЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ	51	L.R. Ganieva, S.N. Ivakina PORTRAIT OF THE MANAGER OF THE RETAIL SECTOR PHARMACY ORGANIZATION IN MODERN CONDITIONS
Ю.У. Нигматуллина, Г.Я. Ибрагимова, М.Р. Дударенкова, Е.С. Горбунова АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЬГОТНЫМИ ЛЕКАР- СТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕ- СТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ	55	Y.U. Nigmatullina, G.Y. Ibragimova, M.R. Dudarenkova, E.S. Gorbunova ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF PROVIDING PREVEN- TIVE MEDICINES TO PATIENTS WITH MALIGNANT NOM- INATIONS OF THE PROSTATE IN ORENBURG REGION

И.П. Пулотзода
DDD-АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ХИРУРГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН

I.P. Pulotzoda
DDD-ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION IN SURGICAL DEPARTMENT OF THE MULTIPROFILE HOSPITAL OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN

59

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

Т.А. Абзалитов, С.Н. Нурланова, И.И. Баширов,
И.Д. Крылова, В.И. Корунас, К.С. Мочалов, А.В. Самородов
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ МЕТОДОВ РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

T.A. Abzalilov, S.N. Nurlanova, I.I. Bashirov,
I.D. Krylova, V.I. Korunas, K.S. Mochalov, A.V. Samorodov
EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE BASIC METHODS OF MYOCARDIAL REPERFUSION FROM THE POSITION OF MODERN CONCEPTS OF THE DEVELOPMENT AND COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME

65

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ф.С. Датиева
СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНОАДАПТАЦИИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА

F.S. Datieva
CURRENT ASPECTS OF HUMAN CHRONOADAPTATION AND DESADAPTATION

71

М.В. Забелин, А.С. Сафонов, Н.В. Кузнецов
ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ С ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ ВНУТРИБРЮШИННОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (НПЕС). ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА

M.V. Zabelin, A.S. Safonov, N.V. Kuznetsov
CYTOREDUCTIVE SURGERY WITH HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY (NPES). HISTORICAL PERSPECTIVE

78

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

88

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.3

© Л.Д. Садретдинова, Г.Х. Ахмадуллина, А.М. Ахметова, 2021

Л.Д. Садретдинова, Г.Х. Ахмадуллина, А.М. Ахметова
**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ
 ЗОНЫ У ЛИЦ С РАННИМ НАЧАЛОМ ТАБАКОКУРЕНИЯ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Цель исследования: комплексная оценка влияния курения табака на гастродуоденальную зону у лиц с ранним началом табакокурения.

Материал и методы. Было проведено анкетирование по шкале оценки желудочно-кишечных симптомов (GSRС) и по опроснику пищевого поведения (DEBQ), а также была проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) на аппарате Olympus CV-170 (Optera) с гистологической верификацией *H. pylori* по Аруин (1993) и эндоскопической pH-метрии. Для попарного сравнения двух независимых выборок использовался U-критерий Манна-Уитни, для качественных сравнений – критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2×2 с расчетом отношения шансов (Odds Ratio).

Результаты. Было обследовано 60 молодых людей, средний возраст которых составил 21,3±4,2 года. Средний индекс пачка/лет для курящих составил 3,2±2,8 года. Исследуемые были разделены на 2 группы: 1-я – 28 курящих, 2-я – (контроль) – 32 человека. Анкетирование по шкале GSRС и по опроснику DEBQ не показало статистически значимых различий в группах. По данным pH-метрии и количественного определения *H. pylori* были обнаружены более низкие показатели pH в группе курящих (p=0,002), также достоверно чаще встречались лица с высокой степенью обсемененности *H. pylori* (+++) (p=0,031, 95%, ОШ=5,37; ДИ 1,30-22,17).

Выводы. Необходимо проведение дальнейшего исследования с большим охватом обследуемых с последующей разработкой новых методов профилактики, диагностики и лечения как самой никотиновой зависимости у активно курящих молодых людей, так и последствий табакокурения на ранних стадиях.

Ключевые слова: табакокурение, язвенная болезнь, расстройство пищевого поведения.

L.D. Sadretdinova, G.Kh. Akhmadullina, A.M. Akhmetova
**MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS
 OF THE GASTRODUODENAL ZONE IN PERSONS
 WITH AN EARLY ONCE OF TOBACCO SMOKING**

Purpose of the study. Comprehensive assessment of the effect of active tobacco smoking on the gastroduodenal zone in individuals with early onset of tobacco smoking.

Material and methods. A questionnaire was carried out using the Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (GSRС) and the Eating Behavior Questionnaire (DEBQ), followed by fibrogastrroduodenoscopy (FGDS) using an Olympus CV-170 (Optera) apparatus with histological determination of *H. pylori* and pH-metry. For pairwise comparison of two independent samples, the Mann-Whitney U-test was used, for qualitative ones - the Chi-square test with Yates' correction for 2×2 contingency tables with the calculation of the odds ratio (Odds Ratio).

Results. 60 young people were examined; the average age was 21.3 + 4.2 years. The average pack / year index for smokers was 3.2±2.8. The examined people were divided into 2 groups: the first – 28 smokers, the second – 32 people (control). Questioning according to the GSRС scale and according to the DEBQ questionnaire did not show statistically significant differences in the groups. According to the data of pH-metry and quantitative determination of *H. pylori*, lower pH values were found in the group of smokers (p = 0.002), persons with a high degree of *H. pylori* contamination (+++) were also significantly more frequent (p = 0.031, 95%, OR = 5.37; CI 1.30-22.17).

Conclusions. Further research is required with a large coverage of the surveyed with the subsequent development of new methods of prevention, diagnosis and treatment of both nicotine addiction itself in actively smoking young people, and the consequences of tobacco smoking in the early stages.

Key words: tobacco smoking, peptic ulcer disease, eating disorders.

Табакокурение уже многие годы является острой проблемой и ассоциируется с развитием раннего инфаркта миокарда, атеросклероза, инсульта, рака легких, обструктивной болезни легких, сахарного диабета, нарушения репродуктивной функции и многих других заболеваний. Распространенность табакокурения неуклонно растет во всем мире, достигая высоких цифр, так, среди мужчин табакокурение составляет 54,6%, среди женщин – 24% [5]. В Российской Федерации распространенность табакокурения среди населения составляет 26,5% (среди мужчин – 41,5%, 11,0% среди женщин). Пик табакокурения приходится на молодых лиц в возрасте 30-39 лет [1].

При изучении курения большое внимание ученых уделяется заболеваниям дыхательной, сердечно-сосудистой систем и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Причиной заболеваний, связанных с табакокурением, является большое количество содержащихся в табачном дыме токсических и канцерогенных веществ [6]. Во вдыхаемом табачном дыме насчитывается более 5000 различных веществ, из которых около 100 обладают токсическим и даже канцерогенным эффектом [7], в частности никотин, нитрозамин, 4-(метилнитрозамин)-1-(3-пиридил)-1-бутанон (NNK) [8], альдегиды, хиноны, бензопирен, эпоксиды [9], а также активные фор-

мы кислорода (пероксинитрита, пероксинитрата), запускающие каскад свободно-радикального окисления, истощающий антиоксидантные системы [3] и приводящий к окислительному стрессу и повреждению тканей. Так, сигаретный дым содержит от 10^{14} до 10^{16} свободных радикалов в газовой фазе, так и в фазе твердых частиц [10].

Активное курение увеличивает риск развития и частоту обострения язвенной болезни гастродуоденальной зоны, курение ассоциировано с воспалительными заболеваниями кишечника, а также с развитием опухолей пищевода, желудка, толстого кишечника, печени и поджелудочной железы [11]. Поэтому проблема табакокурения, необходимость активной профилактической работы, своевременные диагностика и лечение заболеваний, вызванных курением, не теряют своей актуальности особенно среди молодых лиц.

Цель – комплексная оценка влияния активного табакокурения на гастродуоденальную зону у лиц с ранним началом табакокурения.

Материал и методы

Были обследованы 60 молодых людей в возрасте от 18 до 35 лет. Исследуемые были разделены на 2 группы: первая группа – 28 курящих молодых людей, вторая группа (контрольная) – 32 человека. До начала проведения всех процедур у всех обследуемых было получено добровольное информированное согласие. Из исследования исключались юноши с онкологическими заболеваниями, перенесенными ранее операциями на органах ЖКТ, при наличии сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения; с инфекционными процессами (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С); при наличии психических заболеваний, эпилепсии, а также лица, отказавшиеся от участия в исследовании.

Всем пациентам было проведено анкетирование по шкале оценки желудочно-кишечных симптомов GSRS (I. Wiklund, 1998) и по опроснику пищевого поведения DEBQ (Т. Стриен, 1987). Для группы курящих был произведен расчет по формуле пачка-лет (по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения). На следующем этапе обследуемым была проведена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) на эндоскопическом аппарате Olympus CV-170 (Optera) с забором материала для гистологического определения *H. Pylori* методом световой микроскопии по критериям Аруин Л.И. с соавт. (1993) с окрашиванием по Гимзе, согласно которым выделяют три степени обсемененности слизистой оболочки:

слабая (+) – до 20 микробных тел в поле зрения (при увеличении в 630 раз); средняя (++) – 20-50 микробных тел в поле зрения; высокая (+++) – более 50 микробных тел в поле зрения. Также было проведено определение pH желудочного сока методом зондовой рН-метрии.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием Microsoft Excel, Statistica 11. Нормальность распределения определялась по критерию Колмогорова–Смирнова, для нормального распределения рассчитывалось среднее стандартное отклонение, для ненормального распределения – медиана и квартили. Для межгруппового попарного сравнения двух независимых выборок в зависимости от нормальности распределения использовался критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни, для качественных – критерий Хи-квадрат с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2×2 с расчетом отношения шансов (ОШ, 95% ДИ).

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследуемых составил $21,3 \pm 4,2$ года. Средний индекс пачка-лет для группы курящих $3,2 \pm 2,8$.

При оценке желудочно-кишечных симптомов по шкале GSRS статистически значимых различий не было выявлено. Результаты проведенного анкетирования желудочно-кишечных симптомов по шкале GSRS представлены в табл. 1. При проведении рН-метрии и статистической обработки данных с применением критерия Манна–Уитни были обнаружены более низкие показатели рН в группе курящих ($p=0,002$), а также достоверно чаще встречались лица с высокой степенью обсемененности *H. pylori* (+++) ($p=0,03$, 95%, ОШ=5,37; ДИ 1,30-22,17) (табл. 2). Никотин способен изменять моторику ЖКТ как в сторону диареи, так и в сторону запора. С одной стороны, никотин приводит к уменьшению секреции слюны, приводящей к более медленному прохождению пищевого комка из пищевода в желудок. С другой стороны – вызывает гиперсекрецию соляной кислоты с последующим уменьшением рН желудочного сока в группе курящих и более дистальное (антрум) расположение пищи, вызывая тем самым повышение давления в области антрума и способствуя дуоденогастральному рефлюксу [2]. Также курение влияет не только на выработку слизи в желудке и кишечнике путем угнетения EGF (Epidermal Growth Factor-эпидермальный фактор роста) [12], но и на угнетение синтеза бикарбонатов, что снижает протективные свойства слизи. Нару-

шение защитных свойств и повышенная кислотность способствуют более активной инвазии *H.pylori*, что и было обнаружено в группе курящих. Табачный дым также препятствует процессам физиологической регенерации слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки [13]. Табачный дым обладает прокоагулянтной активностью за счет повышения агрегационной активности тромбоцитов, увеличения вязкости плазмы [4], а спазм мелких артерий нарушает полноценное кровоснабжение стенок желудка и двенадцатиперстной кишки, замедляя тем самым процессы репарации.

Таблица 1
Шкала оценки желудочно-кишечных симптомов (GSRs)

Симптомы при патологии ЖКТ	Курящие (n=28) 1-я группа	Некурящие (n= 32) 2-я группа
AP	21	22
RS	12	14
IS	2	3
DS	20	18
CS	2	2

Примечание. AP-синдром абдоминальной боли; RS-рефлюксный синдром; IS-диспептический синдром; DS-диарейный синдром; CS-констипационный синдром.

Таблица 2
Результаты определения *H.pylori* и pH-метрии

Показатель	Курящие (n=28)	Некурящие (n=32)	ОШ (ДИ 95%)	p
<i>H.pylori</i> не обнаружено	3	5	0,65 (0,14-2,99)	0,85
<i>H.pylori</i> ++	15	24	0,38 (0,13-1,15)	0,14
<i>H.pylori</i> +++	10	3	5,37 (1,30-22,17)	0,03
pH-метрия	1,7 [1,6;2,0]	2,3 [1,8;2,6]	-	0,002

Исследование результатов опроса по шкале DEBQ не показало статистически значимых различий (табл. 3).

В литературе встречаются данные о наличии отклонений в пищевом поведении у лиц, страдающих зависимостью от курения [14]. При исследовании нарушения пищевого поведения с помощью опросника DEBQ было выявлено, что “Эмоциональное пищевое поведение” среди курящей группы больше свидетельствует о том, что говорит о том, что при стрессовых ситуациях данные пациенты начинают «заедать» стресс, для них еда как утешитель стресса, однако полученные данные были статистически не значимы. “Экстернальное пищевое поведение” больше во 2-й группе, поскольку этим пациентам сложно удержаться при виде вкусной еды, за ужином с друзьями они съедают существенно больше еды, чем в одиночестве, но это также статистически не значимо, возможно, связано с тем, что в исследовании включена малая выборка и требуется дальнейшее проведение исследований.

Таблица 3
Опросник пищевого поведения (DEBQ)

Группы	ОрПП	ЭмПП	ЭкПП
Курящие (n=28)	2,00 [1,40;2,63]	2,00 [1,40;2,63]	2,00 [1,40;2,63]
Некурящие (n=32)	2,00 [1,40;2,63]	2,00 [1,40;2,63]	2,00 [1,40;2,63]
p	0,28	0,37	0,16

Примечание. ОрПП – ограничительное (диетическое) пищевое поведение; ЭмПП – эмоциональное пищевое поведение; ЭкПП – экстернальное пищевое поведение.

При сравнительной оценке результатов ФГДС было выявлено, что признаки хронического гастрита и хронического дуоденита имели место в обеих группах, тогда как язвенное поражение желудка и луковицы ДПК встречалось чаще у курящих пациентов, однако различия статистически не значимы (табл. 4). Курение является третьей по значимости причиной возникновения язвы желудка и ДПК после хеликобактерной инфекции и приема нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина. Прогноз язвы желудка и ДПК ухудшается при регулярном курении, и что заживление язвы желудка и ответ на медикаментозное лечение ухудшаются [15].

Таблица 4
Результаты эндоскопического исследования слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки

Группа	Курящие (n=28)	Некурящие (n=32)	p
Признаки хронического гастрита, n(%)	12(42,9)	9(28,13)	0,36
Признаки хронического дуоденита, n(%)	2(7,1)	2(6,06)	0,70
Постязвенный рубец луковицы ДПК, n(%)	3(10,7)	0(0,00)	0,16
Язва желудка, n(%)	1(3,6)	0(0,00)	0,86
Язва луковицы ДПК, n(%)	1(3,6)	0(0,00)	0,86
Недостаточность кардии, n(%)	3(10,7)	0(0,00)	0,16

Выводы

Таким образом, проанализировав анкетные данные шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов и опросника нарушения пищевого поведения DEBQ, а также данных лабораторно-инструментальных методов обследования, было обнаружено, что у большинства обследуемых курящих молодых людей нет субъективных жалоб со стороны органов ЖКТ. Многие патологические процессы у них протекают в латентной форме, и только после углубленного обследования были выявлены патологические процессы желудка и двенадцатиперстной кишки, что требует проведения дальнейшего исследования с большим охватом обследуемых с последующей разработкой новых методов профилактики, диагностики и лечения как самой никотиновой зависимости у активно курящих молодых людей, так и последствий табакокурения на ранних стадиях.

Сведения об авторах статьи:

Садретдинова Лидия Данисовна – ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: shuraleyka1@mail.ru.

Ахмадуллина Гульнур Хайдарьяновна – к.м.н., доцент кафедры организации здравоохранения с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ahm.196@mail.ru.

Ахметова Айгуль Маратовна – ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ajgul.akhmetova1988@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баттакова, Ж.Е. Распространенность табакокурения (результаты 5-го национального исследования) / Ж.Е. Баттакова, Г.Ж. Токмурзиева, Н.Т. Утембаева // Евразийский союз ученых. – 2015. – №4-7(13). – С. 39-41.
2. Васильев, Ю.В. Язвенная болезнь, helicobacter pylori и табакокурение: патогенетические аспекты и лечение больных / Ю.В. Васильев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – №8. – С. 12-18.
3. Ласицкая, В.Н. Состояние антиоксидантной системы слюны при табакокурении / В.Н. Ласицкая, А.Ю. Аleshchik // Смоленский медицинский альманах. – 2015. – №1. – С. 131.
4. Ясманова А.Н. Влияние курения табака на тромбоцитарный и коагуляционный гемостаз / А.Н. Ясманова [и др.] // Клинико-терапевтические аспекты наркологии. – 2009. – №5. – С. 23-29.
5. Prevalence of tobacco smoking. WHO - Global Health Observatory data. Available at: <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>. Дата запроса: 20.11.2021.
6. Csordas A., Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke / Csordas A., Bernhard D. // Nat Rev Cardiol. 2013 Apr; 10(4):219-30. doi: 10.1038/nrcardio.2013.8. Epub 2013 Feb 5.
7. Papoutsopoulou St. "Review Article: Impact Of Cigarette Smoking On Intestinal Inflammation-Direct And Indirect Mechanisms". Alimentary Pharmacology & Therapeutics / Papoutsopoulou St. [et al.] // vol 51, no. 12, 2020, pp. 1268-1285. Wiley, <https://doi.org/10.1111/apt.15774>. Accessed 22 Dec 2021.
8. Chu Kent-Man, Shin Nicotine and Gastrointestinal Disorders: It's Role in Ulceration and Cancer Development / Chu Kent-Man, Chi H. Cho, Vivian Y. // Current Pharmaceutical Design. Vol. 19, Issue 1, 2013
9. Bhattacharyya A. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases / Bhattacharyya A. [et al.] // Physiol Rev. 2014 Apr, Vol. 94(2). P. 329–354.
10. Yang S.R. IKK alpha causes chromatin modification on pro-inflammatory genes by cigarette smoke in mouse lung / Yang S.R. [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. 2008 Jun; 38(6):689-98. doi: 10.1165/rcmb.2007-0379OC. Epub 2008 Jan 31
11. Li R L.F. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: The causal relationship and underlying molecular mechanisms (Review) / Li R L.F. [et al.] // International Journal of Molecular Medicine. May 22, 2014. P. 372-380
12. Seksik Ph. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease / Seksik Ph. [et al.] // Clinical Trial Inflamm Bowel Dis. 2009 May.15 (5):734-41. doi: 10.1002/ibd.20828.
13. Bhattacharyya A. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases / Bhattacharyya A. [et al.] // Physiol Rev. 2014 Apr; 94(2):329-54. doi: 10.1152/physrev.00040.2012.
14. Trainor K. Barriers and facilitators to smoking cessation among people with severe mental illness: a critical appraisal of qualitative studies / Trainor K, Leavey G. // Nicotine Tob Res. 2017; 19(1):14–23. doi:10.1093/ntr/ntw183
15. Cook B.L. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation / Cook B.L. [et al.] // JAMA 2014; 311(2):172–82. doi:10.1001/jama.2013.284985.

REFERENCES

1. Battakova Zh.E. Rasprostranennost tabakokurenii (rezultaty 5-go nacionalnogo issledovaniia) / Battakova Zh.E., Tokmurzieva G.Zh., Utembaeva N.T. // Evraziiskii soizuchenykh. 2015. № 4-7 (13). S. 39-41 (in Russ)
2. Vasilev Iu.V. Iazvennaia bolezni, helicobacter pylori i tabakokurenii: patogeneticheskie aspekty i lechenie bolnykh / Vasilev Iu.V. // Eksperimentalnaia i klinicheskaia gastroenterologiya. 2008. № 8. S. 12-18 (in Russ)
3. Lasitckaia V.N. Sostoianie antioksidantnoi sistemy sliuny pri tabakokurenii / Lasitckaia V.N., Aleshchik A.Iu. // Smolenskii meditsinskii almanakh. 2015. № 1. S. 131 (in Russ)
4. Iasmanova A.N. Vliianie kurenii tabaka na trombocitarnyi i koaguliatsionnyi gemostaz / Iasmanova A.N. [i dr.] // Kliniko-terapevticheskie aspekty narkologii. 2009. №5. S. 23-29 (in Russ)
5. Prevalence of tobacco smoking. WHO - Global Health Observatory data. Available at: <http://www.who.int/gho/tobacco/use/en/>. Дата zaprosa: 20.11.2021.
6. Csordas A., Bernhard D. The biology behind the atherothrombotic effects of cigarette smoke / Csordas A., Bernhard D. // Nat Rev Cardiol. 2013 Apr; 10(4):219-30. doi: 10.1038/nrcardio.2013.8. Epub 2013 Feb 5.
7. Papoutsopoulou St. "Review Article: Impact Of Cigarette Smoking On Intestinal Inflammation-Direct And Indirect Mechanisms". Alimentary Pharmacology & Therapeutics / Papoutsopoulou St. [et al.] // vol 51, no. 12, 2020, pp. 1268-1285. Wiley, <https://doi.org/10.1111/apt.15774>. Accessed 22 Dec 2021.
8. Chu Kent-Man, Shin Nicotine and Gastrointestinal Disorders: It's Role in Ulceration and Cancer Development / Chu Kent-Man, Chi H. Cho, Vivian Y. // Current Pharmaceutical Design. Vol. 19, Issue 1, 2013
9. Bhattacharyya A. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases / Bhattacharyya A. [et al.] // Physiol Rev. 2014 Apr, Vol. 94(2). P. 329–354.
10. Yang S.R. IKK alpha causes chromatin modification on pro-inflammatory genes by cigarette smoke in mouse lung / Yang S.R. [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. 2008 Jun; 38(6):689-98. doi: 10.1165/rcmb.2007-0379OC. Epub 2008 Jan 31
11. Li R L.F. Cigarette smoking and gastrointestinal diseases: The causal relationship and underlying molecular mechanisms (Review) / Li R L.F. [et al.] // International Journal of Molecular Medicine. May 22, 2014. P. 372-380
12. Seksik Ph. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease / Seksik Ph. [et al.] // Clinical Trial Inflamm Bowel Dis. 2009 May.15 (5):734-41. doi: 10.1002/ibd.20828.
13. Bhattacharyya A. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases / Bhattacharyya A. [et al.] // Physiol Rev. 2014 Apr; 94(2):329-54. doi: 10.1152/physrev.00040.2012.
14. Trainor K. Barriers and facilitators to smoking cessation among people with severe mental illness: a critical appraisal of qualitative studies / Trainor K, Leavey G. // Nicotine Tob Res. 2017; 19(1):14–23. doi:10.1093/ntr/ntw183
15. Cook B.L. Trends in smoking among adults with mental illness and association between mental health treatment and smoking cessation / Cook B.L. [et al.] // JAMA 2014; 311(2):172–82. doi:10.1001/jama.2013.284985.

М.М. Туйгунов¹, А.А. Нижевич¹, Р.Ш. Гимазетдинова^{1,2}
**ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА
 У ПОДРОСТКОВ С КОНСТИПАЦИОННЫМ ТИПОМ СИНДРОМА
 РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа

Цель исследования: изучить особенности состава микробиоты кишечника у подростков с констипационным типом синдрома раздраженного кишечника.

Материал и методы. Проведены клинические наблюдения и обследования 167 детей в возрасте от 10 до 17 лет (79 мальчиков, 88 девочек, средний возраст 12,7±1,6) года с верифицированным диагнозом синдром раздраженного кишечника (СРК) на базе Республиканской детской клинической больницы (консультативно-диагностическая поликлиника), г. Уфа.

В соответствии с Римскими критериями IV, используя Бристольскую шкалу типов стула, рандомизация пациентов происходила на группы с учетом клинической формы СРК. Исследование состава микробиоты кишечника было проведено методом секвенирования ДНК гипервариабельных регионов гена 16S рРНК. Бактериальная ДНК была выделена из 44 образцов фекалий, включающих 15 образцов из группы сравнения, 17 из группы СРК-Д и 12 из группы СРК-С. Из специальных методов исследования инструментальной диагностики для определения метана (CH₄) в выдыхаемом воздухе всем детям проводился дыхательный тест с использованием тест-систем Gastro Check.

Результаты и обсуждение. Полученные данные дыхательного теста на метан при разных типах СРК продемонстрировали достоверные отличия ($p < 0,001$) при сопоставлении с данными обеих групп СРК и группы сравнения. Во всех трех группах не было превышения предела допустимых концентраций CH₄ (0-200 ppm), но у пациентов с СРК-С прослеживалось достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня метана в выдыхаемом воздухе 67 (52-79) ppm по сравнению с группой контроля – 9 (2-17) ppm и группой СРК-Д – 29 (18-37) ppm. На уровне филума анализ 454-пиросеквенирования показал, что в фекальной микробиоте человека с СРК-С содержится больше *Proteobacteria*, чем в группе контроля. Также отмечается повышенное содержание Archaea, в частности Euryarchaeota, Thermoproteales, Ferroglobus.

Заключение. В результате нашего исследования было выявлено, что преобладающими микроорганизмами у подростков с констипационным типом СРК были метаногенные археобактерии, отвечающие за излишнюю продукцию метана в дыхательных тестах.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, секвенирование ДНК, 16Sp РНК, метаногены, запор.

М.М. Tuygunov, A.A. Nijevitch, R.Sh. Gimazetdinova
**FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOTA COMPOSITION
 IN ADOLESCENTS WITH CONSTIPATION TYPE OF IRRITABLE BOWEL
 SYNDROME FEATURES OF THE COMPOSITION OF THE INTESTINAL**

Purpose: to study the peculiarities of the intestinal microbiota composition in adolescents with constipation type of irritable bowel syndrome.

Material and methods. Clinical observations and examinations of 167 children aged 10 to 17 years (79 boys, 88 girls, mean age 12,7±1,6) with a verified diagnosis of irritable bowel syndrome (IBS) were carried out on the basis of the Republican Children's Clinical Hospital (consultative diagnostic clinic), Ufa.

In accordance with Rome IV criteria, using the Bristol Stool Type Scale, patients were randomized into groups, taking into account the clinical form of IBS. The study of the composition of the intestinal microbiota was carried out by DNA sequencing of the hypervariable regions of the 16S rRNA gene. Bacterial DNA was isolated from 44 fecal samples (which included 15 samples from the comparison group, 17 from the IBS-D group and 12 from the IBS-C group). From special research methods of instrumental diagnostics to determine methane in exhaled air, all children underwent a breath test using Gastro Check test systems.

Results and discussion. The obtained methane breath test data for different types of IBS demonstrated significant differences ($p < 0,001$) when compared in both groups with IBS and the control group. In all three groups, the limit of permissible CH₄ concentrations (0-200 ppm) was not exceeded, but in the IBS-C group there was a significant ($p < 0,001$) increase in the level of methane in the exhaled air 67 (52-79) ppm, compared with the control group 9 (2-17) ppm and IBS-D group 29 (18-37) ppm. At the phylum level, the analysis of 454-pyrosequencing showed that the human fecal microbiota with IBS-C contains more *Proteobacteria* than the control group. There is also an increased content of Archaea, in particular Euryarchaeota, Thermoproteales, Ferroglobus.

Conclusions. The predominant microorganisms in adolescents with constipation type IBS were methanogenic archaeobacteria responsible for the excessive production of methane detected during breath tests.

Key words: irritable bowel syndrome, DNA sequencing, 16Sp RNA, methanogens, constipation.

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – это функциональная патология кишечника, которая в большинстве стран мира в последние десятилетия является наиболее распространенной среди больных гастроэнтерологического профиля. Распространенность СРК в среднем составляет 20%, варьируя от 9 до 48% [1-3].

Частота выявления СРК среди детей и подростков, предъявляющих жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

находится в диапазоне от 14 до 22% и является в настоящее время недооцененной проблемой детского возраста [4]. Микробиота кишечника важный фактор, который может способствовать патофизиологии СРК [5,6].

Значительно расширить понимание роли микробиоты кишечника в норме и при патологии в последние годы позволило использование современных молекулярных методов, не связанных с культивированием микроорга-

низмов, которые позволяют быстро и точно идентифицировать микробиологические штаммы в исследуемом материале [7-11].

Цель исследования – изучить особенности состава микробиоты кишечника у детей подросткового возраста с констипационным типом синдрома раздраженного кишечника.

Материал и методы

Проведены клинические наблюдения и обследования 167 детей в возрасте от 10 до 17 лет (79 мальчиков, 88 девочек, средний возраст $12,7 \pm 1,6$) года с верифицированным диагнозом синдром раздраженного кишечника на базе Республиканской детской клинической больницы (консультативно-диагностическая поликлиника), г. Уфа.

В соответствии с Римскими критериями IV и Бристольской шкалой типов стула рандомизация пациентов происходила на группы с учетом клинической форма СРК:

1) группа сравнения, включающая 31 (18,6%) пациента (14 мальчиков, 17 девочек, средний возраст $10,49 \pm 1,62$ года), тип стула III-IV по Бристольской шкале;

2) группа СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), включающая 57 (34,1%) пациентов (28 мальчиков, 29 девочек, средний возраст $10,58 \pm 1,62$ года), тип стула V-VII по Бристольской шкале;

3) группа СРК с преобладанием запора (СРК-З), включающая 79 (47,3%) пациентов (37 мальчиков, 42 девочки, средний возраст $11,68 \pm 1,59$ года), тип стула I-II по Бристольской шкале.

Исследование состава микробиоты кишечника было проведено методом секвенирования ДНК гипервариабельных регионов гена 16S рРНК. Бактериальная ДНК была выделена из 44 образцов фекалий (включающих 15 образцов из группы сравнения, 17 – из группы СРК-Д и 12 – из группы СРК-З).

Из специальных инструментальных методов для определения метана в выдыхаемом воздухе всем пациентам проводился дыхательный тест с использованием тест-систем Gastro Check Gastrolyzer, определяющий метан, который работает по тому же принципу, что и водородный дыхательный тест с использованием газоанализатора Лактофан-2.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы "Statistica 6.0". Достоверность различий относительных показателей определена по χ^2 -критерию Пирсона.

Результаты и обсуждение

Полученные данные дыхательного теста на метан при разных типах СРК продемон-

стрировали достоверные отличия ($p < 0,001$) при сравнении в обеих группах с СРК и группой контроля. Во всех трех группах не было превышения предела допустимых концентраций CH_4 (0-200 ppm), но в группе СРК-З прослеживается достоверное ($p < 0,001$) увеличение уровня метана в выдыхаемом воздухе – 67 (52-79) ppm по сравнению с группой сравнения – 9 (2-17) ppm и группой СРК-Д – 29 (18-37) ppm (рис. 1).

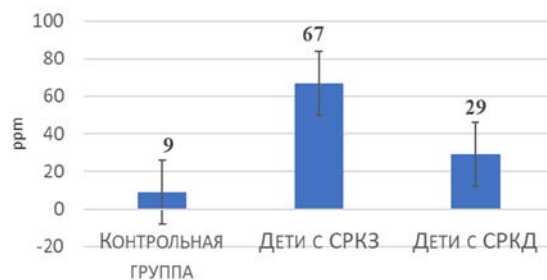


Рис. 1. Результаты дыхательного теста на метан в группе сравнения и группах СРК

По данным метагеномного анализа было обнаружено, что количество различных бактериальных таксонов, идентифицированных с помощью выравнивания последовательностей ОТЕ областей 16S рРНК V3-4 и V6, различается между образцами во всех группах.

При СРК с преобладанием запора также, как и в группе СРК-Д, обнаруживается хронический дисбактериоз. В составе микробиоты кишечника пациентов с СРК было выявлено снижение численности *Bacteroides*, *Roseburia*, *Eubacterium rectale*, *Bifidobacterium* и увеличение количества *Desulfovibrio* sp (протеобактерии).

На уровне филума анализ 454-пироквенирования показал, что в фекальной микробиоте человека с СРК-З содержится больше *Proteobacteria*, чем в группе контроля. Также отмечается повышенное содержание *Archaea*, в частности *Euryarchaeota*, *Thermoproteales*, *Ferroglobus* (рис. 2).

Наиболее изученными *Archaea* на сегодняшний день являются кренархеоты (*Crenarchaeota*) и эвриархеоты (*Euryarchaeota*). В связи с тем, что большинство *Archaea* не культивируются в лабораторных условиях и идентифицируются только по анализу нуклеиновых кислот, их сложно классифицировать. Известно, что некоторые *Archaea* являются метаногенами, составляющими сообщество микроорганизмов, продуцирующих биогаз вследствие образования которого в кишечнике человека возникают клинические проявления в виде вздутия живота и замедления моторной и эвакуаторной функций.



Рис. 2. Данные результатов метагеномного анализа в группе СРК-3

В настоящее время наиболее изученным метаногеном кишечника человека является *Methanobrevibacter smithii* [12].

Заключение

Исследование микробиома в настоящее время стало возможным благодаря новым технологиям, таким как полногеномное секвенирование [13,18,19], позволяющим выявить дисбиоз, характерный для пациентов с СРК [15]. Во многих исследованиях прослеживается то, что микробное разнообразие в образцах фекалий пациентов с СРК ниже, чем в образцах здоровых людей из контрольной группы [12,14].

Причина СРК все еще остается неясной, и измененное бактериальное разнообразие вызывает сдвиг в углеводной ферментации и изменение газообразования. Если этот сдвиг способствует усилению метаногенеза, то в результате происходит сокращение времени транзита через кишечник, что приводит к учащению запоров. Обнаруженные метаногены в пищеварительном тракте у пациентов с СРК, особенно при хроническом запоре и уменьшенной частоте пассажа в кишечнике (медленный транзит), тесно взаимосвязаны [18].

При исследованиях, проведенных группой американских ученых, было установлено, что невсасывающиеся антибиотики могут значительно улучшить работу кишечника у пациентов с констипацией [25,26].

Так, например, комбинированный прием рифаксимины и неомицина в течение 10 дней привел к значительному снижению выделяемого метана (87%) и клинических симптомов запора (85%) по сравнению с использованием только неомицина (33 и 63% соответственно) или только рифаксимины (28 и 56% соответственно) [27].

Несмотря на то, что дыхательный тест с метаном хорошо коррелировал с субъективной и с объективной степенью тяжести запора, в более ранних исследованиях не было продемонстрировано значительной корреляции между уровнем метаногенов и клиническими проявлениями запоров [23].

В большинстве научных исследований выявлено, что дыхательный тест на метан почти всегда положительный у пациентов с констипационным типом СРК [20–23]. Так, например, в исследовании *in vivo* на пяти собаках, которым был введен метан через свищ тонкой кишки, выявлено снижение перистальтики тонкого кишечника в среднем на 59% [24].

В нашем исследовании мы установили, что метаногены повсеместно присутствуют в кале пациентов с СРК-3 и чем выше их доля в кале, тем больше степень выдыхаемого метана, определяемого при проведении дыхательного теста.

Однако оценку клинической значимости такого тестирования еще предстоит определить, и связано это в первую очередь с тем,

что обработка и посев кала на метаногены являются сложными процессами, так как данные микроорганизмы анаэробны.

В результате нашего исследования было выявлено, что преобладающими микроорганизмами у детей подросткового возраста с констипационным типом СРК были метано-

генные архииобактерии, отвечающие за излишнюю продукцию метана, обнаруженную при дыхательных тестах.

Несмотря на вышесказанное, дальнейшие исследования важно продолжить, так как эти данные имеют терапевтическое и клиническое значение.

Сведения об авторах статьи:

Туйгунов Марсель Маратович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tuygunov@mail.ru. Тел.: 8(347)272-83-88.

Нижевич Александр Альбертович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: aanj@yandex.ru. Тел.: 8(347)229-08-00.

Гимазетдинова Регина Шамильевна – врач-гастроэнтеролог ГБУЗ РДКБ г. Уфы, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: regina-vitae@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ford, A.C. Irritable bowel syndrome / A.C. Ford, N.J. Talley // *BMJ*. – 2012. – Vol. 345. – P. e5836.
2. Lovell, R.M. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis / R.M. Lovell, A.C. Ford. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10, №7. – P. 712-721.e4.
3. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent / A. Rasquin [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 130, № 5. – P. 1527-1537.
4. Functional gastrointestinal disorders in children: a survey on clinical approach in the Mediterranean Area / E. Scarpato [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2017. – Vol. 64, № 6. – P. e142-e146.
5. Ohman, L. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS) / L. Ohman, M. Simren. // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 323.
6. Marchesi, J. The normal intestinal microbiota / J. Marchesi, F. Shanahan // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 20, № 5. – P. 508-513.
7. Gut microbiota in health and disease / I. Sekirov [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90, № 3. – P. 859-904.
8. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / I.M. Carroll [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2011. – Vol. 301, № 5. – P. G799-807.
9. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome / E. Giamarellos-Bourboulis [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 50, № 9. – P. 1076-1087.
10. Molecular characterization of the intestinal microbiota in patients with and without abdominal bloating / T. Ringel-Kulka [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2016. – Vol. 310, № 6. – P. G417-426.
11. Molecular studies of fecal anaerobic commensal bacteria in acute diarrhea in children / R. Balamurugan [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2008. – Vol. 46, № 5. – P. 514-519.
12. Collins, S.M. A role for the gut microbiota in IBS / S.M. Collins // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 11, № 8. – P. 497-505.
13. The Integrative Human Microbiome Project / Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium // *Nature*. – 2019. – Vol. 569, № 7758. – P. 641-648.
14. The microbiota-gut-brain axis / J.F. Cryan [et al.] // *Physiol. Rev.* – 2019. – Vol. 99, № 4. – P. 1877-2013.
15. Takakura, W. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome – an update / W. Takakura, M. Pimentel // *Front. Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 664.
16. Irritable bowel syndrome, particularly the constipation-predominant form, involves an increase in *Methanobrevibacter smithii*, which is associated with higher methane production / U. Ghoshal [et al.] // *Gut Liver*. – 2016. – Vol. 10, № 6. – P. 932-938.
17. Schmidt, T.S.B. The human gut microbiome: from association to modulation / T.S.B. Schmidt, J. Raes, P. Bork // *Cell*. – 2018. – Vol. 172, № 6. – P. 1198-1215.
18. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis / C. Quince [et al.] // *Nat. Biotechnol.* – 2017. – Vol. 35, № 9. – P. 833-844.
19. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome / C.A. Simpson [et al.] // *J. Affect. Disord.* – 2020. – Vol. 266. – P. 429-446.
20. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation / M. Pimentel [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48, № 1. – P. 86-92.
21. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS / A. Attaluri [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 1407-1411.
22. Reddymasu, S.C. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? / S.C. Reddymasu, S. Sostarich, R.W. McCallum // *BMC Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 23.
23. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis / D. Kunkel [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, № 6. – P. 1612-1618.
24. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity / M. Pimentel [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2006. – Vol. 290, № 6. – P. G1089-G1095.
25. Pimentel, M. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, study / M. Pimentel, E.J. Chow, H.C. Lin // *Am. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 98, № 2. – P. 412-419.
26. Slow transit constipation associated with excess methane production and its improvement following rifaximin therapy: a case report / U.C. Ghoshal [et al.] // *J. Neurogastroenterol. Motil.* – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 185-188.
27. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test / K. Low [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44, № 8. – P. 547-550.

REFERENCES

1. Ford A.C., Talley N.J. Irritable bowel syndrome. *BMJ*. 2012;345:e5836 (in Engl.). doi: 10.1136/bmj.e5836.
2. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;10(7):712-721.e4 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cgh.2012.02.029.
3. Rasquin A. [et al.]. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527-1537 (in Engl.). doi: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
4. Scarpato E. [et al.]. Functional gastrointestinal disorders in children: a survey on clinical approach in the Mediterranean Area. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2017;64(6):e142-e146 (in Engl.). doi: 10.1097/MPG.0000000000001550.

5. Ohman L., Simren M. Intestinal microbiota and its role in irritable bowel syndrome (IBS). *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2013;15(5):323 (in Engl.). doi: 10.1007/s11894-013-0323-7.
6. Marchesi J., Shanahan F. The normal intestinal microbiota. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007;20(5):508-513 (in Engl.). doi: 10.1097/QCO.0b013e3282a56a99.
7. Sekirov I. [et al.]. Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.* 2010;90(3):859-904 (in Engl.). doi: 10.1152/physrev.00045.2009.
8. Carroll I.M. [et al.]. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011;301(5):G799-807 (in Engl.). doi: 10.1152/ajpgi.00154.2011.
9. Giamarellos-Bourboulis E. [et al.]. Molecular assessment of differences in the duodenal microbiome in subjects with irritable bowel syndrome. *Scand. J. Gastroenterol.* 2015;50(9):1076-1087 (in Engl.). doi: 10.3109/00365521.2015.1027261.
10. Ringel-Kulka T. [et al.]. Molecular characterization of the intestinal microbiota in patients with and without abdominal bloating. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016;310(6):G417-426 (in Engl.). doi: 10.1152/ajpgi.00044.2015.
11. Balamurugan R. [et al.]. Molecular studies of fecal anaerobic commensal bacteria in acute diarrhea in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2008;46(5):514-519 (in Engl.). doi: 10.1097/MPG.0b013e31815ce599.
12. Collins S.M. A role for the gut microbiota in IBS. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2014;11(8):497-505 (in Engl.). doi: 10.1038/nrgastro.2014.40.
13. Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature.* 2019;569(7758):641-648 (in Engl.). doi: 10.1038/s41586-019-1238-8.
14. Cryan J.F. [et al.]. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol. Rev.* 2019;99(4):1877-2013 (in Engl.). doi: 10.1152/physrev.00018.2018.
15. Takakura W., Pimentel M. Small intestinal bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome – an update. *Front. Psychiatry.* 2020;11:664 (in Engl.). doi: 10.3389/fpsy.2020.00664.
16. Ghoshal U. [et al.]. Irritable bowel syndrome, particularly the constipation-predominant form, involves an increase in *Methanobrevibacter smithii*, which is associated with higher methane production. *Gut Liver.* 2016;10(6):932-938 (in Engl.). doi: 10.5009/gnl15588.
17. Schmidt T.S.B., Raes J., Bork P. The human gut microbiome: from association to modulation. *Cell.* 2018;172(6):1198-1215 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cell.2018.02.044.
18. Quince C. [et al.]. Shotgun metagenomics, from sampling to analysis. *Nat. Biotechnol.* 2017;35(9):833-844 (in Engl.). doi: 10.1038/nbt.3935.
19. Simpson C.A. [et al.]. Feeling down? A systematic review of the gut microbiota in anxiety/depression and irritable bowel syndrome. *J. Affect. Disord.* 2020;266:429-446 (in Engl.). doi: 10.1016/j.jad.2020.01.124.
20. Pimentel M. [et al.]. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig. Dis. Sci.* 2003;48(1):86-92 (in Engl.). doi: 10.1023/a:1021738515885.
21. Attaluri A. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am. J. Gastroenterol.* 2010;105(6):1407-1411 (in Engl.). doi: 10.1038/ajg.2009.655.
22. Reddymasu S.C., Sostarich S., McCallum R.W. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: are there any predictors? *BMC Gastroenterol.* 2010;10:23 (in Engl.). doi: 10.1186/1471-230X-10-23.
23. Kunkel D. [et al.]. Methane on breath testing is associated with constipation: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Dis. Sci.* 2011;56(6):1612-1618 (in Engl.). doi: 10.1007/s10620-011-1590-5.
24. Pimentel M. [et al.]. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006;290(6):G1089-G1095 (in Engl.). doi: 10.1152/ajpgi.00574.2004.
25. Pimentel M., Chow E.J., Lin H.C. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. A double-blind, randomized, study. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(2):412-419 (in Engl.). doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07234.x.
26. Ghoshal U.C. [et al.]. Slow transit constipation associated with excess methane production and its improvement following rifaximin therapy: a case report. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2011;17(2):185-188 (in Engl.). doi: 10.5056/jnm.2011.17.2.185.
27. Low K. [et al.]. A combination of rifaximin and neomycin is most effective in treating irritable bowel syndrome patients with methane on lactulose breath test. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010;44(8):547-550 (in Engl.). doi: 10.1097/MCG.0b013e3181c64c90.

УДК 617.7-007.681:159.9.072

© С.А. Курбанов, А.Ф. Габдрахманова, 2021

С.А. Курбанов, А.Ф. Габдрахманова
**ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОЙ
 ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: анализ гипотензивного эффекта хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы с оценкой качества жизни.

Материал и методы. В исследование включены группы пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Пациентам 1-й группы (22 человека) проведена антиглаукоматозная операция: синусотрабекулэктомия с имплантацией дренажа «Глаутекс». Пациентам 2-й группы (18 человек) – синусотрабекулэктомия с имплантацией дренажа «коллагеновая гемостатическая губка». У всех пациентов оценивали уровень внутриглазного давления и качество жизни с применением общего специфического и психологического опросников до и после хирургического лечения.

Результаты и обсуждение. Проведенные оперативные вмешательства эффективно снизили внутриглазное давление, однако клиническое улучшение течения болезни не отражалось на субъективной самооценке больного и качестве его жизни.

Заключение. Поскольку клиническое улучшение течения заболевания заметно не влияло на субъективную самооценку пациентов, требуется разработать меры по улучшению качества их жизни в процессе диспансерного наблюдения и лечения.

Ключевые слова: оценка качества жизни, первичная открытоугольная глаукома, внутриглазное давление, хирургическое лечение, синусотрабекулэктомия, глаукомные дренажи.

S.A. Kurbanov, A.F. Gabdrakhmanova
**INFLUENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY
 OPEN-ANGLE GLAUCOMA IN PATIENTS QUALITY OF LIFE**

Purpose: to analyze the hypotensive effect of surgical treatment of primary open-angle glaucoma by assessing the quality of life.

Material and methods. The study included two groups of patients with primary open-angle glaucoma. Group I (22 people) underwent antiglaucomatous sinusotrabeculectomy with Glautex drainage implantation, group II – sinusotrabeculectomy with collagen hemostatic sponge drainage implantation (18 people). Assessing the level of intraocular pressure and quality of life using general, specific and psychological questionnaires before and after surgical treatment.

Results and discussion. The performed surgical interventions effectively reduced the intraocular pressure, however, the clinical course of the disease improved.

Conclusions. Since the clinical improvement in the course of the disease did not significantly affect the subjective self-esteem of patients, it is required to develop measures to improve their quality of life in the process of dispensary observation and treatment.

Key words: quality of life assessment, primary open-angle glaucoma, intraocular pressure, surgical treatment, sinusotrabeculectomy, glaucoma drains.

В Российской Федерации насчитывается около 1,3 миллионов (2017 г.) больных глаукомой [1]. Залогом успеха в лечении глаукомы является ежедневное четкое выполнение пациентами врачебных назначений. Это требует от врачей постоянного контакта с пациентами. Одной из важных составляющих терапии считается сохранение качества жизни (КЖ) данных пациентов. На сегодняшний день глаукома считается не только медицинской, но и актуальной социально-экономической проблемой [2,3].

Нами в ранее проведенных исследованиях установлена зависимость показателей КЖ от стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [4], а также выявлено прямое влияние снижения остроты зрения и сужения полей зрения на КЖ пациентов [5]. Другими авторами описаны также низкие показатели КЖ при оперативном лечении по сравнению с консервативными методиками [6]. Не теряют актуальность работы, посвященные изучению КЖ при выполнении синусотрабекулэктомии с различными глаукомными дренажами.

Цель исследования – проанализировать гипотензивный эффект хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы и оценить качество жизни пациентов.

Материал и методы

Исследование проведено в отделении микрохирургии глаза № 2 ГБУЗ РБ ГКБ № 10 г. Уфы. В исследование включены пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст старше 40 лет, установленный диагноз первичная открытоугольная глаукома, некомпенсированный офтальмотонус на фоне локальной гипотензивной терапии, продолжительность заболевания составляло не менее 6 месяцев, пациенты без сопутствующих заболеваний глаз.

Были проанализированы результаты комплексного обследования, хирургического лечения, динамического наблюдения и проведена оценка качества жизни 40 пациентов с

первичной открытоугольной глаукомой. Пациенты были разделены на две изучаемые группы и группу сравнения. В 1-ю группу включены 22 пациента (22 глаза), которым была проведена операция синусотрабекулэктомии с имплантацией дренажа «Глаутекс». Средний возраст составил $64,5 \pm 7,7$ года. Во 2-ю группу вошли 18 человек (18 глаз), которым проведена операция синусотрабекулэктомии с имплантацией дренажа коллагеновая гемостатическая губка (патент РФ на изобретение № 2738309 от 11.12.2020). Средний возраст пациентов составил $63,9 \pm 5,4$ года. Средняя продолжительность заболевания с момента установления диагноза глаукома в 1-й группе составила $5,5 \pm 4,0$ года, во 2-й группе – $5,1 \pm 3,9$ года. Группу сравнения составили 15 здоровых лиц без офтальмопатологий, их средний возраст – $62,1 \pm 4,8$ года.

Оценка качества жизни проведена до и через месяц после операции с помощью следующих надежных и валидных опросников: medical outcomes study short form-36 (MOS SF-36), визуально-аналоговая шкала (ВАШ), visual function questionnaire – 25 (VFQ-25), glaucoma quality of life-15 (GQL-15) и госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Все вышеперечисленные методы считаются универсальными, их надежность и валидность проверены в ранее проведенных исследованиях [7-10]. У всех пациентов получено письменное добровольное согласие, опросники пациенты заполняли самостоятельно в течение 7-10 минут.

Статистическая обработка проведена в программах Excel (Microsoft) и Statistica 8.0 (Statsoft), она включала вычисления средних значений показателей и их среднеквадратические отклонения. Нормальность распределения исследуемых групп проверена с применением критерия Шапиро–Уилка (1-я гр. – $p=0,9$; 2-я гр. – $p=0,2$). Достоверность различий в группах наблюдения подтверждена параметрической статистикой (критерий Стьюдента), достоверность считалась установленной при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Большинство пациентов 1- и 2-й групп имели II и III стадию ПОУГ. Распределение участников исследования по стадиям болезни указано в табл. 1.

По остроте зрения пациенты 1- и 2-й групп без коррекции и с коррекцией были сопоставимы, заметно отличаясь от контрольной группы (табл. 2).

Распределение пациентов по стадиям ПОУГ

Таблица 1

Группы пациентов	Стадия				Всего (количество глаз)
	I	II	III	IV	
1-я	3	27	13	1	44
2-я	2	14	18	2	36

Таблица 2

Результаты офтальмологических исследований

Группы	НКОЗ	МКОЗ	Поля зрения
1-я	0,32±0,33	0,56±0,39	314±159
2-я	0,43±0,4	0,7±0,4	278±199
Контроль	0,9±0,09	1,0	505±7,0

Примечание. НКОЗ – некорригированная острота зрения; МКОЗ – максимально корригированная острота зрения.

До операции уровень внутриглазного давления (ВГД) в 1-й группе равнялся 35,2±6,65 мм рт. ст., во 2-й группе – 40,1±2,5 мм рт. ст. По прошествии одного месяца после лечения отмечалось значимое снижение уровня ВГД, составляющее 15,7±4,45 и 14,6±2,5 мм рт. ст. соответственно (см. рисунок).

Качество жизни у больных с ПОУГ было значительно ниже, чем у здоровых. При анализе результатов опросника SF-36 суммарный балл до лечения в 1-й группе составил 497,05 балла, во 2-й группе – 541 балл. Низкие значения в 1-й группе были за счет показателей шкал: «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием», «интенсивность боли» и «жизненная активность». После проведенного лечения отмечено улучшение в 1- и 2-й группах 519,2 и 578,2 балла соответственно (табл. 3).

«интенсивность боли» и «жизненная активность». После проведенного лечения отмечено улучшение в 1- и 2-й группах 519,2 и 578,2 балла соответственно (табл. 3).

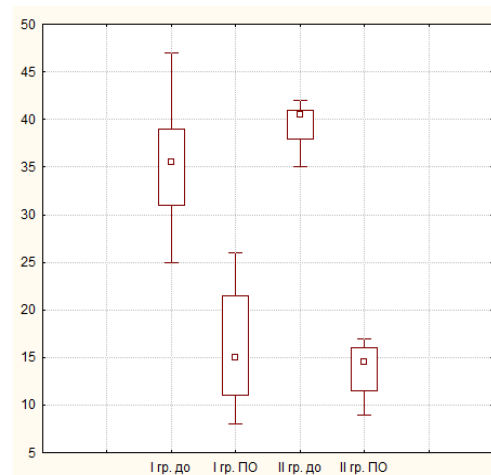


Рис. Динамика внутриглазного давления пациентов

Динамика показателей КЖ пациентов по анкете SF-36

Таблица 3

Шкалы	1-я группа		2-я группа		Контрольная группа
	до операции	спустя месяц после операции	до операции	спустя месяц после операции	
Общее состояние здоровья	63,7±18,9	63,8±14,6	62±14,8	56,5±19,9	74,5±7,6
Физическое функционирование	75,1±21,1	70,7±29,3	75±15	78,3±16	97,5±3,5
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	41,6±20,8	67,8±22,6*	68,7±27,3	71,8±28,2	100
Интенсивность боли	63,1±24,0	70,4±24,9	82±6,0	91,3±5,0*	100
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	67±26,1	66,8±22,8	56±27,3	66±27,1	100
Социальное функционирование	48,1±9,3	48,4±8,5	40,5±19	62,4±13,5*	66,5±9,19
Жизненная активность	65,8±15,3	62,8±23,9	81,6±12,5	75,9±14,4	77,5±3,53
Психическое здоровье	72,6±14,6	68,5±12,9	76±8,5	78±7,9	80
Сумма баллов	497,05	519,2	541,8	578,2	696

* p<0,05; p – достоверность различий по сравнению с дооперационными значениями.

Необходимо учитывать, что разница в данных говорит о широком влиянии диагноза глаукома на субъективную самооценку пациента. Спустя месяц после проведенного хирургического вмешательства, отмечено улучшение у больных 1-й группы по шкале «ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием» (КЖ повысилось с 41,6±20,8 до 67,8±22,6 балла), а во 2-й группе по показателю «социальное функционирование» повысилось КЖ с 40,5±19 до 62,4±13,5 балла.

По данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) показатели КЖ в контрольной группе были выше (89,2±8,3 балла), чем в 1-й (69,2±13,0 баллов) и во 2-й группах (71,6±2,8 балла). В динамике через месяц после операции отмечалось некоторое статистически незначимое ухудшение показателей КЖ в 1-й группе (67,5±18,3 балла) и улучшение во 2-й группе (78,3±5,7 балла).

В опроснике VFQ-25 суммарные баллы до проведения операции в 1-й группе – 897,8

балла, во 2-й группе – 938 баллов. Это ниже, чем в контрольной группе – 1114,2 балла. По шкале «общая оценка зрения» были низкие значения в обеих группах по сравнению с контрольной. Некоторая отрицательная динамика по шкале «социальное функционирование» отмечена в 1-й группе. По-видимому, это связано с ограничениями, рекомендованными

после хирургического лечения глаукомы. В ходе лечения отмечалось улучшение по шкале «психическое здоровье», что связано с нормализацией ВГД в послеоперационном периоде и это, по нашему мнению, свидетельствует о снятии напряжения и стабилизации психологического состояния больных (табл. 4).

Таблица 4

Шкалы	1-я группа		2-я группа		Контрольная группа
	до операции	спустя месяц после операции	до операции	спустя месяц после операции	
Общая оценка зрения	52,1±24,4	51,4±30,2	46,6±11,5	53,3±11,5	70
Психическое здоровье	68,7±23,3	78,5±18,0	74,8±18,1	89,0±13,8	96,8±4,4
Рольевые ограничения	66,0±35,1	73,2±32,6	63,5±35,9	71,8±32,8	100
Общее состояние здоровья	49,2±14,5	50,7±15,9	50,0	58,3±14,4	60
Глазная боль	84,6±14,6	85,7±11,2	83,3±19,0	87,5±12,5	100
Периферическое зрение	78,5±36,5	64,2±34,9	91,6±14,4	91,6±14,4	100
Зрение вдаль	94,4±6,8	81,9±20,0	86,0±17,3	88,8±12,7	100
Зрение вблизи	76,3±22,0	74,9±22,9	83,3±8,3	83,3±16,7	95,8±5,9
Цветовосприятие	82,1±37,4	82,14±37,4	100	100	100
Зависимость от посторонней помощи	78,5±27,1	93,0±17,0*	97,2±4,84	100	95,8±5,9
Социальное функционирование	82,1±37,4	75±39,5	79,1±36,0	83,3±28,8	100
Вождение автомобиля	85,3±40,1	77,0±29,9	83,3	100	95,8±5,93
Сумма баллов	897,85	887,6	938,7	1006,9	1114,2

* $p < 0,05$: p – достоверность различий по сравнению с дооперационными значениями.

При анализе опросника GQL-15 нормой считается, если респонденты набирают 15 баллов; чем выше баллы, тем ниже КЖ. Пациенты 1-й группы до операции набрали

19,3±5,6 балла, пациенты 2-й группы – 23±6,92 балла. Через месяц данные показателя изменились на 25,3±2,3 и 27,5±9,0 соответственно (табл. 5).

Таблица 5

1-я группа		2-я группа		Контрольная группа
до операции	спустя месяц после операции	до операции	спустя месяц после операции	
19,3±5,6	25,3±2,3	23±6,92	27,5±9,0	16±1,4

Опросник GQL-15 охватывает 4 шкалы: центральное зрение, периферическое зрение, темновая адаптация и мобильность вне дома, а также показывает нарушения бинокулярного зрения. В этой связи у пациентов в послеоперационном периоде (ношение повязок, местное лечение) может наблюдаться ухудшение качества жизни.

При оценке психологического статуса пациентов исследуемых групп с применением анкеты HADS, клинически значимые формы тревоги и депрессии не установлены. Тем не менее было отмечено статистически не достоверное различие с данными группы сравнения (контроль). Полученные результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Показатели	1-я группа		2-я группа		Контрольная группа
	до операции	спустя месяц после операции	до операции	спустя месяц после операции	
Тревога	4±2	3,8±2,49	4,3±2,5	4,5±0,7	1±1,4
Депрессия	2,6±0	3,6±3,2	3±2,9	2,5±1,5	2,5±0,7

Заключение

Таким образом, синусотрабекулэктомия с применением дренажей дает выраженный гипотензивный эффект: ВГД снизилось в 2 раза от исходного значения. Инструменты для оценки КЖ обладают хорошими психометрическими свойствами, что позволяет использо-

вать их в повседневной офтальмологической практике. Клиническое улучшение течения болезни (снижение ВГД) заметно не отражается в субъективной самооценке пациентов. В этой связи актуальны меры для повышения КЖ пациентов на этапе диспансерного наблюдения и лечения ПОУГ.

Сведения об авторах статьи:

Курбанов Салырбек Абдукасович – к.м.н., доцент Высшей школы регенеративной, глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: srbek@mail.ru. Тел.: 8(347)293-42-15.
Габдрахманова Аня Фавзиевна – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей / под ред. Е.А. Егорова, В.П. Еричева. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с.
2. Ермолаев, В.Г. Социальные параметры инвалидности больных с глаукомой / В.Г. Ермолаев, А.В. Ермолаев, С.В. Ермолаев // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 2. – С. 90-91.
3. Шараф, В.М. Эпидемиологические особенности клинического течения глаукомы в зависимости от социальных, экономических, этнических и географических факторов / В.М. Шараф, В.И. Сипливы // Национальный журнал глаукома. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 68-76.
4. Габдрахманова, А.Ф. Показатели качества жизни у пациентов при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы / А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов // РМЖ. Клиническая офтальмология. – 2013. – Т. 13, № 4. – С. 171-172.
5. Габдрахманова А.Ф. Качество жизни пациентов при ПОУГ / А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов // X съезд офтальмологов России. Сборник научных материалов – 2015. – С. 77.
6. Захарова Н.С. Сравнительная оценка качества жизни у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при консервативном лазерном и хирургическом лечении: автореф. дисс... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 21 с.
7. Габдрахманова, А.Ф. Первые результаты оценки качества жизни пациентов с глаукомой в Республике Башкортостан / А.Ф. Габдрахманова, С.А. Курбанов // Российский офтальмологический журнал. – 2013. – Т. 6, № 2. – С. 16-19.
8. Skalicky, S. Depression and quality of life in patients with glaucoma: a crosssectional analysis using the geriatric depression scale-15, assessment on function related to vision, and the glaucoma quality of life-15 / S. Skalicky, I. Goldberg // J Glaucoma. – 2008. – Т. 17, № 7. – С. 546-551.
9. Габдрахманова, А.Ф. Новые подходы к коррекции нарушений психологического статуса и качества жизни больных первичной открытоугольной глаукомой / А.Ф. Габдрахманова, Е.Р. Кунафина, С.А. Курбанов // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2013. – Т. 13, № 9. – С. 194-196.
10. Талбаков Э.С. Качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной катарактой / Э.С. Талбаков, С.А. Курбанов // Вестник БГМУ. – 2018. – № 2. – С. 95-99.

REFERENCES

1. Egorov E.A., Yerichev V.P. National guidelines on glaucoma: for practicing physicians. 4th ed., Rev. and add. Moscow: GEOTAR-Media. 2019. 384 p. (in Russ.).
2. Ermolaev V.G., Ermolaev A.V., Ermolaev S.V. Sotsial'nye parametry invalidnosti bol'nykh s glaukomoj (Social parameters of disability in patients with glaucoma). Sovremennye naukoemkie tekhnologii (Modern high technologies). 2010;(2):90-91 (in Russ.).
3. Charaf W.M., Siplivy V.I. Epidemiological aspects of glaucoma clinical progression, depending on social, economic, ethnic and geographic factors. National Journal glaucoma. 2014;13(1):68-76 (in Russ.).
4. Gabdrakhmanova A.F., Kurbanov S.A. Quality of life indices in patients with different stages of POAG. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2013;13(4):171-172 (in Russ.).
5. Gabdrakhmanova A.F., Kurbanov S.A. Quality of life of patients with POAG. X Congress of Russian ophthalmologists. Collection. scientific materials. 2015:77 (in Russ.).
6. Zakharova N.S. Sravnitel'naya otsenka kachestva zhizni u patients s pervichnoi otkrytougol'noi glaukomoj pri konservativnom, lazernom i khirurgicheskom lechenii (Comparative assessment of the quality of life in patients with primary open-angle glaucoma with conservative, laser and surgical treatment): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg. 2010. 21 p. (in Russ.).
7. Gabdrakhmanova A.F., Kurbanov S.A. First results of quality of life assessment for patients with glaucoma in the Republic of Bashkortostan. Russian Ophthalmological Journal. 2013;6(2):16-19 (in Russ.).
8. Skalicky S., Goldberg I. Depression and quality of life in patients with glaucoma: a crosssectional analysis using the geriatric depression scale-15, assessment on function related to vision, and the glaucoma quality of life-15. J Glaucoma. 2008;17(7):546-551 (in Engl.). doi: 10.1097/IJG.0b013e318163bdd1.
9. Gabdrakhmanova A.F., Kunafina E.R., Kurbanov S.A. Novye podkhody k korrektsii narushenii psikhologicheskogo statusa i kachestva zhizni bol'nykh s pervichnoi otkrytougol'noi glaukomoj (New approaches to the correction of disorders of psychological status and quality of life in patients with primary open-angle glaucoma). Vestnik Kyrgyzsko-Rossiiskogo slavyanskogo universiteta (Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University). 2013;13(9):194-196 (in Russ.).
10. Talbakov E.S., Kurbanov S.A. The quality of patient's life with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2018;(2):95-99 (in Russ.).

УДК 616.34-007.43-089.85.

© Коллектив авторов, 2021

И.Н. Юсупов, П.Г. Корнилаев, Р.Р. Шавалеев, А.С. Сафонов
ПРИМЕНЕНИЕ РЕОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЯ
МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В ТКАНЯХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ПАХОВЫХ ГРЫЖ

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

Цель исследования: оценить возможность применения реометрии для выявления изменений микроциркуляции в зоне герниопластики после хирургического лечения паховых грыж в Клинике БГМУ. С помощью данного метода показать имеющееся различие в состоянии послеоперационной раны при лапароскопическом лечении паховой грыжи и герниопластики по Лихтенштейну, микроциркуляцию в области герниопластики на 1-, 5- и 14-е сутки после данных операций.

Материал и методы. Для исследования применялся медицинский реограф РГ 4-0.1, при помощи которого наблюдались изменения абсолютных величин активных сопротивлений исследуемой зоны с получением изображения кривой реограммы у пациентов в зоне герниопластики. Чрескожная реография выполнена всем 70 пациентам. Из них 32 пациентам

проводилась лапароскопическая герниопластика и 38 пациентам проведена операция открытой методикой. В процессе реографии регистрировалась амплитуда (h) в мм до операции и на 1-, 5-, 14-е сутки после нее.

Результаты. Показана возможность применения реометрии для оценки состояния микроциркуляции в тканях после операции на паховой грыже, а также проведено сравнение данных реометрии при лапароскопической герниопластике и грыжесечении по Лихтенштейну.

Выводы. Из полученных результатов видно, что реография как безопасный и доступный метод исследования может успешно применяться для оценки состояния микроциркуляции в зоне герниопластики после хирургического лечения паховых грыж.

Ключевые слова: реография, паховая грыжа, лапароскопическая хирургия, эксплантационная герниопластика, микроциркуляция.

I.N. Iusupov, P.G. Kornilaeв, R.R. Shavaleev, A.S.Safonov
**THE USE OF RHEOGRAPHY TO ASSESS CHANGES
 IN MICROCIRCULATION IN TISSUES
 AFTER SURGICAL TREATMENT OF INGUINAL HERNIAS**

The purpose of this study is to evaluate the possibility of using geometry to assess changes in microcirculation in the hernioplasty area after surgical treatment of inguinal hernias in the BSMU Clinic, and using this method (based on a comparison of data obtained when registering changes in the absolute values of active tissue resistances in the area of surgical access) to show the existing difference in the state of the postoperative wound during laparoscopic treatment of inguinal hernia and hernioplasty by Lichtenstein, namely the state of microcirculation in the area of hernioplasty on the 1st, 5th and 14th days after these operations.

Material and methods: A medical rheograph RG 4-0.1 was used for the study. Changes in the absolute values of active resistances of patients in the hernioplasty zone were recorded. Percutaneous rheography was performed in 32 patients who underwent laparoscopic hernioplasty and 38 hernia carriers operated by an open method: before surgery, on the 1st, on the 5th and on the 14th day after it. The amplitude (h) in mm was recorded during rheography.

Results: The possibility of using rheometry to assess the state of microcirculation in tissues after inguinal hernia surgery was shown, and rheometry data for laparoscopic hernioplasty and Lichtenstein herniation were compared.

Conclusions: The results show that rheography as a safe and affordable research method can be successfully used to assess the state of microcirculation in tissues in the area of postoperative wounds. The study showed that the violation of microcirculation in tissues in the area of surgery is minimal with the TAPP method, and the return of rheometry indicators to the initial figures is much faster than with open plastic surgery, which leads to a better effect of hernia defect repair and to earlier rehabilitation of patients after herniation.

Key words: rheography, inguinal hernia, laparoscopic surgery, explantation hernioplasty, microcirculation.

А.Е Костин (1985) показал возможность количественной оценки кровоснабжения тканей при помощи реографии [2]. Реография (греч. *rhe* – течь, *graph* – писать), или импедансная плетизмография давно зарекомендовала себя как надежный метод исследования, как в практической медицине, так и в экспериментальной физиологии. Данный метод основан на измерении биологического импеданса тканей, изменения которого прямо пропорционально влияют на степень пульсового кровенаполнения сосудов, меняющегося в фазах сердечного цикла. Кровь обладает наименьшим сопротивлением, поэтому, пропуская через определенный участок тела исследуемого переменный ток малой силы (до 10 мА) и небольшой частоты (около 50 кГц), можно регистрировать электрическое сопротивление исследуемой зоны и получить изображение кривой реограммы (рис 1). Она будет изменяться в зависимости от фазы сердечного ритма и степени кровенаполнения тканей [4].

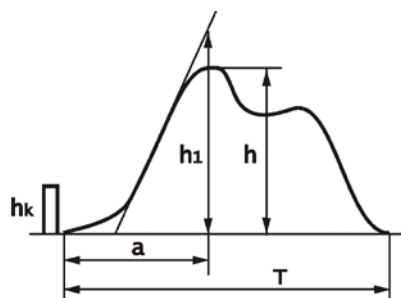


Рис. 1. Кривая реограммы и ее показатели

На рис. 1 представлены показатели, используемые для оценки микроциркуляции:

- амплитуда реограммы – **h**;
- амплитуда для расчета ударного объема крови – **h1**;
- величина стандартного калибровочного импульса – **hk**;
- время восходящей части волны – **a** (характеризует полное раскрытие сосуда);
- период реограммы – **T** (соответствует длительности сердечного цикла);
- реографический индекс (**РИ**), характеризующий величину пульсового кровенаполнения (равен отношению **h** к **hk**);
- реографический коэффициент (**РК**), равный отношению **a** к **T** (норма 10 – 15%).

При наличии воспалительных и других патологических состояний кровенаполнение тканей снижается, что будет отражаться при проведении исследования [1]. Следовательно, данную методику можно использовать для оценки состояния микроциркуляции в тканях зоны герниопластики и контролировать степень воспаления в этой области. Целью данного исследования является сравнение влияния лапароскопического и открытого способов хирургических вмешательств на микроциркуляцию в зоне герниопластики с помощью реографии, и регистрацией изменения абсолютных величин активного сопротивления тканей в области герниопластики.

Форма реографической кривой также может меняться в зависимости от патологии сосудистой системы [3] (рис. 2).

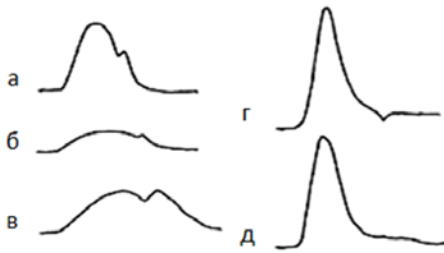


Рис. 2. Схема различных вариантов кривой реограммы: а – нормальная реограмма; б – снижение кровенаполнения органа (гиповолемический тип); в – гипертонус сосудов; г – снижение тонуса сосудов, д – гиперволемиа

Материал и методы

Для исследования случайным образом были выбраны пациенты: 1-я группа – оперированные в 2018-2019 гг. по поводу неосложненной паховой грыжи открытым способом по Лихтенштейну. 2-я группа больных прооперирована методом трансабдоминальной преперитонеальной эксплантационной паховой герниопластики (ТАРР – transabdominal preperitoneal). Все операции проводились в плановом порядке врачами хирургического отделения Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Клиники БГМУ).

В исследовании приняли участие 70 пациентов. Средний возраст больных при пластике по Лихтенштейну составил 55,9 года, при пластике ТАРР – 55,1 года, что на уровне значимости 0,05 ($\lambda=0,79 < \lambda$ крит.) и подтвер-

ждает однородность данных групп. Распределение по полу в 1-й группе было 1:6,8 (женщины: мужчины), во 2-й группе – 1:7.

Исследования проводились с помощью медицинского реографа-преобразователя 4РГ-2М, который регистрировал изменение абсолютных величин активных сопротивлений в зоне герниопластики. Проводилось наложение 2-х стандартных электродов ниже и выше проекции пахового канала на расстоянии 50 мм между ними. Использовались следующие параметры: частота тока 100 ± 10 кГц, пределы измеряемых сопротивлений от 5 до 500 Ом с погрешностью $\pm 6\%$ и ценой деления шкалы – 1 Ом.

Чрескожная реография до операции и на 1-, 5-, 14-е сутки после нее выполнена 32 пациентам с лапароскопической герниопластикой и 38 грыженосителям, оперированным открытой методикой. Регистрировалась амплитуда реограммы (h) в мм.

Статистическая обработка параметров проводилась параметрическим критерием – Т-критерий Стьюдента. Характер распределения (нормальность) оценивался методом Колмогорова–Смирнова с уровнем значимости, меньшим и равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

На основании данных реометрии была выявлена количественная зависимость состояния микроциркуляции в раннем послеоперационном периоде от вида применяемой герниопластики. Результаты измерений, представленных в таблице и рис. 3.

Таблица

Величина h реограммы (мм) до и после операции у пациентов, которым проводились ТАРР или герниопластика по Лихтенштейну

Группы больных	Сроки исследований			
	до операции	на 1-е сутки после операции (различие $p < 0,05$)	на 5-е сутки после операции	на 14-е сутки после операции
Величина h реограммы при открытом грыжесечении (n = 38), мм	14,08 \pm 0,45	10,97 \pm 0,33	12,84 \pm 0,35	13,89 \pm 0,44
Величина h реограммы при лапароскопической герниопластике (n = 32), мм	14,16 \pm 0,53	12,91 \pm 0,39	13,72 \pm 0,51	14,13 \pm 0,51

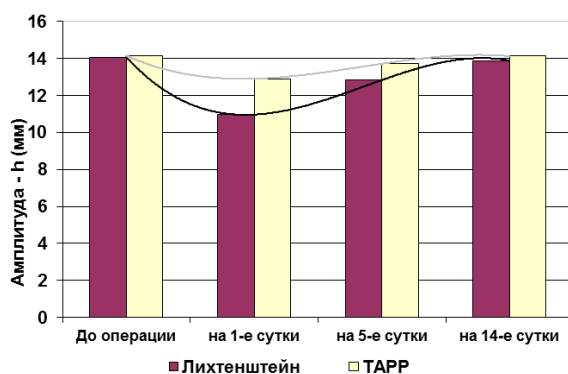


Рис. 3. Величина h реограммы (мм) до и после операции у пациентов с герниопластикой

Дооперационные значения амплитуды реографии были однородны. На первые сутки после операции показатель амплитуды реограммы при ТАРР, равный $12,91 \pm 0,39$ мм, был меньше дооперационного значения – $14,16 \pm 0,53$ мм с достоверностью ($p < 0,001$), что наблюдалось и после операции по Лихтенштейну, когда амплитуда также уменьшилась с $14,08 \pm 0,45$ до $10,97 \pm 0,33$ мм с достоверностью ($p < 0,001$). Однако в первые сутки после операции показатель амплитуды реограммы при ТАРР, равный $12,91 \pm 0,39$ мм, достоверно ($p < 0,05$) превышал значение $10,97 \pm 0,33$ при пластике по Лихтенштейну, что свидетельствует о лучшем сохранении микроциркуляции в тканях после лапароско-

пического вмешательства, способствующем заживлению и снижению воспалительных явлений в ране, уменьшению болевых ощущений.

На 5-е сутки после операции отмечается положительная динамика в обоих случаях, причем в случае ТАРР, в отличие от открытой методики, показатель реографии ($13,72 \pm 0,51$) приблизился к дооперационному значению $14,16 \pm 0,53$, и достоверных различий нет.

На 14-е сутки в обеих группах определяется восстановление микроциркуляторных свойств тканей до начальных значений ($p > 0,05$).

Заключение

Реография как безопасный и доступный метод исследования может успешно применяться для оценки состояния микроциркуля-

ции в тканях после герниопластики. Оценка пульсового кровенаполнения микроциркуляторного русла определяет способность тканей к заживлению и наличию воспалительных явлений в области операционного доступа. В этом случае мы сравнили данные реометрии при двух методиках лечения паховой грыжи – открытый метод по Лихтенштейну с пластиковой сетчатый имплантом и лапароскопический метод ТАРР. Исследование показало, что нарушение микроциркуляции в тканях в области операции минимальное при методе ТАРР и возврат показателей реометрии к начальным цифрам идет значительно быстрее, чем при открытой пластике. Методика позволяет оценить эффективность пластики грыжевого дефекта для более ранней реабилитации пациентов после грыжесечения.

Сведения об авторах статьи:

Юсупов Ильдар Наилевич – аспирант кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: ildar_yus@mail.ru.

Корнилаев Павел Григорьевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Шавалеев Равиль Рашитович – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450059, г. Уфа, ул. Шафиева, 2.

Сафонов Антон Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО БГМУ Минздрава России, заведующий отделением онкологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г.Куватова. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-Mail: antoniosaf88@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плечев, В.В. Реометрия как метод определения ишемизации апоневроза при герниопластике / В.В. Плечев, П.Г. Корнилаев // Физико-химические методы исследования в медицине: Тез. докл. к 1 респ. научн.- теор. конф. – Уфа, Изд-во: Башкортостан. – 1985. – С.74-75.
2. Костин, А.Е. Объективный метод определения жизнеспособности кишки / А.Е. Костин // Клиническая хирургия. – 1985. – №2. – С.27-28.
3. Васильева, Р.М. Реография – неинвазивный метод исследования кровообращения у детей и взрослых: успехи и перспективы / Р.М. Васильева // Физиология человека. – М., 2017. – №2. – С. 127-138. URL: <https://rucont.ru/efd/591468> (дата обращения: 14.02.2022).
4. Ревенко С.В. Гармонические перспективы реографии /С.В. Ревенко// Нервно-мышечные болезни. – 2012. – №4. – С. 8-18. URL: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2012-0-4-8-18> (дата обращения 14.02.2022).

REFERENCES

1. Plechev, V.V. Reometriya kak metod opredeleniya ishemizatsii aponevroza pri gernioplastike (Rheometry as a method for determining the ischemia of aponeurosis in hernioplasty). / V.V. Plechev, P.G. Kornilaev // Fiziko-khimicheskie metody issledovaniya v meditsine: Tez. Dokl. K 1 resp. nauchn.- teor. konf. – Ufa, 1985. – pp.74-75. (In Russ)
2. Kostin, A.E. Ob'ektivnyi metod opredeleniya zhiznesposobnosti kishki (An objective method for determining the viability of the intestine). / A.E. Kostin // Klin. Khirurgiya. – 1985. - №2. - pp.27-28. (In Russ)
3. Vasil'eva, R.M. Reografiya – neinvasivnyi metod issledovaniya krovoobrashcheniya u detei i vzroslykh: uspekhi i perspektivy (Rheography - a noninvasive method of studying blood circulation in children and adults: successes and prospects). / R.M. Vasil'eva // FGBNU "Institut vozrastnoi fiziologii RAO", Moskva, 2017. - Vol. 43. - №2. - pp. 125-136. (In Russ)
4. Revenko S.V. Rheography: Harmonic perspectives. Neuromuscular Diseases. 2012;(4):8-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2012-0-4-8-18>

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

УДК 616.9 [614.2]

© Коллектив авторов, 2021

В.Н. Павлов, В.В. Викторов, С.Г. Ахмерова, А.Г. Имельбаева,
А.М. Мухаметзянов, Б.А. Бакиров, А.Г. Какаулин, И.И. Лutfарахманов, А.В. Тюрин
**МОБИЛЬНЫЕ ВЫЕЗДНЫЕ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЕ БРИГАДЫ:
ИХ СТАНОВЛЕНИЕ И РАЗВИТИЕ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**

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

Цель. Проанализирован опыт оказания организационно-консультативной помощи и восполнения кадрового дефицита в регионах Российской Федерации и странах Ближнего зарубежья силами мобильных выездных мультидисциплинарных бригад, сформированных из специалистов ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России г. Уфы.

Материал и методы. Применен описательный метод исследования. Ретроспективно изучено становление нормативной правовой базы относительно мобильных выездных мультидисциплинарных бригад Республики Башкортостан усилиями ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Результаты и обсуждение. В 2020-2021 гг. на базе Клиники БГМУ неоднократно был развернут инфекционный госпиталь (далее – ковид-госпиталь) для пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию и подтвержденным диагнозом. Сотрудники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России выезжали в ковид-госпитали Республики Башкортостан, регионов Российской Федерации и стран Ближнего зарубежья. В каждом регионе проводился анализ эпидемиологической ситуации, отслеживались имеющиеся преимущества и недостатки оказания медицинской помощи. В странах Ближнего зарубежья на основе имеющихся рекомендаций Минздрава России были сформированы порядки организации работы инфекционных госпиталей в соответствии с коечным фондом, предложены изменения в клинических протоколах по лечению новой коронавирусной инфекции. В субъектах Российской Федерации разработаны и внедрены мероприятия по снижению рисков заражения новой коронавирусной инфекцией в медицинских организациях среди сотрудников в отделениях неинфекционного профиля, предложения по предотвращению профессионального выгорания у сотрудников, работающих в ковид-госпиталях. Во всех регионах было рекомендовано в средствах массовой информации усилить пропаганду проведения противозидемических мероприятий, соблюдения населением мер индивидуальной защиты.

Заключение. Выездные бригады являются примером гибкой кооперации медицинских и научных кадров по оказанию организационно-консультативной помощи и восполнению кадрового дефицита в регионах со сложной эпидемиологической ситуацией по распространению новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: мобильные выездные мультидисциплинарные бригады, новая коронавирусная инфекция COVID-19.

V.N. Pavlov, V.V. Viktorov, S.G. Akhmerova, A.G. Imelbaeva,
A.M. Mukhametzyanov, B.A. Bakirov, A.G. Kakaulin, I.I. Lutfarakhmanov, A.V. Tyurin
**MOBILE FIELD MULTIDISCIPLINARY TEAMS:
FORMATION AND DEVELOPMENT DURING THE PANDEMIC
OF THE NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**

Purpose. The paper analyzes the experience of providing organizational and advisory assistance and filling the staffing gap in the regions of the Russian Federation and neighboring countries by the forces of mobile field multidisciplinary teams, which were formed of specialists from the BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa.

Material and methods. A descriptive research method was applied. The formation of the regulatory legal framework for mobile field multidisciplinary teams of the Republic of Bashkortostan was retrospectively studied by the efforts of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education of the Belarusian State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

Results and discussion. In the period 2020-2021 on the basis of the BSMU Clinic, an infectious diseases hospital for patients with suspected coronavirus infection and a confirmed diagnosis (hereinafter referred to as the covid hospital) was repeatedly deployed. Employees of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia traveled to the covid hospital of the Republic of Bashkortostan, to the regions of the Russian Federation and neighboring countries. In each region, an analysis of the epidemiological situation was carried out, the existing advantages and disadvantages of providing medical care were monitored. In the CIS countries, on the basis of the existing recommendations of the Russian Ministry of Health, the procedures for organizing the work of infectious diseases hospitals in accordance with the number of beds were formed, and changes were proposed to clinical protocols for the treatment of a new coronavirus infection. In the constituent entities of the Russian Federation, measures have been developed and implemented to reduce the risks of contracting a new coronavirus infection in medical organizations, among employees in non-infectious departments, and proposals to prevent professional burnout among employees working in covid hospitals. In all regions, it was recommended to strengthen the propaganda of anti-epidemic measures in the media, and the observance of individual protection measures by the population.

Conclusion. Mobile teams are an example of flexible cooperation of medical and scientific personnel to provide organizational and advisory assistance and fill the personnel shortage in regions with a difficult epidemiological situation for the spread of a new coronavirus infection.

Key words: Mobile field multidisciplinary teams, new coronavirus infection COVID-19.

Повсеместное распространение новой обострило многие проблемы российского
коронавирусной инфекции COVID-19 (далее – здравоохранения, в частности, планомерное
новая коронавирусная инфекция) выявило и сокращение стационаров для инфекционных

больных, уменьшение подготовки врачей-инфекционистов и врачей-эпидемиологов, снижение внимания к производственной гигиене, отток и диспропорция кадров в здравоохранении. Перечисленные проблемы стали существенным фактором в повышении нагрузки на региональные системы здравоохранения [1,14].

Перепрофилирование коек и открытие новых стационаров для больных с новой коронавирусной инфекцией позволило в кратчайшие сроки решить проблему госпитализации пациентов. Привлечение кадров для работы в подобных отделениях и госпиталях оказалось более сложной задачей [6].

Кроме того, несмотря на неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию, связанную с новой коронавирусной инфекцией, во всех медицинских организациях пациентам с другими заболеваниями необходимо продолжать оказывать медицинскую помощь в полном объеме, проводить профилактические осмотры, диспансеризацию, что связано с постоянным использованием медицинским персоналом средства индивидуальной защиты (далее – СИЗ) и адаптацией к проведению врачебных и сестринских манипуляций при ношении СИЗ [8,10].

В настоящее время речь идет не только о создании материальных стимулов для привлечения медицинского работника к работе в опасных условиях, но и о повышении его престижа [11,13,14].

Цель работы – изучить опыт оказания организационно-консультативной помощи и восполнения кадрового дефицита силами мобильных выездных мультидисциплинарных бригад в регионах Российской Федерации и странах Ближнего зарубежья с высоким уровнем распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 (на примере Башкирского государственного медицинского университета).

Материал и методы

В работе применен описательный метод исследования. Ретроспективно изучено становление нормативной правовой базы в отношении мобильных выездных мультидисциплинарных бригад. Проанализирован опыт оказания в 2020–2021 гг. организационно-консультативной помощи и восполнение кадрового дефицита на отдельных территориях силами специалистов Башкирского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение

Создание специализированных выездных бригад стало основным управленческим решением Министерства здравоохранения Россий-

ской Федерации (далее – Минздрав России) по оказанию организационно-консультативной помощи с восполнением кадрового дефицита на отдельных территориях [12].

В регионы со сложной эпидемиологической ситуацией Минздрав России направлял специализированные выездные бригады, сформированные из специалистов ведущих федеральных центров, федеральных клиник и медицинских вузов.

Первоначально деятельность специализированных выездных бригад регламентировалась локальными нормативными актами Минздрава России, образовательных, научных и медицинских организаций, формирующих данные бригады, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации и стран Ближнего зарубежья, принимающих специализированные выездные бригады.

Практика показала действенность направления в субъекты Российской Федерации со сложной эпидемиологической ситуацией специализированных выездных бригад как в плане организационно-методической поддержки, так и в плане консультативной и лечебной помощи.

Учитывая данный аспект, Правительство Российской Федерации приняло решение о выделении из резервного фонда бюджетных ассигнований на создание и обеспечение деятельности мобильных выездных мультидисциплинарных бригад, направляемых в регионы для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией [9].

В Постановлении Правительства Российской Федерации специализированные выездные бригады переименованы в мобильные выездные мультидисциплинарные бригады. Указано, что такие бригады будут создаваться в медицинских институтах и клиниках, в которых есть серьезная научная школа и обширная практика.

Приказом Минздрава России закреплена правовая статус мобильных выездных мультидисциплинарных бригад [4]. В частности, определено, что «Мобильные выездные мультидисциплинарные бригады (далее – выездные бригады) создаются в целях осуществления организационно-методической поддержки субъектов Российской Федерации по организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекционным заболеванием, вызванным коронавирусом штамма COVID-19».

В Правилах организации оказания медицинской помощи мобильными выездными мультидисциплинарными бригадами отмечено, что задачами выездных бригад является:

- оказание медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в субъектах Российской Федерации и за ее пределами;

- оказание организационно-методической помощи сотрудникам профильных отделений медицинских организаций, перепрофилированных для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией;

- разбор сложных случаев дифференциальной диагностики и лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией;

- предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции в субъектах Российской Федерации;

- осуществление профессионального сопровождения организации медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией;

- осуществление профессионального сопровождения мероприятий, направленных на предотвращение распространения новой коронавирусной инфекции.

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России одним из первых среди медицинских вузов включился в организационно-методическую работу по поддержке субъектов Российской Федерации и стран Ближнего зарубежья, в которых наблюдалась сложная эпидемиологическая ситуация. Были изданы соответствующие нормативные документы, в частности, в БГМУ было разработано положение о специализированных выездных бригадах [2,3].

В 2020-2021 гг. на базе Клиники БГМУ неоднократно был развернут инфекционный госпиталь (далее – ковид-госпиталь) для пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию и подтвержденным диагнозом [5].

Сотрудники БГМУ выезжали в ковид-госпиталь Республики Башкортостан (например, в ковид-госпитале на базе ГБУЗ РБ № 2 г. Стерлитамак), медицинские организации, организации социального обслуживания населения, на базе которых выделялись зоны для больных новой коронавирусной инфекцией (например, в Учалинском психоневрологическом интернате, в Ишимбайском психоневрологическом интернате).

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России с начала пандемии организовал обучение специалистов для работы в ковид-госпиталях. Только в 2020 году на безвозмездной основе обучено 15237 специалистов из 83 регионов Российской Федерации [7].

В течение 2020 года сотрудники БГМУ осуществили выезды в Республику Кыргызстан, Республику Абхазия, Карачаево-

Черкесскую Республику, Амурскую область, во Владимирскую область, в Камчатский край. В 2021 году – в Республику Узбекистан, Республику Бурятия, Удмуртскую Республику, Республику Дагестан, Чеченскую Республику, в области: Курганскую, Оренбургскую, Псковскую, Тамбовскую, Иркутскую.

В некоторые регионы было сделано по несколько выездов: в Республику Абхазия, Амурскую и Курганскую области.

В состав выездных бригад включены опытные врачи (анестезиологи-реаниматологи, инфекционисты, пульмонологи, терапевты, эпидемиологи), которые имеют большой опыт в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией, владеют передовыми методиками диагностики, лечения и профилактики вирусных инфекций. К работе привлекаются врачи-стажеры из числа ординаторов БГМУ, которые имеют опыт работы в ковид-госпиталях.

Во всех регионах при достаточном количестве коек, удовлетворительном материально-техническом оснащении, обеспечении диагностическими и лекарственными препаратами, СИЗ и прочим основной проблемой стал дефицит медицинских кадров. Из общих недостатков также отмечено технически не правильное использование СИЗов медицинским персоналом амбулаторно-поликлинических медицинских организаций. Выявлено увеличение продолжительности сроков выполнения и получения результатов анализов на COVID-19 (от 2 до 7 дней), что задерживало постановку диагноза, госпитализацию больных и введение санитарно-ограничительных мероприятий.

В каждом регионе сотрудниками выездных бригад проводился анализ эпидемиологической ситуации, отслеживались преимущества и недостатки оказания медицинской помощи.

Например, в Республике Кыргызстан сотрудники выездной бригады приняли участие в организации деятельности 12-эталонных госпиталей – центров компетенции для лечения больных новой коронавирусной инфекцией. Согласно имеющимся рекомендациям Минздрава России были сформированы порядки организации работы инфекционных госпиталей в соответствии с коечным фондом. Налажен ежедневный мониторинг больных, получающих лечение в стационарных условиях. Принято участие в организации стационаров на дому для лечения пациентов с легкой формой новой коронавирусной инфекции. Предложен поэтапный перевод пациентов из днев-

ных и ночных стационаров в круглосуточные инфекционные стационары с последующим закрытием дневных и ночных стационаров. Внесены изменения в клинические протоколы по лечению новой коронавирусной инфекции.

За время работы проведена респираторная поддержка 43 пациентам, проконсультировано 1675 пациентов, выписано из стационаров 404 пациента.

В Карачаево-Черкесской Республике во избежание профессионального выгорания у медицинского персонала был рекомендован переход на вахтовый метод работы в ковид-госпиталях. Сотрудниками выездной бригады разработаны и внедрены мероприятия по снижению рисков заражения новой коронавирусной инфекцией в медицинских организациях среди сотрудников в отделениях неинфекционного профиля. Врачи выездной бригады были кураторами отделений, совместно с местными врачами определяли тактику ведения пациентов. Оказано большое внимание соблюдению методических рекомендаций врачами на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Сотрудники выездной бригады принимали участие в создании и обеспечении работы круглосуточного логистического центра, через который пациенты направляются в ковид-госпитали и осуществляется контроль за соблюдением маршрутизации пациентов.

В Республике Абхазия распространению новой коронавирусной инфекции способствовали: низкая медицинская активность населения, местные национальные традиционные мероприятия с массовым скоплением гостей, позднее обращение за медицинской помощью и неадекватное лечение на амбулаторном этапе, неоптимальная схема маршрутизации пациентов. Все это привело к поздней диагностике заболевания, поздней госпитализации, переходу легких форм заболевания в средне-тяжелое и тяжелое течение, развитию осложнений. На основе рекомендаций Минздрава России были скорректированы схемы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, деятельности ковид-госпиталей и маршрутизации больных.

В Амурской области потребовалось организовать оказание медицинской помощи сотрудникам стройплощадки Амурского газоперерабатывающего завода, в основном работающим вахтовым методом по 3-4 месяца. Также медицинская помощь потребовалась сотрудникам космодрома «Восточный» и населению, проживающему на базах завода, космодрома и г. Свободный.

Во Владимирской области выездная бригада столкнулась с существенной нехваткой медицинского персонала. Нагрузки были выше нормативных в 2-3 раза. В связи с этим сотрудники выездной бригады в новогодние праздники помогали специалистам Владимирской области в обеспечении круглосуточных дежурств и курации пациентов в выходные дни.

Во всех регионах было рекомендовано в средствах массовой информации усилить пропаганду противоэпидемических мероприятий и соблюдения населением мер индивидуальной защиты.

Заключение

Работа выездных бригад получила высокую оценку со стороны руководства указанных субъектов Российской Федерации. В частности, в отзывах указывалось на стабилизацию показателей заболеваемости, снижение летальности, сокращение сроков госпитализации пациентов, ослабление режимно-ограничительных мероприятий.

Выездные бригады стали примером эффективных управленческих решений, гибкой кооперации медицинских и научных кадров по оказанию организационно-консультативной помощи и восполнению кадрового дефицита в регионах со сложной эпидемиологической ситуацией по новой коронавирусной инфекции.

Медицинские технологии наряду с ограничительными мероприятиями и дополнительными мерами по снижению рисков завоза и распространения инфекции сыграли ведущую роль в комплексном подходе в стратегии противодействия массовому заражению населения новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Сведения об авторах статьи:

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., член-корр. РАН, профессор, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pavlov@bashgmu.ru. ORCID: 0000-0003-2125-4897.

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: prorector_lr@bashgmu.ru. ORCID: 0000-0001-5260-2319.

Ахмерова Светлана Герценовна – д.м.н., 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. ORCID: 0000-0002-7161-3977.

Имельбаева Альбина Гайнулловна – к.м.н., заместитель директора Института дополнительного профессионального образования, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albina220588@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0558-1364.

Мухаметзянов Азат Мунирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Mukhametzyanov AM@doctorr.ru. ORCID: 0000-0002-1175-4065.

Бакиров Булат Ахатович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail bakirovb@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3297-1608.

Какаулин Андрей Германович – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail germanich@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1564-3909.

Лутфаракханов Ильдар Ильдусович – д.м.н., заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail lutfarakhmanov@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7161-3977.

Тюрин Антон Викторович – к.м.н., заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail anton.bgmu@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5829-5054.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации/ Н.И. Брико, И.Н. Каграманян, В.В. Никифоров [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – №19 (2). – С. 4-12. DOI: 10.31631/2073-3046-2020-20-2-4-12.
2. Организация подготовки специалистов для работы в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19/ В.В. Викторова, С.Г. Ахмерова, Э.М. Назарова, Г.Я. Хисматуллина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т.15, №3 (87). – С. 40-44.
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. DOI 10.24411/2312-2935-2020-10043.
4. 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 новой коронавирусной инфекцией COVID-19».
5. Приказ Минздрава России от 16.03.2020 № 171 «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» URL: <http://docs.cntd.ru/document/564478300> (дата обращения 16.02.2021).
6. Приказ Министерства здравоохранения Республики Башкортостан от 11 апреля 2020 г. № 310-А «О перепрофилировании медицинских организаций в госпитальные базы г. Уфы» (с изм. от 13.04.2020г. № 318-А).
7. Приказ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 552-а от 23.12.2020г. «О выездных мобильных мультидисциплинарных бригадах».
8. Приказ Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 79-п от 19.06.2020 г. «О командировании специализированных выездных бригад ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России».
9. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 13 ноября 2020 г. № 2963-р «О выделении из резервного фонда Правительства Российской Федерации в 2020 году Минздраву России бюджетных ассигнований на предоставление субсидий на иные цели подведомственным федеральным государственным учреждениям на организационно-методическое обеспечение мероприятий по профилактике и борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции (COVID-19), создание и обеспечение функционирования мобильных выездных мультидисциплинарных бригад в целях оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в субъектах РФ». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011180011> (дата обращения: 16.12.2021).
10. Соколов, Д. COVID-19 и мобилизация медицины на постсоветском пространстве // Пути к миру и безопасности. – 2020. – №2(59). – С. 96-119. DOI: 10.20542/2307-1494-2020-2-96-119.
11. Спасенников, Б.А. Пандемия COVID-19: некоторые уроки // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2020. – №4. – С. 52-57. DOI: 10.25742/NRIPH.2020.04.007.
12. Стародубов, В.И. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в Российском здравоохранении. Аналитический доклад. Версия 1.0 (по состоянию 26.04.2020) / В.И. Стародубов, Ф.Н. Кадыров, О.В. Обухова [и др.] // Менеджер здравоохранения. – 2020. – №4. – С. 58-71.
13. Тимербулатов, В.М. Хирургия в процессе и после пандемии COVID-19/ В.М. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов, В.В. Плечев [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. –2020. – Т. 15, №3(87). – С.17-21.
14. Холмогорова, А.Б. Профессиональное выгорание и его факторы у медицинских работников, участвующих в оказании помощи больным COVID-19 на разных этапах пандемии / А.Б. Холмогорова, С.С. Петриков, А.Ю. Суроегина [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2020. – №9(3). – С. 321-337. URL:<https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337> (дата обращения 10.12.2021)

REFERENCES

1. Briko N.I., Kagramanyan I.N., Nikiforov V.V., [et al.] COVID-19 pandemic. Measures to combat its spread in the Russian Federation // Epidemiology and Vaccinoprophylaxis. 2020. N.19 (2). P. 4-12. DOI: 10.31631 / 2073-3046-2020-20-2-4-12. (In Russ.)
2. Viktorov V.V., Akhmerova S.G., Nazarova E.M., Khismatullina G.Ya. Organization of training of specialists for work in the conditions of the spread of the new coronavirus infection COVID-19 // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020. Vol. 15, N. 3(87). P.40-44. (In Russ.)
3. Perkhov V.I., Gridnev O.V. Lessons from the COVID-19 pandemic for public health policy // Modern problems of health care and medical statistics. 2020. N.2. P.206-221. DOI 10.24411 / 2312-2935-2020-10043. (In Russ.)
4. 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 N. 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.)
5. Order of the Ministry of Health of Russia dated March 16, 2020, N. 171 «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)» URL: <http://docs.cntd.ru/document/564478300>. The link is active on 16.02.2021. (In Russ.)
6. Order of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan dated April 11, 2020 No. 310-A «On the conversion of medical organizations into hospital bases in Ufa» (as amended from April 13, 2020 No. 318-A). (In Russ.)
7. Order of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 552-a dated 23.12.2020 «On mobile multidisciplinary mobile teams». (In Russ.)
8. Order of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation N. 79-p of 19.06.2020. «On the secondment of specialized field teams of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia». (In Russ.)

9. Order of the Government of the Russian Federation of November 13, 2020 N. 2963-r «On the allocation of budgetary allocations from the reserve fund of the Government of the Russian Federation in 2020 to the Ministry of Health of Russia for the provision of subsidies for other purposes to subordinate federal state institutions for organizational and methodological support of preventive measures and the fight against the spread of a new coronavirus infection (COVID-19), the creation and maintenance of mobile multidisciplinary teams in order to provide medical care to patients with a new coronavirus infection (COVID-19) in the constituent entities of the Russian Federation». Available at: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/000120201180011>. The link is active on 16.02.2021. (In Russ.)
10. Sokolov D. COVID-19 and the mobilization of medicine in the post-Soviet space // Pathways to Peace and Security. 2020. N.2(59). P. 96-119. DOI: 10.20542 / 2307-1494-2020-2-96-119. (In Russ.)
11. Spasennikov B.A. Pandemic COVID-19: some lessons // Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko. 2020. N.4. P. 52-57. DOI: 10.25742 / NRIPH.2020.04.007. (In Russ.)
12. Starodubov VI, Kadyrov FN, Obukhova OV, [et al.] The impact of the coronavirus COVID-19 on the situation in Russian healthcare. Analytical report. Version 1.0 (as of 04/26/2020) // Health Manager. 2020. N.4. P. 58-71. (In Russ.)
13. Timerbulatov VM, Timerbulatov MV, Plechev VV, [et al.] Surgery during and after the COVID-19 pandemic // Medical Bulletin of Bashkortostan. 2020. Volume 15, N.3(87). P.17-21. (In Russ.)
14. Kholmogorova AB, Petrikov SS, Suroegina A.Yu., [et al.] Occupational burnout and its factors in medical workers involved in providing care to patients with COVID-19 at different stages of the pandemic // Zh. N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. 2020. N.9(3). P.321-337. URL: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-3-321-337>. (In Russ.)

УДК 616.24-002.17
© Коллектив авторов, 2021

М.М. Хафизов^{1,2}, Д.Э. Байков², А.Ф. Иткулов¹, Г.В. Байкова², Р.Р. Якупова²
**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ РАННЕЙ
ДИАГНОСТИКЕ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2 (ОПЫТ
РАБОТЫ АМБУЛАТОРНОГО ЦЕНТРА КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В
КЛИНИКЕ БАШКИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА Г. УФЫ ЗА ПЕРИОД С 01.10.2020 ПО 01.12.2020 Г.)**

¹Клиника ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: оценить рентгенологические особенности пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, частоту визуализации наиболее патогномичных компьютерно-томографических паттернов за период с 01.10.2020 по 01.12.2020 г., основываясь на данных компьютерной томографии с учетом пола и возраста обследуемых пациентов и давности заболевания.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ компьютерных томограмм высокого разрешения 310 пациентов с подтвержденными результатами полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2, прошедших исследование в амбулаторном центре компьютерной томографии Клиники Башкирского государственного медицинского университета. Компьютерная томография выполнялась с использованием 16-срезового компьютерного томографа GE Discovery NM/CT 670. Параметры сканирования органов грудной клетки: напряжение на трубке – 120 кВ, ток в трубке – 200 мА, шаг – 1,25 мм. Исследования выполнялись в положении пациента лежа на спине с запрокинутыми кверху руками. На полученных изображениях оценивались характер и распространенность поражения легких в зависимости от пола и возраста пациентов и давности заболевания.

Результаты и обсуждение. Доминирующими КТ-паттернами при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, являются изменения по типу «матового стекла» и легочная консолидация. Зоны «матового стекла» присутствовали у 97-100% пациентов вне зависимости от давности заболевания. Легочная консолидация на ранних стадиях встречается реже и в 9-33% случаев появляется по мере прогрессирования заболевания, приобретая более обширный и диффузный характер на более поздних стадиях. Двусторонний характер поражения наблюдался в 57-100% случаев. У 43-86% исследуемых пациентов патологические изменения имели мультилобарный характер, при этом субплевральную локализацию наблюдали у 27-45% пациентов. Плевральный выпот и утолщение плевральных листков обнаруживали редко – у 3-11% пациентов с COVID-19. Распространенность таких КТ-паттернов, как эффект «обратного гало» и утолщение междолькового интерстиция по типу «бульжонной мостовой», у пациентов с COVID-19 колеблется от 0 до 14%.

Заключение. Качественная оценка результатов проведенной компьютерной томографии играет значимую роль в раннем предупреждении развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, позволяет оценить тяжесть заболевания, а также в комплексе с другими клиническими методами диагностики позволяет своевременно выявить отрицательную динамику, развитие осложнений в виде тромбозов. Компьютерная томография позволяет оценить эффект от проводимой терапии и является методом наблюдения за пациентом после лечения.

Ключевые слова: компьютерная томография; коронавирусная инфекция; пневмония, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2.

M.M. Khafizov, D.E. Baikov, A.F. Itkulov, G.V. Baikova, R.R. Yakupova
**POSSIBILITIES OF COMPUTER TOMOGRAPHY IN EARLY DIAGNOSIS
OF PNEUMONIA CAUSED BY THE SARS-COV-2 VIRUS (EXPERIENCE
OF THE AMBULATORY CENTER OF COMPUTER TOMOGRAPHY
IN THE CLINIC OF THE BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY
IN UFA FOR THE PERIOD FROM 01.10.2020 TO 01.12.2020)**

Purpose: to assess the radiological features of pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus, in particular the frequency of visualization of the most pathohomonic computed tomography (CT) patterns, for the period from 01.10.2020 to 01.12.2020, based on CT data taking into account patients gender, age and duration of the disease.

Material and methods. Analysis of high-resolution computed tomograms of 310 patients with positive polymerase chain reaction (PCR) results confirming the presence of the new coronavirus SARS-CoV-2, who underwent a study at the outpatient computed tomography center of the Clinic of the Bashkir State Medical University, was carried out. Computed tomography was performed using a GE Discovery NM / CT 670 16-slice CT scanner. Chest scan parameters: tube voltage 120 kV, tube current 200 mA, step 1.25 mm. The studies were carried out with the patient lying on his back with his arms thrown back behind his head. As a result, on the images obtained, the nature and prevalence of lung lesions were assessed depending on the patients age, gender, age and duration of the disease.

Results and discussion. The dominant CT patterns in SARS-CoV-2 pneumonia are ground-glass changes and pulmonary consolidation. Frosted glass zones were present in 97-100% of patients, regardless of the duration of the disease. Pulmonary consolidation in the early stages is less common and appears as the disease progresses in 9-33% of cases, becoming more extensive and diffuse in later stages. The bilateral nature of the lesion is observed in 57-100% of cases. In 43-86% of the studied patients, pathological changes had a multilobar character, while subpleural localization was observed in 27-45%. Pleural effusion, a thickened pleural layer, is uncommon and has been reported in 3-11% of COVID-19 patients. The prevalence of CT patterns such as the inverse halo effect and cobblestone thickening of the interlobular interstitium in patients with COVID-19 ranges from 0 to 14%.

Conclusions. A qualitative assessment of the results of the performed computed tomography is of great importance for the early prevention of the development of viral pneumonia caused by SARS-CoV-2, it allows us to assess the severity of the disease, in combination with other clinical diagnostic methods, it allows us to timely identify negative dynamics, the development of complications in the form of thromboembolism. Computed tomography allows you to assess the effect of the therapy and is a method of follow-up after treatment.

Key words: computed tomography, coronavirus infection, pneumonia caused by the SARS-CoV-2.

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) – инфекционное заболевание, вызываемое коронавирусом SARS-CoV-2. Первые случаи заболевания людей COVID-19 были впервые зарегистрированы в г. Ухане (Китай) в декабре 2019 года. Инфекция быстро распространилась по всему миру и 12 марта 2020 года Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемией. 13 июня 2020 года во всем мире было зарегистрировано почти 8 млн подтвержденных случаев заболевания и более 425 тыс. подтвержденных смертей от COVID-19. В настоящее время проводится множество клинических испытаний, оценивающих потенциальные методы диагностики и лечения, предпринимаются значительные усилия по разработке вакцин [1]. На сегодняшний день пандемия COVID-19 остается актуальной проблемой, с которой столкнулось мировое медицинское сообщество.

Клинические проявления заболевания у пациентов с COVID-19 схожи с симптомами гриппа – повышение температуры тела, кашель, боль в горле, одышка [2]. Но от обычных респираторных вирусных инфекций SARS-CoV-2 отличается быстрым развитием болезни и более пневмофилен, поэтому инфекция может легко вызвать пневмонию [1,3]. Инфекция COVID-19 характеризуется серьезными патологиями. Помимо пневмонии может стать причиной возникновения некротизирующей энцефалопатии, системной и легочной тромбоэмболий, системной воспалительной реакции, сепсиса, поражения желудочно-кишечного тракта и кожи, гипоксемии, а у пациентов с тяжелым течением заболевания в некоторых случаях возникают острый респираторный дистресс-синдром и тяжелая дыхательная недостаточность [1,4,5].

Гистопатологические исследования у пациентов выявили воспалительные изменения в легких, характеризующиеся альвеолярным отеком, реактивной гиперплазией альвеолярного эпителия, выраженным белковым

экссудатом, сосудистым застоем, а также накоплением фибринового материала, многоядерными гигантскими клетками и фибробластической пролиферацией. Лабораторные результаты у инфицированных пациентов характеризуются лимфопенией, повышением С-реактивного белка и увеличением скорости оседания эритроцитов [6].

Основным методом обнаружения вируса SARS-CoV-2 является анализ мазка из ротоглотки с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [7]. Однако Г.Г. Кармазановским с соавт. (2020г) была показана существенная значимость компьютерно-томографической (КТ) диагностики у пациентов с еще негативным тестом ПЦР и его высокая чувствительность – до 98% [8]. Результаты визуализации грудной клетки пациентов с COVID-19 опубликованные в январе 2020 года показывали преимущественно двустороннее поражение легких по типу «матового стекла» у большинства госпитализированных пациентов [9]. Проведение рентгенографии грудной клетки пациентов с COVID-19 в клинической практике обычно не рекомендуется, поскольку она не может обнаружить COVID-19 на ранней стадии [10,11]. Наконец, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/КТ 18F-фтордезоксиглюкозы (ФДГ) не может быть рутинно использована в экстренных условиях и, как правило, не рекомендуется при инфекционных заболеваниях, но может быть полезна для дифференциальной диагностики [12]. Поскольку наиболее тяжелые случаи заболевания связаны с развитием пневмонии и респираторного дистресс-синдрома, компьютерная томография позволяет своевременно выявить патологические изменения в легких на ранней стадии, оценить прогрессирование заболевания и формирование ответной реакции организма пациента на проводимое лечение [13]. Определенные рентгенологические паттерны при КТ характерны не только для вирусной пневмо-

нии, но и для целого ряда других патологических состояний, что в свою очередь создает проблему для дифференциальной диагностики вирусных пневмоний по КТ от других заболеваний не воспалительной этиологии.

Многие проведенные исследования показали, что прогноз патологического процесса во многом зависит от возраста больного и наличия сопутствующей патологии [4,14,15]. По результатам исследований китайских ученых большинство заболевших (87%) были в возрасте 30-79 лет, 1% – менее 9 лет, 1% – 10-19 лет и 3% – старше 80 лет [4,14]. Коэффициент летальности заболевания варьирует от 1 до 7% в зависимости от половозрастного состава населения, стратегий тестирования, диагностики, лечения, особенностей здравоохранения в конкретной стране и загруженности систем здравоохранения [14,15]. В группе пациентов до 30 лет смертность составляет около 0,2%; после 40 лет риск увеличивается в 3-4 раза с каждой дополнительной декадой, достигая примерно 8% у заболевших в возрасте 70-79 лет и 15-20% после 80 лет [4,14,15].

Цель исследования – оценить рентгенологические особенности пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в частности частоту визуализации наиболее патогномичных КТ-паттернов за период с 01.10.2020 по 01.12.2020 г., основываясь на данных компьютерной томографии с учетом пола, возраста обследуемых пациентов и давности заболевания.

Материал и методы

В данной работе было проанализировано 310 серий компьютерных томограмм пациентов различных возрастных групп с наличием клинической картины, соответствующей проявлениям COVID-19. Доля пациентов мужского пола составила 39%, женского – 61%. Доля пациентов в возрасте от 18 до 35 лет составила 12%, от 36 до 44 – 19%, от 45 до 59 – 28%, от 60 до 74 – 33%, от 75 до 90 – 8%.

Компьютерная томография выполнялась с использованием 16-срезового компьютерного томографа GE Discovery NM/CT 670. Параметры сканирования органов грудной клетки (ОГК): напряжение на трубке – 120 кВ, ток в трубке – 200 мА, толщина среза – 1,25 мм. Исследования выполнялись в положении пациента лежа на спине с запрокинутыми вверх руками. В ряде случаев для дифференциальной диагностики зон «матового стекла» при вирусной пневмонии от зон гипостатического полнокровия в дорсальных отделах легких пациента после первичного сканирования проводилось повторное сканирование пациента в положении лежа на животе. На полученных

изображениях оценивали степень изменения воздушности легочных полей в зонах интереса.

Результаты и обсуждение

Доминирующими КТ-паттернами при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, являются изменения по типу «матового стекла» и легочная консолидация. Зоны «матового стекла» присутствовали у 55-100% пациентов вне зависимости от давности заболевания (I ст. репликации вируса – 3-7 суток, II ст. патологической активации системы гемостаза с диффузным тромбообразованием – около 7 суток, III ст. выздоровление/развитие осложнений – 15 суток с момента начала заболевания [17]) (рис. 1).



Рис. 1. На представленном КТ-изображении органов грудной клетки визуализируются двусторонние полисегментарные интерстициальные изменения по типу «матового стекла»

Легочная консолидация на ранних стадиях встречается реже и появляется по мере прогрессирования заболевания через 10–12 дней с момента появления клинических симптомов и зон «матового стекла» в 14-53% случаев, со временем приобретая более обширный и диффузный характер (рис. 2-3). В исследованиях, проводимых в Китае, включающих анализ КТ-томограмм 83 пациентов выявлено наличие консолидации у пациентов преимущественно с тяжелым течением заболевания. Частота консолидации была значительно выше у пожилых пациентов (> 50 лет), чем у более молодых и у пациентов с симптомами более 4 дней [16,18,19]. По результатам наших наблюдений отмечается возрастающая тенденция к формированию легочной консолидации у пациентов старших возрастных групп.



Рис. 2. На представленном КТ-изображении органов грудной клетки в левом легком визуализируются очаги консолидации с наличием воздушной бронхограммы



Рис. 3. На представленном КТ-изображении органов грудной клетки в обоих легких определяются обширные зоны пониженной пневматизации по типу «матового стекла» с участками консолидации

Двусторонний характер поражения наблюдается в 57-100% случаев. У 43-86% исследуемых пациентов патологические изменения имели мультилобарный характер, при этом субплевральная локализация наблюдалась у 27-45%. Плевральный выпот и локальное утолщение плевральных листков являются нечастым явлением – было выявлено у 0-11% пациентов с COVID-19, как правило, находящихся на поздних стадиях заболевания (рис. 4).



Рис. 4. КТ-изображение органов грудной клетки пациента с COVID-19 с двусторонним плевральным выпотом

«Обратное гало» на томограммах визуализируется в виде очага «матового стекла», окруженного полным или неполным инфильтративным кольцом. В ряде исследований со-

общается о наличии «обратного гало» у пациентов с COVID-19 с сильно варьирующейся частотой: у 5% из 219 пациентов [20]; у 1-2% из 121 пациента [6]; у 0% из 1104 пациентов [21]. Частота обнаружения «обратного гало» (рис. 5) находится в пределах 0-14%.

Распространенность такого КТ-паттерна, как утолщение междолькового интерстиция по типу «бульжной мостовой» (рис. 6) у пациентов с COVID-19, колеблется от 0 до 14%.

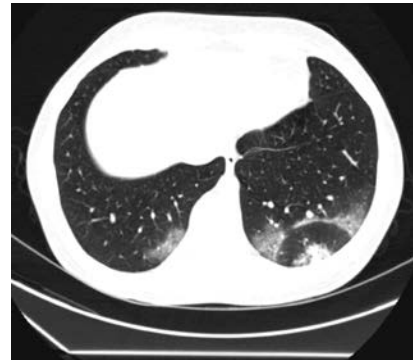


Рис. 5. КТ-изображение органов грудной клетки пациента с COVID-19 с наличием симптома «обратного гало» в нижней доле левого легкого

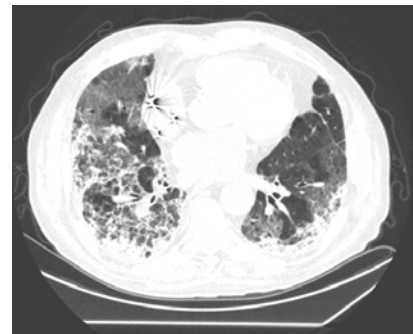


Рис. 6. На представленном КТ-изображении органов грудной клетки в обоих легких визуализируются выраженные двусторонние ретикулярные изменения по типу «бульжной мостовой»

Распределение патологических изменений в легких по полу и возрасту пациентов представлено в нижеследующей таблице.

Таблица

Распределение патологических изменений в легких по результатам компьютерных томограмм 310 пациентов с подтвержденным COVID-19 по результатам теста ПЦР

Пол	Мужчины					Женщины				
	18-34	35-44	45-59	60-74	75-90	18-34	35-44	45-59	60-74	75-90
Возраст, лет	18-34	35-44	45-59	60-74	75-90	18-34	35-44	45-59	60-74	75-90
Двустороннее поражение, %	100	91	93	95	94	73	94	93	97	57
Мультилобарное распределение, %	43	64	73	77	61	64	61	69	66	86
Субплевральное расположение, %	29	36	27	32	28	45	33	41	31	29
Консолидация, %	19	18	53	19	33	17	18	24	28	14
Интерстициальные изменения по типу «матового-го стекла», %	100	73	60	64	61	55	67	76	55	71
Линейные уплотнения, %	14	9	13	14	33	18	17	24	28	14
Ретикулярные изменения по типу «бульжной мостовой», %	0	9	7	14	6	0	6	0	3	14
Эффект «обратного гало», %	14	0	7	5	0	0	8	0	0	0
Жидкостное содержимое в плевральных полостях, %	0	0	0	0	0	9	11	3	3	0
Увеличение внутригрудных лимфатических узлов, %	0	%	5	0	0	0	6	3	0	0

Заключение

Основываясь на полученных данных, можно выделить типичные и атипичные КТ-паттерны. На ранней стадии заболевания наиболее характерными признаками являются: расширение сосудистых структур, которое, как предполагается, связано с сосудорасширяющим эффектом воспалительных цитокинов, наличие экссудата в альвеолах, а также интерстициальный отек, который на КТ-томограммах проявляется как единичные или множественные очаги «матового стекла», имеющие, как правило, двустороннюю мультилобарную локализацию. По мере прогрессирования заболевания эти очаги увеличиваются в размерах, повышают свою плотность, формируют смешанный рисунок «матового стекла», включающий в себя консолидацию с воздушной бронхограммой или без нее. Причиной этого являются экссудация в альвеолярное пространство и интерстиций легких [9]. Стадия, при которой фиброзный экссудат проникает в альвеолы, отражается на томограммах в виде широких участков консолидации с воздушной бронхограммой. Утолщение плевры, плевральный выпот, увеличенные внутригрудные лимфатические узлы можно считать атипичными проявлениями, которые

наблюдаются редко и проявляются как признаки поздней стадии или осложнения (например, из-за вторичной инфекции).

Ожидается, что прогноз будет хуже у пациентов, у которых появились эти данные в начале госпитализации или во время болезни [21]. Изменения по типу «обратного гало» наблюдались вне зависимости от срока заболевания как в первые дни после появления симптомов, так и на более поздних стадиях. На заключительной стадии происходит постепенное рассасывание консолидации и инфильтрации по типу «матового стекла» с небольшими участками остаточного фиброза. В некоторых случаях диффузное поражение по типу «матового стекла» может придать легким вид «белого легкого».

Таким образом, качественная оценка результатов проведенной компьютерной томографии играет важную роль в раннем предупреждении развития вирусной пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, позволяет оценить тяжесть заболевания в комплексе с другими клиническими методами диагностики и своевременно выявить отрицательную динамику с развитием осложнений в виде тромбоэмболии. Компьютерная томография помогает понять эффект проводимой терапии и является методом наблюдения за пациентами после лечения.

Сведения об авторах статьи:

Хафизов Мунавис Мунависович – аспирант кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: munavis.khafizov@gmail.com. Тел.: 8(347)272-41-73.

Байков Денис Энверович – д.м.н., профессор кафедры общей хирургии с курсами трансплантологии и лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: d-baikov@mail.ru.

Иткулов Артур Фиргатович – врач-радиолог, заведующий лабораторией радионуклидной диагностики Клиники Башкирского государственного медицинского университета. Адрес: 450083, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. Тел.: 8(347)223-11-29.

Байкова Галина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: d-baikov@mail.ru. Тел.: 8(347)272-41-73.

Якупова Римма Рустамовна – ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China / N. Zhu [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 8. – P. 727-733.
2. Singhal, T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19) / T. Singhal // Indian J. Pediatr. – 2020. – Vol. 87, № 4. – P. 281-286.
3. American College of Cardiology clinical bulletin COVID-19 clinical guidance for the CV care team. – March, 2020.
4. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China / W.J. Guan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, № 18. – P. 1708-1720.
5. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus / Released by National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine // Chinese Medical Journal. – 2020. – Vol. 133, № 9. – P. 1087-1095.
6. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection / A. Bernheim [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 295, № 3. – P. 200463.
7. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status / Y.R. Guo [et al.] // Mil. Med. Res. – 2020. – Vol. 7, № 1. – P. 11.
8. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе «Госпиталя COVID-19» на базе Федерального специализированного медицинского научного центра / Г.Г. Кармазановский [и др.] // Медицинская визуализация. – 2020. – Т. 24, № 2. – С. 11-36.
9. British Society of Rheumatology. Covid-19 (Coronavirus) – update for members. – March, 2020.
10. Clinical features and chest CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a single-center study in Shanghai, China / Z. Cheng [et al.] // AJR Am. J. Roentgenol. – 2020. – Vol. 215, № 1. – P. 121-126.
11. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR / Y. Fang [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. E115-E117.
12. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features / J. Wu [et al.] // Invest. Radiol. – 2020. – Vol. 55, № 5. – P. 257-261.
13. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review / Z. Ye [et al.] // Eur. Radiol. – 2020. – Vol. 30, № 8. – P. 4381-4389.
14. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu, J.M. McGoogan // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239-1242.
15. Onder, G. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy / G. Onder, G. Rezza, S. Brusaferro // JAMA. – 2020. – Vol. 323, № 18. – P. 1775-1776.

16. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia / F. Song [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 295, № 1. – P. 210-217.
17. CT imaging of one extended family cluster of corona virus disease 2019 (COVID-19) including adolescent patients and «silent infection» / R. Xu [et al.] // Quant Imaging Med. Surg. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 800-804.
18. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia / K. Li [et al.] // Invest. Radiol. – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 327-331.
19. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / M. Yuan [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 3. – P. e0230548.
20. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT / H.X. Bai [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. E46-E54.
21. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases / T. Ai [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296, № 2. – P. E32-E40.

REFERENCES

1. Zhu N. [et al.]. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. N. Engl. J. Med. 2020;382(8):727-733 (in Engl.). doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). Indian J. Pediatr. 2020;87(4):281-286 (in Engl.). doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
3. American College of Cardiology clinical bulletin COVID-19 clinical guidance for the CV care team. March, 2020 (in Engl.).
4. Guan W.J. [et al.]. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. 2020;382(18):1708-1720 (in Engl.). doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
5. Diagnosis and treatment of pneumonia caused by novel coronavirus / Released by National Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine). Chinese Medical Journal. 2020;133(9):1087-1095 (in Engl.). doi: 10.1097/CM9.0000000000000819.
6. Bernheim A. [et al.]. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. Radiology. 2020;295(3):200463 (in Engl.). doi: 10.1148/radiol.202000463.
7. Guo Y.R. [et al.]. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. Mil. Med. Res. 2020;7(1):11 (in Engl.). doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
8. Karmazanovsky G.G. [et al.]. CT diagnostics and monitoring of the course of viral pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus during the work of the «COVID-19 Hospital», based on the Federal Specialized Medical Scientific Center. Medical Visualization. 2020;24(2):11-36 (in Russ. and in Engl.). doi: 10.24835/1607-0763-2020-2-11-36.
9. British Society of Rheumatology. Covid-19 (Coronavirus) – update for members. March, 2020 (in Engl.).
10. Cheng Z. [et al.]. Clinical features and chest CT manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a single-center study in Shanghai, China. AJR Am. J. Roentgenol. 2020;215(1):121-126 (in Engl.). doi: 10.2214/AJR.20.22959.
11. Fang Y. [et al.]. Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. Radiology. 2020;296(2):E115-E117 (in Engl.). doi: 10.1148/radiol.202000432.
12. Wu J. [et al.]. Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. Invest. Radiol. 2020;55(5):257-261 (in Engl.). doi: 10.1097/RLI.0000000000000670.
13. Ye Z. [et al.]. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. Eur. Radiol. 2020;30(8):4381-4389 (in Engl.). doi: 10.1007/s00330-020-06801-0.
14. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239-1242 (in Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.2648.
15. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020;323(18):1775-1776 (in Engl.). doi: 10.1001/jama.2020.4683.
16. Song F. [et al.]. Emerging 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. Radiology. 2020;295(1):210-217 (in Engl.). doi: 10.1148/radiol.202000274.
17. Xu R. [et al.]. CT imaging of one extended family cluster of corona virus disease 2019 (COVID-19) including adolescent patients and «silent infection». Quant Imaging Med. Surg. 2020;10(3):800-804 (in Engl.). doi: 10.21037/qims.2020.02.13.
18. Li K. [et al.]. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. Invest. Radiol. 2020;55(6):327-331 (in Engl.). doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
19. Yuan M. [et al.]. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. PLoS One. 2020;15(3):e0230548 (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pone.0230548.
20. Bai H.X. [et al.]. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from non-COVID-19 viral pneumonia at chest CT. Radiology. 2020;296(2):E46-E54 (in Engl.). doi: 10.1148/radiol.202000823.
21. Ai T. [et al.]. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology. 2020;296(2):E32-E40 (in Engl.). doi: 10.1148/radiol.202000642.

УДК 617.7-007.681:159.942.5:616.98

© Коллектив авторов, 2021

С.А. Курбанов¹, А.Ф. Габдрахманова¹, Н.Н. Мингазов², Р.А. Саубанов², И.Ю. Тихомирова¹
**ВЕРОЯТНОСТЬ РИСКА РАЗВИТИЯ ОФТАЛЬМОГИПЕРТЕНЗИИ
 И ОЦЕНКА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ
 С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 10», г. Уфа

Цель исследования: анализ взаимосвязи физических параметров организма с уровнем внутриглазного давления при новой коронавирусной инфекции и оценка психоэмоционального состояния пациентов.

Материал и методы. В исследование были включены 155 пациентов с диагнозом новая коронавирусная инфекция, получивших лечение в стационарных условиях инфекционного госпиталя на базе ГКБ №10 г. Уфы. Проведен корреляционный анализ результатов физического обследования пациентов (сатурация, частота дыхания, объем поражения легких, ча-

стота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление, температура тела) с уровнем внутриглазного давления. Пациенты прошли анкетирование по опроснику «Госпитальная шкала тревоги и депрессии».

Результаты и обсуждение. Выявлена статистически достоверная корреляция изменений параметров физических данных с риском развития офтальмогипертензии и/или глаукомы, установлены субклинически выраженные тревога и депрессия у пациентов.

Заключение. Необходим контроль внутриглазного давления у пациентов с COVID-19 для своевременного назначения местного гипотензивного лечения с целью коррекции офтальмогипертензии. Выявление у пациентов субклинически выраженных симптомов тревоги и депрессии требует дополнительного обследования, а при наличии показаний – проведение коррекции нарушения их психоэмоционального состояния.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, офтальмогипертензия, глаукома, внутриглазное давление, сатурация, частота сердечных сокращений, частота дыхания, анкетирование, госпитальная шкала тревоги и депрессии.

S.A. Kurbanov, A.F. Gabdrakhmanova, N.N. Mingazov, R.A. Saubanov, I.Yu. Tikhomirova
**RISK PROBABILITY OF OPHTHALMOHYPERTENSION DEVELOPMENT
 AND ASSESSMENT OF PSYCHOEMOTIONAL STATE
 OF PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION**

Purpose: analysis of the relationship between the physical parameters of the body and the level of intraocular pressure in a new coronavirus infection and assessment of the psychoemotional state of patients.

Material and methods. 155 patients with a diagnosis of «new coronavirus infection» were included in the study, who received treatment in infectious diseases hospital on the basis of City Clinical Hospital № 10 in Ufa city. Correlation analysis of the results of physical examination (saturation, respiratory rate, volume of lung damage, heart rate, systolic and diastolic blood pressure, body temperature) with the level of intraocular pressure was carried out. Patients underwent a questionnaire based on the «Hospital Anxiety and Depression Scale» questionnaire.

Results and discussion. A statistically significant correlation was found between changes in the parameters of physical data and the risk of developing ophthalmic hypertension and / or glaucoma; subclinically expressed anxiety and depression were established in patients.

Conclusions. It is necessary to control intraocular pressure in patients with COVID-19 for the timely detection and prescription of local antihypertensive treatment in order to correct ophthalmic hypertension. Identification of subclinically expressed symptoms of anxiety and depression in patients requires additional examination of patients, if indicated, correction of the disturbance of their psychoemotional state.

Key words: new coronavirus infection, Covid-19, ophthalmic hypertension, glaucoma, intraocular pressure, oxygen saturation, heart rate, respiratory rate, questionnaires, hospital anxiety and depression scale.

Коронавирусы – это семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. В 2002 году эпидемия вызвана коронавирусом SARS-CoV и зарегистрировано более 8000 случаев заболеваний. В конце 2019 года провинция Хубэй Китайской Народной Республики явилась эпицентром, где наиболее широкое распространение получила коронавирусная инфекция, вызванная возбудителем SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения с 11 марта 2020 года данную инфекцию объявила пандемией [1]. Высокий уровень заболеваемости и летальности, переполнение стационаров инфицированными больными поставили серьезные задачи перед специалистами здравоохранения всего мира. При коронавирусной инфекции (Covid-19) поражаются все органы и системы человека, в том числе и зрительная система. В исследовании Y. Yan с соавт. (2020 г.) в тканях глаза пациента, переболевшего 2 месяца назад Covid-19, обнаружили вирусный антиген. У данного пациента было выявлено двустороннее повышение внутриглазного давления (ВГД), компенсировать которое удалось только с помощью хирургического лечения. Авторами не исключается повреждение структур глаза, приводящих к глаукоме с нарушением функций глаза [2]. Конъюнктивит глаза содержит частицы вируса SARS-CoV-2 не только при наличии конъюнктивита, но и при отсут-

ствии клиники воспалительных процессов в конъюнктивальной ткани [3]. В связи с этим актуально изучение взаимосвязи между изменением физических параметров организма и уровнем внутриглазного давления в период заболевания COVID-19.

Цель исследования – анализ взаимосвязи физических параметров организма с уровнем внутриглазного давления при новой коронавирусной инфекции и оценкой психоэмоционального состояния пациентов.

Материал и методы

Исследование проведено на базе инфекционного госпиталя при ГБУЗ РБ ГКБ № 10 г. Уфы. Проанализированы показатели 155 пациентов, госпитализированных на стационарное лечение с диагнозом новая коронавирусная инфекция. Из них у 5 пациентов ранее был установлен диагноз глаукома, они состояли на диспансерном учете и получали местное гипотензивное лечение. Всем пациентам проведены следующие виды исследований: измерение внутриглазного давления с помощью индикатора внутриглазного давления – ИГД – 03 (Россия), определение сатурации кислорода крови с частотой сердечных сокращений на пульсоксиметре Oximeter A8 (Китай), подсчет частоты дыхательных движений в минуту (ЧД), определение объема поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии (КТ), измерение си-

столического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, температуры тела (в градусах Цельсия), роста (см) и веса (кг).

С целью оценки психоэмоционального состояния (наличие тревоги и депрессии) нами применена анкета «Шкала тревоги и депрессии», разработанная A.S. Zigmond с соавт. (1983 г.). Преимущества опросника: простота применения и обработки результатов, вопросы не вызывают затруднений у респондента. Все это позволяет рекомендовать его к использованию в общесоматической практике для первичного выявления тревоги и депрессии у пациентов [4].

Статистическая обработка проведена с использованием программ Excel (Microsoft) и Statistica 8.0 (Statsoft). Методом дескриптив-

ной статистики вычислены средние значения показателей и их среднеквадратические отклонения. Проведен анализ коэффициента корреляции по Пирсону с оценкой статистической значимости по критерию Стюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты статистической обработки исследуемых параметров приведены в табл. 1. Средний возраст участвовавших в исследовании пациентов составил $61,4 \pm 9,7$ года, сатурация крови – $92,9 \pm 4,4\%$. У 4 пациентов с глаукомой из 5 зафиксировано повышение ВГД, составляя в среднем $27,4 \pm 3,9$ мм рт. ст. Среди исследованных 150 (300 глаз) пациентов без глаукомы у 13 (26 глаз, 8,6%) установлено повышение ВГД, уровень которого в среднем составил $27,0 \pm 1,54$ мм рт. ст.

Таблица 1

Результаты исследуемых параметров у пациентов с COVID-19

Параметры	Средние значения	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение
Возраст, лет	61,4	40,0	88,0	9,7
Сатурация, %	92,9	70,0	100,0	4,4
Частота сердечных сокращений, уд/мин	82,1	52,0	120,0	16,5
Частота дыхания	26,2	17,0	46,0	5,4
Внутриглазное давление, мм рт. ст.	21,4	12,0	30,0	4,3
Объем поражения легких, %	37,6	3,0	76,0	16,1
САД, мм рт. ст.	133,0	91,0	203,0	22,1
ДАД, мм рт. ст.	87,8	58,0	138,0	15,2
Температура тела, °С	36,9	35,5	39,7	0,7
Вес, кг	80,2	45,0	145,0	15,2
Рост, см	165,3	150,0	188,0	9,3

Согласно результатам статистического анализа увеличение возраста пациента привело к росту систолического артериального давления ($r = 0,25$), уменьшению веса ($r = -0,22$) и роста человека ($r = -0,34$) (табл. 2). Установлена слабая обратная корреляция между увеличением объема поражения легочной ткани и

сатурацией кислорода в крови ($r = -0,40$). Увеличение объема поражения легких имела прямую слабую корреляцию ($r = 0,31$) с частотой дыхания в минуту.

Корреляционный анализ показателей температуры тела не выявил достоверных связей с уровнем ВГД.

Таблица 2

Результаты анализа коэффициента корреляции показателей по Пирсону

Параметры	Возраст	Сатурация	ЧСС	ЧД	ВГД	Объем поражения легких	САД	ДАД	Температура тела	Вес	Рост
Возраст	1,00	-0,04	-0,00	-0,14	-0,24*	0,02	0,25*	0,08	0,00	-0,22*	-0,34*
Сатурация	-0,04	1,0	-0,21*	-0,50*	-0,44	-0,40*	0,12	0,08	-0,28*	-0,00	-0,01
ЧСС	-0,00	-0,21*	1,00	0,14	0,16	0,21*	0,14	0,27*	0,36*	0,06	-0,10
ЧД	-0,14	-0,50*	0,14	1,00	0,49	0,31*	-0,06	-0,12	0,06	0,05	-0,11
ВГД	-0,24*	-0,45*	0,16	0,49*	1,00	0,21*	0,09	0,07	0,03	0,20	-0,01
Объем поражения легких	0,02	-0,40*	0,21	0,31*	0,21	1,00	0,13	0,19*	0,22	-0,09	-0,24*
САД	0,25*	0,12	0,14	-0,06	0,09	0,13	1,00	0,72*	-0,07	0,17	-0,17
ДАД	0,08	0,08	0,27	-0,12	0,07	0,19*	0,72*	1,00	-0,11	0,25*	-0,00
t тела	0,00	-0,28	0,36	0,06	0,03	0,22	-0,07	-0,11	1,00	0,14	-0,20
Вес	-0,22*	-0,00	0,06	0,05	0,20	-0,09	0,17	0,25*	0,14	1,00	0,31*
Рост	-0,34*	-0,01	-0,10	-0,11	-0,01	-0,24*	-0,17	-0,00	-0,20	0,31*	1,00

Примечание. Статистически значимые показатели отмечены полужирным шрифтом и символом *.

При анкетировании пациентов с помощью «Госпитальной шкалы тревоги и депрессии» (HADS) получены результаты: по шкале тревоги – $8,0 \pm 4,24$ балла (от 1 до 17 баллов), по шкале депрессии – $9,5 \pm 4,58$ балла (от 0 до 18 баллов), что соответствует субклинически

выраженному уровню тревоги и депрессии (рис. 1).

При корреляционном анализе уровня ВГД с показателем сатурации крови установлена обратная средняя связь ($r = -0,45$; $p = 0,00000$). Снижение сатурации крови у па-

циентов с COVID-19 сопровождается повышением ВГД (рис. 2).

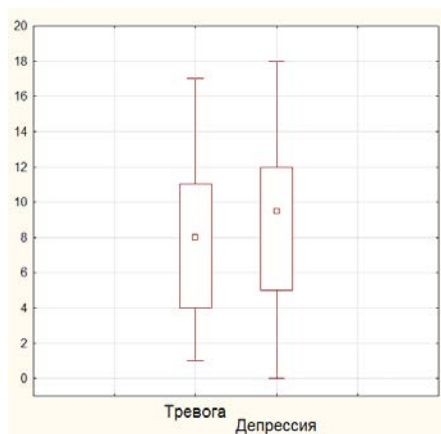


Рис. 1. Результаты анкетирования по опроснику шкалы тревоги и депрессии

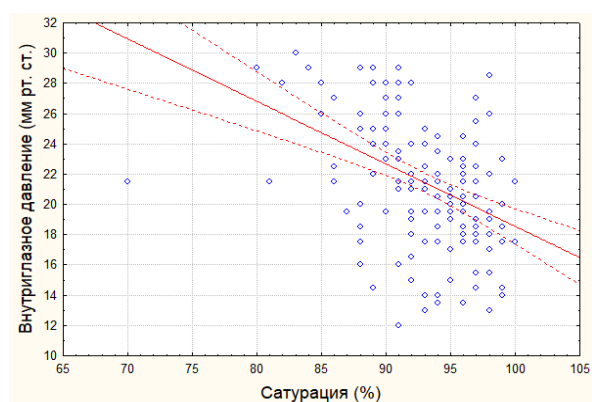


Рис. 2. Результаты корреляционного анализа показателей внутриглазного давления с сатурацией крови, $r = -0,45$; $p = 0,00000$

В исследовании Павлюченко О.В. с соавт. (2021) у фридайверов при погружении в воду с задержкой дыхания установлены снижение уровня оксигенации крови кислородом и повышение внутриглазного давления [5].

Также с увеличением возраста больных выявлена обратная слабая ($r = -0,24$; $p = 0,008$) корреляция уровня ВГД (рис. 3).

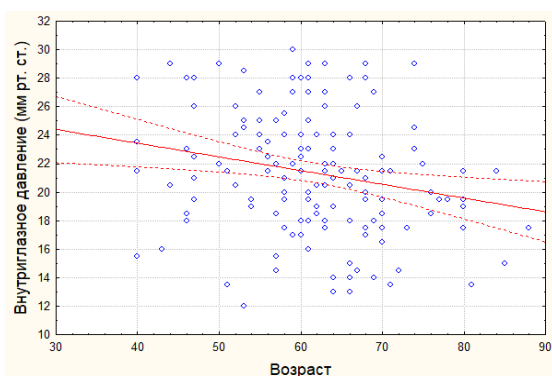


Рис. 3. Результаты корреляционного анализа показателей внутриглазного давления с увеличением возраста, $r = -0,24$; $p = 0,0008$

По литературным данным связь ВГД с увеличением возраста имеет противоречивые результаты. Очень часто отсутствует связь уровня ВГД с увеличением возраста. Однако

пожилой возраст больных считается одним из факторов риска прогрессирования глаукомы [6,7].

Развитие одышки с увеличением частоты дыхательных движений также приводит к повышению внутриглазного давления. Корреляционный анализ установил прямую среднюю ($r = 0,49$; $p = 0,0000$) связь (рис. 4).

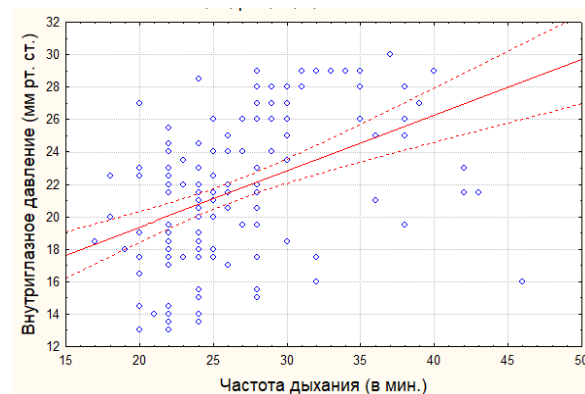


Рис. 4. Результаты корреляционного анализа показателей внутриглазного давления, связанные с частотой дыхания, $r = 0,49$; $p = 0,0000$

Анализ коэффициента корреляции уровня ВГД с объемом поражения легких выявил прямую слабую ($r = 0,21$; $p = 0,02$) связь (рис. 5).

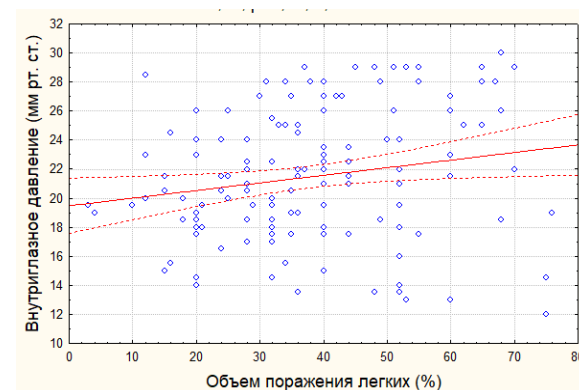


Рис. 5. Результаты корреляционного анализа показателей внутриглазного давления, связанные с объемом поражения легких, $r = 0,21$; $p = 0,02$

Для установления уровня тяжести болезни COVID-19 (легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое) важными являются такие параметры, как частота дыхания, уровень сатурации крови и объем поражения легочной ткани по данным КТ [1]. В этой связи можно предположить, что в зависимости от тяжести течения COVID-19 может колебаться уровень ВГД и при тяжелом течении не исключается развитие офтальмогипертензии и/или усугубление течения ранее установленной глаукомы.

Заключение

Таким образом, установлена статистически достоверная связь между уровнем ВГД, сатурацией крови, частотой дыхания и

объемом поражения легочной ткани. Необходимо контроль ВГД у пациентов с COVID-19 для своевременного выявления и назначения местного гипотензивного лечения с целью коррекции офтальмогипертензии. При инфицировании человека новой коронавирусной инфекцией с ранее установленным диагнозом глаукомы показаны измерение

ВГД для выявления вероятных сдвигов и при необходимости проведение гипотензивной терапии. Выявленные субклинически выраженные симптомы тревоги и депрессии требуют дополнительного обследования пациентов и при наличии показаний проведения коррекции нарушения психоэмоционального состояния пациентов.

Сведения об авторах статьи:

Курбанов Садырбек Абдувакасович – к.м.н., доцент Высшей школы регенеративной, глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: srbek@mail.ru. Тел.: 8(347)293-42-15.
Габдрахманова Аня Фавзиевна – д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Мингазов Назир Насилевич – главный врач ГБУЗ РБ ГКБ № 10 г. Уфы. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Кольцевая, 47.
Саубанов Радмир Амирович – заведующий отделением инфекционного госпиталя ГБУЗ РБ ГКБ № 10 г. Уфы. Адрес: 450112, г. Уфа, ул. Кольцевая, 47. Тел.: 8(347)242-38-30.
Тихомирова Инна Юрьевна – зав. приемным покоем Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450075, г. Уфа, ул. Р. Зорге, 67/1. E-mail: tikho_inna@mail.ru. ORCID ID: 0000-0002-5130-830X.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 [Электронный ресурс] / утверждены Минздравом России. – 2021. URL: https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf (дата обращения 21.04.2021).
2. Нероев, В.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии / В.В. Нероев, Г.И. Кричевская, Н.В. Балацкая // Российский офтальмологический журнал. – 2020. – Т. 13, № 4. – С. 99-104.
3. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid protein in the ocular tissues of a patient previously infected with coronavirus disease 2019 / Y. Yan [et al.] // *Jama Ophthalmol.* – 2020. – Vol. 138, № 11. – P. 1201-1204.
4. Zigmond, A.S. The hospital and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.
5. Павлюченко, О.В. Влияние дыхательных упражнений на показатели гидро- и гемодинамики у фридайверов/ О.В. Павлюченко, Г.Ф. Малиновский // *Офтальмология. Восточная Европа.* – 2021. – Vol. 11, №4. – P. 464-477.
6. Юсеф, Ю. Влияние возраста на показатель индивидуальной нормы внутриглазного давления / Ю. Юсеф, Э.Э. Казарян, А.А. Рафаэлян, Д.М. Сафонова, Н.Ю. Школяренко, А.Г. Матюшенко // *Офтальмология.* – 2019. – Т. 16, №3. – С. 355-359. Doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-355-35>
7. Петров, С.Ю. Международные мультицентровые исследования по глаукоме / С.Ю. Петров, Дж. Н. Ловпаче, А.Ю. Брежнев // *Российский офтальмологический журнал.* – 2016. – Т.9, (2):96-101. Doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101

REFERENCES

1. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 11 [Electronic resource] / approved by the Ministry of Health of Russia. 2021. URL: https://static.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf (accessed 21.04.2021) (in Russ.).
2. Neroyev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. *Russian Ophthalmological Journal.* 2020;13(4):99-104 (in Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104.
3. Yan Y. [et al.]. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid protein in the ocular tissues of a patient previously infected with coronavirus disease 2019. *Jama Ophthalmol.* 2020;138(11):1201-1204 (in Engl.). doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.3962.
4. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 1983;67(6):361-370 (in Engl.). doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
5. Pauliuchenka A, Malinovsky G. The influence of breathing exercises on the indices of hydroand hemodynamics in freedivers. *Ophthalmology. Eastern Europe.* 2021;11(4):464-477. Doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-355-35>
6. Yousef N.Yu.[et al.] The effect of age on the indicator of individual norm of intraocular pressure. *Ophthalmology in Russia.* 2019; 16 (3) P. 355-359
7. Petrov S.Yu, Lovpache D.N., Brezhnev A.Yu. International multicenter glaucoma research. *Russian Ophthalmological Journal.* 2016; 2: 96-101. Doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-2-96-101

УДК 578.834:616.24-002.6
 Коллектив авторов, 2021

Д.Л. Мойсова¹, В.Н. Городин¹, Н.Э. Скобликов¹, С.В. Зотов^{1,2}, Ю.В. Тихоненко^{1,2} **ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА НЕКОТОРЫХ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19**

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Краснодар

²ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница»
 Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Цель исследования: определить роль полиморфизма ряда генов системы гемостаза в течении и исходах COVID-19.

Материал и методы. В исследование включены 102 человека с крайне тяжелым (группа 1, n=27), тяжелым (группа 2, n=53), легким и бессимптомным (группа 3, n=22) течениями COVID-19. Больных с летальным исходом – 17. Тромботические события отмечены у 12 человек. Определяли аллельные варианты генов, ассоциированных с дисфункцией гемостаза (FGB, FII, FV, FVII, F13A1, PAI-I, Gp1a и Gp3a) с помощью ПЦР образцов крови. Тромбофилией считали только мутации высокого тром-

богенного риска FV Лейден и протромбина (G20210A). В статистической обработке использовали Statistica version 12 (Stat Soft, USA). Из таблиц сопряженности рассчитывали χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса и относительный риск RR [CI].

Результаты. Тромбофилия являлась предиктором летального исхода (RR=3,13 [1,33–7,32]), развития тромбоцитопении RR=13,5 [3,56–51,23] и коагулопатии RR=8,4 [2,2–21,3] у больных COVID-19. У всех больных COVID-19 с летальным исходом (100%) отмечались отсутствие протективного полиморфизма по FVII 10976 G → A и носительство аллеля риска T в гене интегрина альфа-2 (Gp1a). Новая инфекция COVID-19 являлась значимым пусковым фактором фенотипического проявления протромбогенного генотипа с высоким относительным риском тромботических осложнений (RR=22,5 [7,1–71,7], чувствительность – 75%, специфичность – 97%). Информацию о наличии тромбофилии необходимо использовать для назначения лечебных доз антикоагулянтов в период госпитализации и решения вопроса о длительной тромбопрофилактике в постковидном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, полиморфизм, генетика, тромбофилия.

D.L. Moiseva, V.N. Gorodin, N.E. Skoblikov, S.V. Zotov, Y.V. Tikhonenko PECULIARITIES OF POLYMORPHISM OF CERTAIN GENES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN PATIENTS WITH COVID-19

The purpose of the research: to determine the role of polymorphism of a number of genes of the hemostasis system in the course and outcomes of COVID-19.

Material and methods. The study included 102 people with extremely severe (Group 1, n = 27), severe (Group 2, n = 53), mild and asymptomatic (Group 3, n = 22) COVID-19. There were 17 patients with a fatal outcome, thrombotic events were noted in 12 people. Allelic variants of genes associated with hemostasis dysfunction (FGB, FII, FV, FVII, F13A1, PAI-I, Gp1a, and Gp3a) were determined using PCR blood samples. Only mutations of high thrombogenic risk FV Leiden and prothrombin (G20210A) were considered thrombophilia. For statistical analysis the Statistic ver. 12 software (Stat Soft, USA) was used. We performed comparative analysis of independent categorical (binary) variables using contingency tables and Pearson's χ^2 test with Yates' correction and Fisher's exact test. We calculated risk ratios RRs [CI].

Results. Thrombophilia was a predictor of death (RR=3,13 [1,33 – 7,32]), thrombocytopenia RR=13,5 [3,56 – 51,23], and coagulopathy RR=8,4 [2,2 – 21,3] in patients with COVID-19. All patients with fatal COVID-19 (100%) showed the absence of protective polymorphism for FVII 10976 G → A and the carriage of the T risk allele in the alpha-2 integrin gene (Gp1a). COVID-19 infection was a significant triggering factor for the phenotypic manifestation of the prothrombotic genotype with a high relative risk of thrombotic complications (RR = 22.5 [7.1 - 71.7], sensitivity - 75%, specificity - 97%). Information on the presence of thrombophilia should be used to prescribe therapeutic doses of anticoagulants during hospitalization and to resolve the issue of long-term thromboprophylaxis in the period after COVID-19.

Key words: COVID-19, polymorphism, genetics, thrombophilia.

В настоящее время продолжается активный поиск маркеров генетического детерминирования тяжести течения и исхода COVID-19. Основной массив исследований касается полиморфизмов генов ангиотензин-превращающих ферментов и мембранно-связанной сериновой протеазы (TMPRSS2) [1,2]. Имеются данные о влиянии на течение COVID-19 полиморфизмов генов молекул адгезии, компонентов системы интерферона, цитокинов и факторов транскрипции, окислительного стресса и метаболитических молекул [1,3]. Определение генетического риска тромботических событий приобрело большое научное и практическое значение, так как иммунотромбоз/тромбовоспалительный синдром является ведущим звеном патогенеза тяжелого течения COVID-19. Однако роль носительства протромбогенных мутаций и полиморфизмов при COVID-19 остается неясной. Публикаций, посвященных этой теме, явно недостаточно. Доказано лишь защитное влияние полиморфизма гена эпокисредуктазного комплекса витамина K (VKORC1), ассоциированное с меньшей выраженностью тромбовоспалительного синдрома при COVID-19 [1,4]. Ряд исследователей рассматривают полиморфизм C677T гена редуктазы метилентетрагидрофолиевой кислоты (MTHFR) как причину гипергомоцистеинемии, приводящую к тяжелому острому респираторному дистресс- синдрому (ОРДС) при COVID-19

[5,6]. Вместе с тем крупные метаанализы (не касающиеся COVID-19) не подтверждают значимой ассоциации между полиморфизмом генов фолатного цикла и риском тромбозов [7]. Кроме того, аллели риска в генах фолатного цикла регистрируются в популяции с высокой частотой. Например, в г. Краснодаре у женщин 62-80 лет с хронической коронарной патологией полиморфизм гена MTHFR отмечен в 40% случаев, а MTRR – в 77% [8]. Результаты проведенных к настоящему времени исследований не позволяют сделать вывод о целесообразности использования какого-либо отдельного генетического маркера в качестве прогностического критерия неблагоприятного течения COVID-19 и/или развития тромбоза. Указанные аспекты нуждаются в более детальном изучении для обоснования мероприятий динамического наблюдения и лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

Цель исследования – определить роль полиморфизма ряда генов системы гемостаза в течении и исходах COVID-19.

Материал и методы

Одноцентровое смешанное (проспективно-ретроспективное) наблюдательное когортное нерандомизированное исследование проводилось на базе Специализированной клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Краснодарского края. В исследование включены 102 человека

с крайне тяжелым (группа 1, n=27), тяжелым (группа 2, n=53), легким и бессимптомным (группа 3, n=22) течением COVID-19, отвечавшие следующим критериям: возраст от 18 лет и старше, добровольное информированное согласие на участие в исследовании, подтвержденный диагноз COVID-19. Больные с тяжелой и крайне тяжелой формами заболевания прошли стационарный этап лечения, а с перенесенным COVID-19 легкого и бессимптомного течений приглашались на амбулаторное обследование (характеристика больных исследуемых групп представлена в табл. 1). Носительство тромбогенных мутаций и полиморфизмов определяли в крови у 102 человек методом полимеразной цепной реакции в ООО КДЛ ДОМОДЕДОВО-ТЕСТ (г. Москва). В спектр диагностики входили аллельные варианты генов, ассоциированных с дисфункцией тромбоцитарного (Gp1a и Gp3a) и плазменного (FGB, FII, FV, FVII, F13A1, PAI-I) звеньев гемостаза. Полученные данные сравнивали с результатами популяционного исследования Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН на территории России в 2012 г. [9].

Таблица 1
Характеристика больных, участвующих в исследовании

Признак/ характеристика	Группа		
	1-я – крайне тяжелое течение, n=27	2-я – тяжелое течение, n=53	3-я – легкое и бессимп- томное, n=22
Средний возраст, Ме, лет	59 [55-63]	54 [43-60]	50 [40-52]
Женщины, %	56	60	59
Исход: благоприятный, летальный, абс. число	10 17	53 0	22 0
Коморбидные состояния, %:			
сердечно-сосудистые заболевания	85	75	18
ожирение	56	40	14
сахарный диабет	40	25	0
Осложнения, %:			
тромботическое событие	37	3,8	0
острое почечное повреждение	48	7,5	0
церебральная недостаточность	14,8	0,9	0
острая печеночная дисфункция	52	15,1	0
острая дыхательная недостаточность	100	100	0
острая аритмия	14,8	9,4	0
полиорганная недостаточность	74,1	13,2	0

Дифференциальный диагноз коагулопатий и выявление ковид-ассоциированной коагулопатии (САС) основывали на критериях Международного общества по тромбозам и гемостазу ISTH [10]. Тромбофилией в нашем исследовании считали только полиморфизм по редкому аллелю в гене FII и FV [11].

В статистической обработке использовалось программное обеспечение Statistica version 12 (Stat Soft, USA). Характер распределения в совокупности по выборочным данным оценивали по Лиллиефорсу. При распределениях, не являющихся нормальными, использовали медиану и интерквартильный размах (в виде 25% и 75% процентилей) (Me [CI]). Для сравнения выборок с категориальными переменными использовали анализ таблиц сопряженности, критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, рассчитывали относительный риск с 95% доверительным интервалом RR[CI]. Статистически значимыми считались различия данных при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистически значимую разницу удалось установить в носительстве аллеля риска T гена тромбоцитарного гликопротеина I-альфа Gp1a (rs1126643) у больных с крайне тяжелым и легким течением COVID-19. Частота полиморфизма по редкому аллелю у пациентов с крайней степенью тяжести болезни значительно отличалась и от контроля (табл. 2). У погибших больных генотипы TT/CT, при которых увеличивается скорость фиксации тромбоцитов к сосудистой стенке, встречались в 100% случаев. А вот частота протромботического полиморфизма в гене тромбоцитарного гликопротеина IIIa Gp3a и гене фибриногена FGB у больных изучаемых групп значительно не отличалась от контрольных значений и между группами. При COVID-19 наиболее интересным оказался полиморфизм по редкому аллелю A в гене проконвертина FVII, который способен резко снижать риск тромбообразования при повреждении эндотелия [9]. Варианты «защитного» генотипа G/A и A/A у больных с крайне тяжелым течением COVID-19 встречались в 10 раз реже, чем у пациентов с легким и бессимптомным течением. У всех (100%) умерших пациентов не было протективного полиморфизма в гене FVII. Полиморфизм по редкому аллелю T в гене фибринстабилизирующего фактора F13A1 (rs5985), являющийся фактором риска ускоренного фибринолиза, статистически значимо чаще встречался при крайне тяжелом течении COVID-19. А носительство аллеля 4G в гене ингибитора активатора плазминогена (PAI-I), способствующее резкому угнетению фибринолиза, реже регистрировалось у крайне тяжелых больных (табл. 2). Таким образом, гипотеза о развитии при крайней степени тяжести транзитного гиперфибринолиза, переводящего локализованный легочный COVID-19 в септический с резким увеличением D-димера уже в первые дни заболевания имеет право на свое существование [12].

Распределение аллелей изученных генов у больных COVID-19

Гены	Аллели	Группа			
		1-ая, %	2-ая, %	3-я, %	Контроль, %
Gp1a (ITGA2) C807TТромбоцитарный гликопротеин Ia (интегрин альфа-2)	TT/CT	92,6●	73,6	62▲	61,58
	CC	7,4	26,4	38	38,42
Gp3a (ITGB3) T1565CTромбоцитарный гликопротеин IIIa (интегрин бета-3)	CC/TC	18,5	22,6	28,6	30,5
	TT	81,5	77,4	71,4	69,5
FGB (фибриноген) G455A	AA/GA	37	45,3	33,3	50,5
	GG	63	54,7	66,7	49,5
F13A1(субъединица A1 фибринстабилизирующего фактора) G103T	AA/GA	55,6	37,7	27,3▲	-
	GG	44,4	62,3	72,7	
F II (протромбин)G20210A	AA/GA	7,4	1,8	0▲	4,7
	GG	92,6	98,2	100	95,3
F V (фактор Лейдена)G1691A	AA/GA	7,4	13,2●	9,1	2,6
	GG	92,6	86,8	90,9	97,4
F VII (проконвертин)G10976A	AA/GA	3,7●	22,6*	30▲	21,6
	GG	93,3	77,4	70	78,4
PAI-I (ингибитор активатора плазминогена)675 5G/4G	4G/4G//5G/4G	70,4	75,5	91	76,3
	5G/5G	29,6	24,5	9	23,7

$p < 0,05$ при использовании критерия χ^2 – хи-квадрат с поправкой Йейтса

* между группами 1 и 2; ▲ между группами 1 и 3; ● между группой и контролем

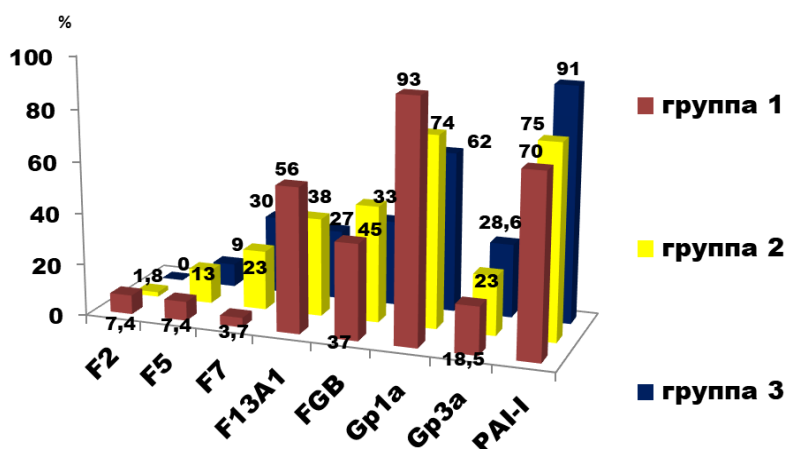


Рис. Частота встречаемости полиморфизмов генов гемостаза в изучаемых группах

Мутация высокого тромбогенного риска в гене протромбина (FII), являясь значимым фактором риска тяжести болезни $RR=1,78$, зарегистрирована в нашем исследовании только у пациентов тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 [1,40-2,28] (см. рисунок).

Мутация Лейдена (генотипы G/A и A/A) в гене проакцелерина FV (rs 6025). как мутация высокого тромбогенного риска, при тяжелом течении COVID-19 отмечалась статистически значимо чаще, чем в контроле (табл. 2). Мутация Лейдена зарегистрирована у двух погибших больных молодого возраста. Однако следует отметить, что гетерозиготное носительство аллеля риска G/A встречалось и у пациентов с легкой формой COVID-19 (9,1%).

Сколько же пациентов было с тромбофилией и являлась ли она фактором риска неблагоприятного прогноза при COVID-19? Прежде всего дефиниция «тромбофилия» нуждается в уточнении, потому что в России зачастую тромбофилией называют носительство любого известного протромбогенного полиморфизма генов. Рутинное использование это-

го термина крайне вредна [13]. В большинстве зарубежных источников выделяют только пять «классических» вариантов тромбофилии: глубокий дефицит антитромбина III, мутация фактора V Лейден, мутация протромбина (G20210A), снижение уровней протеинов С и S [7,13]. В российских рекомендациях по ВТЭО [11] к значимым наследственным тромбофилиям еще относят повышенный уровень фактора свертывания VIII и гипергомоцистеинемию. В своей ранней работе мы показали, что для ковид-ассоциированной коагулопатии (САС) при COVID-19 нехарактерен дефицит антитромбина III [14], а мутации гена метилентетрагидрофолатредуктазы (сопряженные с гипергомоцистеинемией) являются самыми распространенными в популяции [8], поэтому они не представляли для нас интерес. В нашем исследовании больных с мутацией фактора V Лейден и протромбина (G20210A) было 12 человек, именно у них мы констатировали тромбофилию. В 5-и случаях из 12 заболевание закончилось летальным исходом, $RR=3,13$ [1,33-7,32], чувствительность составила 29%, специфич-

ность – 92%. В 9-и случаях из 12 клинически и/или патологоанатомически выявлены тромботические осложнения и риск тромбозов при COVID-19 у пациентов с мутациями высокого тромбогенного риска $RR=22,5$ [7,1-71,7], чувствительность составила 75%, специфичность – 97%. Кроме того, тромбофилия явилась значимым фактором риска тромбоцитопении при COVID-19, $RR=13,5$ [3,56-51,23] и развития коагулопатии (САС -12, сепсис-индуцированная -5), $RR=8,4$ [2,2-21,3].

Заключение

1. Носительство мутаций высоко-го тромбогенного риска фактора V Лейден и протромбина (G20210A) является предиктором летального исхода, развития тромбоцитопении и коагулопатии у больных COVID-19.

2. У всех больных COVID-19 с летальным исходом отмечались отсутствие

протективного полиморфизма по FVII 10976 G →A и носительство аллеля риска T в гене интегрин альфа-2 (Gp1a).

3. Инфекция COVID-19 является значимым пусковым фактором фенотипического проявления в виде тромботических осложнений протромбогенного генотипа.

4. Информацию о наличии тромбофилии необходимо использовать для назначения лечебных доз антикоагулянтов в период госпитализации и решения вопроса о длительной тромбопрофилактике в постковидном периоде.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного Фонда и ООО «СЛ МедикалГруп» в рамках научного проекта № МФИ-П-20.1/10

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Мойсова Диана Леонидовна – д.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: moi-sova.di@yandex.ru. ORCID: 000-0003-3920-5997.

Городин Владимир Николаевич – д.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: vgorodin@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3062-7595.

Скобляков Николай Эдуардович – к.м.н., медицинский директор лаборатории "CL", г. Краснодар, лаборант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: skoblikow@yandex.ru.

Зотов Сергей Викторович – к.м.н., главный врач специализированной клинической инфекционной больницы Министерства здравоохранения Краснодарского края, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: s.v.zotov@mail.ru.

Тихоненко Юрий Викторович – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Адрес: 350015, г. Краснодар, ул. Седина, 204. Тел.: 8(861)255-44-23. E-mail: ymoysov@bk.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. / I. Kaidashev [et al.] // Heliyon. - 2021. Vol. 7, № 8. - P. e1-10.
- Relevance between COVID-19 and host genetics of immune response. / I. Taher [et al.] // Saudi J Biol Sci. - 2021. - Vol. 28, № 11. - P.6645-6652.
- Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. / S.M.A. Hashemi [et al.] // Archives of Virology. - 2021. - №166. - P.2089–2108.
- Janssen, R. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in COVID-19-related disease severity / R. Janssen, J. Walk // Medical Hypotheses. - 2020. -Vol. 144, №110218. - P. e1-3.
- Karst, M. Life-threatening course in coronavirus disease 2019 (COVID-19): is there a link to methylenetetrahydrofolate acid reductase (MTHFR) polymorphism and hyperhomocysteinemia? / M. Karst, J. Hollenhorst, J. Achenbach // Medical Hypotheses. - 2020. -Vol. 144, №110234. - P. e1-3.
- Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. / M. Abu-Farha [et al.] // Front Pharmacol. - 2020. - Vol. 11, №587451. - P. e1-10.
- Зотова, И.В. Наследственная тромбофилия и венозные тромбозы: правила тестирования в клинической практике / И.В. Зотова, Д.А. Затеишиков // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25(S3). - С. 55-61.
- Панченко, Д.И. Прогнозирование риска развития фибрилляции предсердий и ишемической болезни сердца при мутации генов системы гемостаза / Д.И. Панченко А.С. Адамчик // Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. - Т.25, №5. - С.147-151.
- Клиническая флебология / под ред. Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко. - М.: ДПК Пресс, 2016. - 256 с.
- Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. / T. Iba [et al.] // Journal of Clinical Medicine. - 2021. - Vol. 10, № 2. - P.191
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО) / Л.А. Бокерия [и др.] // Флебология. - 2015. - Т.4, № 2. - С. 1-52.
- Medcalf, R.L. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. / R.L. Medcalf, C.B. Keragala, P.S. Myles // J Thromb Haemost. - 2020. - Vol. 18, № 9. - P. 2118-2122.
- Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГО). - 2015. - Т.2, №1. - С.36-48.
- Роль полиморфизмов генов системы гемостаза в патогенезе COVID-19 / В.Н. Городин [и др.] // Инфекционные болезни. - 2021. - Т.19, №2. - С.16-26.

REFERENCES

- Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O [et al.]. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. Heliyon. 2021 Aug;7(8):e07863. (In Engl.) doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07863.
- Taher I, Almaeen A, Ghazy A [et al.]. Relevance between COVID-19 and host genetics of immune response. Saudi J Biol Sci. 2021 Nov;28(11):6645-6652. (In Engl.) doi: 10.1016/j.sjbs.2021.07.037.

3. Hashemi SMA, Thijssen M, Hosseini SY [et al]. Human gene polymorphisms and their possible impact on the clinical outcome of SARS-CoV-2 infection. Arch Virol 166, 2089–2108 (2021). (In Engl.) <https://doi.org/10.1007/s00705-021-05070-6>.
4. Janssen R, Walk J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) gene polymorphism as determinant of differences in COVID-19-related disease severity. Med. Hypotheses 144 (2020 Nov) 110218. Epub 2020 Aug 25. (In Engl.)
5. Karst M, Hollenhorst J, Achenbach J. Life-threatening course in coronavirus disease 2019 (COVID-19): is there a link to methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism and hyperhomocysteinemia? Med. Hypotheses 144 (2020 Nov) 110234. (In Engl.)
6. Abu-Farha M, Al-Sabaha S, Hammad MM, [et al.] Prognostic Genetic Markers for Thrombosis in COVID-19 Patients: A Focused Analysis on D-Dimer, Homocysteine and Thromboembolism. Front Pharmacol. 2020 Dec 9;11:587451. (In Engl.) doi: 10.3389/fphar.2020.587451.
7. Zotova IV, Zateyshchikov DA. Inherited thrombophilia and venous thromboembolism: testing rules in clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3S):4024. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4024>
8. Panchenko DI, Adamchik AS. Predicting the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease development with mutation of hemostasis system genes. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(5):147-151. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2018-25-5-147-151>
9. Klinicheskaya flebologiya / Pod redakciej YU.L. Shevchenko, YU.M. Stojko — M.: DPK Press, 2016 — 256 s (in Russ.).
10. Iba T, Warkentin TE, Thachil J, Levi M, Levy JH. Proposal of the Definition for COVID-19-Associated Coagulopathy. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(2):191. (In Engl.) <https://doi.org/10.3390/jcm10020191>
11. Bockiria LA, Zatevakhin II, Kirienko AI [et al.]. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Phlebology. 2015;4(2):1-52 (in Russ).
12. Medcalf RL, Keragala CB, Myles PS. Fibrinolysis and COVID-19: A plasmin paradox. J Thromb Haemost. 2020;18:2118–2122. <https://doi.org/10.1111/jth.14960> (In Engl.)
13. Momot AP. The problem of thrombophilia in clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(1):36-48. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2015-1-36-48>
14. Gorodin VN [et al.]. Role of polymorphisms of genes involved in hemostasis in COVID-19 pathogenesis. Infekc. bolezni (Infectious diseases). 2021; 19(2): 16–26. (In Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-16-26

УДК 616.91:616.3-008.1
© А.К. Ратникова, 2021

А.К. Ратникова

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19) ПРИ ПОСТУПЛЕНИИ В СТАЦИОНАР ПАЦИЕНТОВ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, г. Санкт-Петербург
«Первая Линия», HealthCareResort, г. Санкт-Петербург

Цель: изучить особенности клинических проявлений лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у больных легкой и средней степени тяжести на этапе госпитализации, уделяв особое внимание изменениям со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Материал и методы. Предварительно ретроспективно изучены гастроэнтерологические проявления новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у 1180 пациентов, составлены опросник и дизайн исследования, в которое были включены 80 пациентов, средний возраст которых составил 45 лет, госпитализированных с подтвержденным диагнозом COVID-19, 19 из них имели легкую и 61 – среднюю степень тяжести заболевания. Объем обследования включал анкетирование, традиционные клинические, клинико-лабораторные, биохимические, инструментальные и лучевые исследования, а также уникальные методики изучения микробиоты и кишечной проницаемости.

Результаты. Изучены особенности течения COVID-19 на этапе поступления больных в стационар, выявлены наиболее значимые клинические проявления заболевания, в том числе со стороны ЖКТ. Так, наличие диспептического синдрома выявлено у 83,8% пациентов, диарея – у 37,5%, изжога – у 27,5%, абдоминальный болевой синдром – у 45% пациентов. Развитие гастроэнтерологических проявлений COVID-19 сочеталось с более тяжелым течением заболевания и требовало разработки индивидуальных подходов к их коррекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечный тракт, гастроэнтерологические проявления.

A.K. Ratnikova

GASTROENTEROLOGICAL MANIFESTATIONS OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) UPON ADMISSION TO THE HOSPITAL OF PATIENTS OF MILD AND MODERATE SEVERITY

Purpose. To study the features of clinical manifestations of the treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) in patients of mild and moderate severity at the stage of hospitalization, paying special attention to changes in the gastrointestinal tract (gastrointestinal tract).

Material and methods. The gastroenterological manifestations of the new coronavirus infection (COVID-19) were previously retrospectively studied in 1180 patients, a questionnaire and a study design were compiled, which included 80 patients, whose average age was 45 years, hospitalized with a confirmed diagnosis of COVID-19, 19 of them had mild and 61 – moderate severity of the disease. The scope of the examination included questionnaires, traditional clinical, clinical and laboratory, biochemical, instrumental and radiation studies, as well as unique methods for studying microbiota and intestinal permeability.

Results. The features of the course of COVID-19 at the stage of admission to the hospital were studied, the most significant clinical manifestations of the disease, including from the gastrointestinal tract, were identified. Thus, the presence of dyspeptic syndrome was detected in 83.8% of patients, diarrhea - in 37.5%, heartburn - in 27.5%, abdominal pain syndrome - 45% of patients. The development of gastroenterological manifestations of COVID-19 was combined with a more severe course of the disease and required the development of individual approaches to their correction.

Key words: new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal tract, gastroenterological manifestations.

Несмотря на беспрецедентные меры, предпринимаемые в России и в других развитых странах, направленные на борьбу с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19), проблема ее ранней диагностики и эффективного лечения сохраняет свою высокую научно-практическую актуальность. Основное внимание с точки зрения клинических проявлений COVID-19 направлено на выявление в первую очередь респираторных симптомов, лихорадки, системного иммунного воспаления [1]. Однако наибольшее внимание исследователей направлено на крайне высокую распространенность внелегочных симптомов, в том числе гастроэнтерологических проявлений заболевания у пациентов с COVID-19 [2,3]. Частота симптомов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов с COVID-19 по данным различных авторов различается. Потеря аппетита признана наиболее частым симптомом, за которым следуют тошнота, рвота и диарея. Причем частота тошноты и рвоты у этих пациентов сильно различается: от 5 до 66%, а диарея как первичная жалоба встречается у 3-37% пациентов [4].

Кроме этого, по мнению ряда авторов, симптомы поражения ЖКТ связаны с более тяжелым течением COVID-19 (у 23% пациентов по сравнению с 8% пациентов без симптомов со стороны пищеварительного тракта), а также с нарушением функциональных тестов печени, что обусловлено как непосредственным поражением органов ЖКТ коронавирусом SARS-CoV-2, так и обострением хронической гастроэнтерологической патологии особенно на фоне комплексной терапии COVID-19 с использованием противовирусных, антибактериальных и кортикостероидных препаратов [5,6].

Все вышеизложенное послужило основанием для изучения особенностей клинического течения и вовлечения в патологический процесс органов ЖКТ у больных COVID-19.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на базе Северо-западного окружного научно-клинического центра им. Л.Г. Соколова ФМБА России (СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова) в период с июля 2020 по март 2021 г. по оригинальному дизайну. На первом этапе ретроспективно изучены гастроэнтерологические проявления COVID-19 у 1180 пациентов, составлены опросник и программа исследования с включением в протокол 80 (100%) пациентов, средний возраст которых составил 45 лет (39,0; 56,0) (табл. 1), госпитализированных с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). У всех пациентов полу-

чены информированные согласия на участие в исследовании, 19 (23,8%) пациентов имели легкую, 61 (76,2%) среднюю степень тяжести COVID-19. Диагноз заболевания у этих больных был верифицирован прямым методом этиологической диагностики – выявлением РНК SARS-CoV-2 с применением метода амплификации нуклеиновых кислот. Пациенты были госпитализированы в среднем на 7-й день болезни (5,0; 9,0). В качестве контрольной использована группа из 17 практически здоровых индивидуумов, средний возраст которых – 41 год (22,0; 59,5) (табл. 1), проходивших амбулаторное обследование в СЗОНКЦ им. Л.Г.Соколова. Как представлено в табл. 1, обе группы не отличались по соответствующим демографическим и клиническим характеристикам.

Как следует из табл. 1, масса тела больных и, соответственно, индекс массы тела (ИМТ) были несколько выше в основной группе пациентов (с COVID-19), все остальные характеристики статистически значимо не отличались в обеих группах. Важно отметить, что в исследование не включались пациенты с хроническими вирусными гепатитами (В и С), анемией любой этиологии, а также злоупотребляющие алкоголем и курением. В исследование не включали пациентов, лечение которых потребовало их перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Стандартный объем обследования и лечения всем пациентам с COVID-19 выполнен в соответствии с актуальными итерациями Временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции [1]. Для оценки жалоб со стороны ЖКТ была разработана анкета-опросник, включающая визуально-аналоговую шкалу для оценки абдоминального болевого синдрома, наличия симптомов диспепсии, длительность сопутствующей гастроэнтерологической патологии. Всем пациентам, включенным в исследование, также было выполнено анкетирование по основной анкете и опроснику качества жизни SF-36. Традиционные клинико-лабораторные исследования были дополнены изучением микробиоты и кишечной проницаемости, постпроцессорным анализом результатов компьютерной томографии органов грудной клетки.

Весь спектр полученных данных трансформирован в информационную базу, представленную 720 параметрами оценки состояния каждого пациента, адаптированную для последующей математико-статистической обработки.

Характеристики групп пациентов по полу, возрасту, семейному положению, антропометрическим показателям и коморбидному фону

Признак (Ме (Q1; Q3)%)	Больные COVID-19 (n=80)	Контрольная группа(n=17)	Значение p
Пол (муж), абс., %	47 (58,8%)	10 (59,0%)	0,968
Возраст, лет	43,5(39,0; 56,0)	41,0 (22,0; 59,5)	0,278
Семейное положение (женатые/замужние), абс., %	51 (73,2%)	9 (53,0%)	0,072
Рост, см	171,0 (164,0; 178,0)	172,0 (167,0; 178,0)	0,556
Масса, кг	84,0(72,0; 92,0)	75,0 (66,5; 84,5)	0,031
ИМТ, кг/м ² (N- 20-25)	28,0 (24,5; 31,0)	24,5 (22,9; 26,8)	0,005
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь или изжога, длительность, лет	5,5 (4,0; 10,0)	16,0 (11,0; 22,5)	0,042
Язвенная болезнь (хронический гастрит), длительность, лет	3,0 (3,0; 20,0)	8,5 (4,0; 13,5)	1,000
Хронический панкреатит, длительность лет	8,5 (5,0; 16,5)	0 (0,0%)	0,667
Жировая болезнь печени, длительность, лет	4,5 (2,5; 9,0)	11,0 (6,5; 15,5)	0,497
Дискинезия желчевыводящих путей, длительность, лет	10,0 (9,0; 22,0)	0 (0,0%)	0,500
Хронический холецистит, длительность, лет	7,0 (4,5; 10,0)	0 (0,0%)	0,645
ЖКБ, длительность, лет	3,5 (1,5; 6,5)	5,5 (5,0; 6,0)	0,400
СРК, длительность, лет	3,5 (1,0; 7,5)	18,5 (12,0; 25,0)	0,131
ВЗК, длительность, лет	2,5 (0,0; 5,0)	0 (0,0%)	0,900
ГБ, длительность, лет	13,5 (5,5; 24,0)	10,0 (10,0; 15,0)	0,702
ИБС, длительность, лет	4,5 (1,0; 10,0)	10,0 (7,5; 12,5)	0,262
БА, длительность, лет	5,0 (0,0; 10,0)	0 (0,0%)	1,000
Хронический бронхит, длительность, лет	5,5 (0,5; 15,0)	16,0 (12,0; 20,0)	0,267
Заболевания ЛОР-органов, длительность, лет	3,0 (1,0; 12,0)	20,0 (10,0; 30,0)	0,381
Ожирение 1-2 степени, длительность, лет	12,5 (4,0; 16,0)	15,5 (15,0; 16,0)	0,533
Сахарный диабет 2-го типа, длительность, лет	12,5 (3,0; 20,0)	16,0 (12,0; 20,0)	0,643
Сопутствующая терапия: группа сартанов, абс., %	4 (9,8%)	3 (7,7%)	0,744
Ингибиторы АПФ, абс., %	2 (2,5%)	1 (2,6%)	0,971
Кальциевые блокаторы, абс., %	6 (7,5%)	2 (5,1%)	0,686
Аспирин, абс., %	8 (9,8%)	4 (10,3%)	0,941
Диуретики, абс., %	4 (4,9%)	0(0,0%)	0,162
Бета-блокаторы (биспролол), абс., %	3 (7,3%)	2 (5,1%)	0,686
Статины, абс., %	2 (2,5%)	1 (2,6%)	0,971
Ингибиторы протонной помпы, абс., %	6 (7,5%)	1 (2,6%)	0,330
Ребагит на догоспитальном этапе, абс., %	2 (2,5%)	0 (0,0%)	0,326
Полиферментные препараты, абс., %	2 (2,5%)	0 (0,0%)	0,326
Пробиотики, абс., %	4 (4,9%)	0(0,0%)	0,162
Метформин, абс., %	8 (10 %)	2 (5,1%)	0,432
НПВС на догоспитальном этапе, абс., (%)	49 (61,0%)	23 (59,0%)	0,855

Статистический анализ проводился в программе IBM SPSS 20.0. Описательная статистика для выборок, согласованных с нормальным распределением, представлена средним арифметическим и стандартным отклонением. Описательная статистика негауссовских распределений включает медиану, а также верхние границы 1 и 3 квартилей. Различия между двумя числовыми выборками определялись при помощи t-критерия Стьюдента при нормальном распределении и критерия Манна–Уитни в случае негауссовского распределения. Для сравнения связанных выборок использовали парный критерий Стьюдента и критерий Вилкоксона в случае негауссовских выборок. Нормальность выборок проверялась при помощи критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллефорса.

Описательная статистика для нечисловых данных представлена количеством объектов с соответствующими значениями, а также

долей (процентами) представительства каждого значения в выборке. Для поиска различий в счетных данных применялся точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона.

Во всех случаях проверки гипотез критический уровень значимости принимали равным 0,05.

Результаты

При легком течении заболевания (n=19) повышение температуры было не выше 38°C, а также отсутствовали критерии среднего и тяжелого течений заболевания. Важно отметить, что при легкой степени тяжести COVID-19 клинические, вирусологические и клинико-лабораторные проявления заболевания не сопровождалось поражением легких по данным КТ. При средней тяжести заболевания, верифицированной у 61 больного, температура тела поднималась выше 38°C, повышалась частота дыхания выше 22 дыхательных движений в 1 мин, отмечались одышка, снижение сатурации

гемоглобина кислородом ниже 95%, а также по данным КТ выявлялись характерные признаки вирусного поражения легких.

Наиболее частым проявлением новой коронавирусной инфекции была лихорадка, которая отмечалась у 70 (87,5%) пациентов, сухой кашель в представленной выборке – у 38 (47,5%) пациентов, продуктивный кашель – у 11 (13,8%) больных. Наличие аносмии как симптома COVID-19 наблюдалось у 35 (48%) пациентов, гипосмии – у 6 (7,5%) больных.

Анализ результатов анкетирования показал, что характерной особенностью гастроэнтерологических проявлений COVID-19 было наличие диспептического синдрома у 67 (83,8%) пациентов, причем наиболее частым симптомом было наличие метеоризма и неустойчивого стула – у 41 (51,25%) пациента. Реже встречалась диарея – у 30 (37,5%) пациентов, тошнота беспокоила 23 (28,75%) пациентов, изжога – 22 (27,5%), горечь во рту – 20 (25%), регургитация – 15 (18,75%), дискомфорт в эпигастрии – 13 (16,25%), тяжесть в правом подреберье – 10 (12,5%), чувство распирания в левом подреберье – 7 (8,75%) пациентов. Снижение аппетита наблюдалось у 41 (51,25%) пациента.

Наличие абдоминального болевого синдрома по результатам проведенного анкетирования было характерно для 36 (45%) пациентов. Особенности его проявлений у больных COVID-19 представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, для больных COVID-19 не была характерна боль определенной локализации. Так, по оценке пациентов наиболее выраженными были боли в эпигастрии – у 6,0 (4,5; 6,5), внизу живота – у 6,0 (5,0; 7,0) и ночные боли – у 5,5 (3,0; 7,0). При этом наиболее часто отмечалась боль в эпигастрии – у 18 (22,5%) больных.

При сопоставлении групп больных COVID-19 по степени тяжести установлено, что средний возраст пациентов с легкой степенью тяжести был статистически значимо меньше ($p < 0,001$) – 22,0 (18,0; 40,0) года, чем у больных средней степени тяжести – 51,0 (39,0; 62,0) год. Важно отметить, что пациенты с легкой степенью тяжести поступали в стационар раньше – в среднем на 5,0 (2,0; 7,5) сутки, в то время как больные со средней степенью тяжести позже – на 7,0 (5,0; 10,0) сутки ($p = 0,007$). Лихорадка диагностирована у 57 (93,4%) больных средней степени тяжести и у 13 (68,4%) пациентов легкой степени тяжести ($p = 0,004$), при этом максимальное значение температуры тела у более тяжелых больных было 38,5°C (37,8; 38,9), а у пациентов с лег-

ким течением заболевания – 37,7°C (37,5; 38,4) ($p = 0,015$). Одышка в 2,5 раза чаще ($p < 0,05$) встречалась у больных средней степени тяжести по сравнению с группой больных легкой степени тяжести. При средней степени тяжести заболевания изжога, боли при глотании и горечь во рту встречались чаще ($p < 0,05$), наиболее часто отмечалось нарушение обоняния и вкуса ($p = 0,1$). В остальном клинические проявления COVID-19 такие, как и слабость, боли в животе различной локализации, тошнота и рвота, нарушения стула, по частоте практически не отличались. Длительность проявлений диспепсии у больных средней степени тяжести была статистически значимо ($p = 0,041$) больше – 15,0 (10,5; 21,0) дня, чем у больных легкой степени тяжести – 13,5 (9,0; 15,0) дня. Изучение анамнеза заболевания показало, что больные средней степени тяжести на догоспитальном этапе чаще, чем больные легкой степени тяжести, принимали азитромицин ($p = 0,003$) и нестероидные противовоспалительные препараты ($p = 0,004$).

Таблица 2
Характеристика абдоминального болевого синдрома у больных COVID-19

Локализация и характеристика болевого синдрома	Частота встречаемости, n (%)	Оценка согласно ВАШ (визуально-аналоговая шкала) (Me(Q1;Q3))
Боль в эпигастрии	18 (22,5)	6,0 (4,5; 6,5)
-« в правом подреберье	10 (12,5)	3,0 (1,0; 4,0)
-« в левом подреберье	8 (10,0)	4,0 (4,0; 5,0)
Боль вокруг пупка	8 (10,0)	3,0 (2,0; 5,0)
-« в правой подвздошной области	7 (8,8)	5,5 (4,0; 6,0)
-« в левой подвздошной области	6 (7,5)	5,0 (2,5; 6,5)
Боли внизу живота	9 (11,3)	6,0 (5,0; 7,0)
Боль по всему животу	9 (11,3)	4,0 (3,0; 6,0)
-« тупая	13 (16,3)	4,0 (4,0; 5,5)
-« ноющая	13 (16,3)	3,0 (1,5; 5,0)
-« натошак, голодная	12 (15,0)	5,0 (4,0; 7,0)
Боли в животе, уменьшающиеся после приема пищи	6 (7,5)	2,0 (1,0; 3,0)
-« в животе провоцируются пищей	9 (11,3)	1,0 (0,0; 4,0)
Боль сразу после еды	11 (13,8)	4,0 (4,0; 6,5)
Ранние (до 1 часа) боли после еды	6 (7,5)	2,0 (0,0; 4,0)
Ночные боли	10 (12,5)	5,5 (3,0; 7,0)
Боли, отдающие в другую область	4 (5,0)	4,0 (0,0; 5,0)
Боль в животе проходит самостоятельно	11 (13,8)	2,0 (1,0; 6,5)
-« купируемая пищей и антацидами	4 (5,0)	2,0 (1,0; 3,0)

Сопоставление данных объективного обследования показало, что для больных COVID-19 средней степени тяжести были характерны меньший рост и большая масса тела, что закономерно сопровождалось статистиче-

ски значимо ($p=0,001$) более высоким ИМТ – $27,0 \text{ кг/м}^2$ (24,5; 29,8), чем при легком течении заболевания – $23,5 \text{ кг/м}^2$ (21,4; 24,7). При поступлении более тяжелое течение COVID-19 сопровождалось тахикардией, повышением АД, статистически значимым ($p<0,01$) увеличением частоты дыхания – до 19,0 (18,0; 20,0) в 1 мин, снижением сатурации гемоглобина кислородом по данным пульсоксиметрии – до 95,0% (93,0; 97,0).

Наиболее характерным изменением клинического анализа крови было снижение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов у больных COVID-19 в сравнении с контрольной группой.

Сопоставление результатов общих анализов крови у больных COVID-19 с легкой и средней степенями тяжести показало, что во второй группе установлена тенденция к снижению концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лимфоцитов и увеличению количества тромбоцитов и лейкоцитов. При этом статистически значимо выше ($p<0,01$) было относительное и абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов, ускорение скорости оседания эритроцитов.

Сравнительное изучение результатов биохимических анализов крови у больных COVID-19 и пациентов контрольной группы представлено в табл. 3.

Таблица 3

Результаты биохимических анализов крови в обеих группах			
Признак Ме (Q1; Q3)	Больные COVID-19 (n=80)	Контрольная группа (n=17)	Значение p
АСТ, Ед/л	29,75 (23,1; 39,75)	21,5 (17,0; 29,25)	0,009
АЛТ, Ед/л	25,5(16,4; 42,8)	15,5(12,0; 28,5)	0,037
Билирубин общий, ммоль/л	11,6 (8,6; 16,3)	10,3 (7,73; 11,68)	0,033
СРБ, мг/л	8,96 (2,46; 26,84)	1,52 (0,75; 3,13)	0,006
Ферритин, нг/мл	156,47 (57,63; 321,22)	77,75(27,8; 135,75)	0,024
ЛДГ, Ед/л	198,5(160,22; 256,50)	160,50(146,00; 184,25)	0,001
Альбумин, г/л	41,45(39,07; 43,87)	60,0(42,75; 87,25)	0,006
Калий, ммоль/л	4,10(3,80; 4,40)	4,25(4,10; 4,60)	0,042
Протромбин по Квику, %	89,0(79,23; 98,0)	116,00(111,25; 130,0)	0,000
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,05(1,003; 1,168)	0,89(0,860; 0,925)	0,000
Д-димер, нг/мл	206,00(137,00; 338,00)	53,00(49,50; 148,00)	0,000

У больных COVID-19 по сравнению с пациентами контрольной группы установлено статистически значимое повышение активности АЛТ и АСТ, ЛДГ, СРБ, общего билирубина и Д-димера, снижение содержания альбумина и калия, протромбина. Динамика остальных биохимических показателей крови не была столь значимой.

Изучение основных показателей у больных COVID-19 легкой и средней степени тяжести показало, что при более тяжелом течении заболевания статистически значимо ($p<0,001$) выше была активность АЛТ и АСТ, содержание глюкозы, СРБ, ферритина, ЛДГ, фибриногена, Д-димера. Статистически значимо ниже ($p<0,01$) в этой группе пациентов было содержание общего белка и альбумина. Также статистически значимо ($p<0,001$) ниже была скорость клубочковой фильтрации у больных средней степени тяжести – $85,0$ (67,0; 93,0) мл/мин в сравнении с пациентами легкой степени тяжести – $103,0$ (91,0; 108,0).

Обсуждение

По данным нашего исследования больные с легкой степенью тяжести поступали в среднем на 2 дня раньше, чем пациенты со средней степенью тяжести. Это подтверждает известное мнение о необходимости как можно

более ранней диагностики и начала проведения лечебных мероприятий [7].

Результаты, характеризующие клинические проявления COVID-19 у пациентов с легкой и средней степенями тяжести заболевания, подтвердили известные данные литературы о наличии лихорадки у большинства (87,5%) пациентов [8]. Кроме этого, больных при поступлении в стационар наиболее часто беспокоили сухой кашель (47,5% пациентов) и аносмия (48% больных). Важно отметить, что по данным анализа результатов анкетирования гастроэнтерологические проявления COVID-19 характеризовались наличием диспептического синдрома у большинства (83,8%) пациентов. При этом наиболее частыми симптомами были снижение аппетита, метеоризм и неустойчивый стул (51,25% пациентов), реже встречалась диарея (37,5% больных), тошнота (28,75% пациентов), изжога (27,5), горечь во рту у каждого четвертого больного. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования ряда авторов, что подтверждает актуальность настоящих исследований и требует поиска новых подходов к ранней диагностике гастроэнтерологических проявлений COVID-19, выявления патогенетических механизмов их развития и путей коррекции [9].

Наличие абдоминального болевого синдрома по результатам проведенного анкетирования было характерно практически для половины (45%) больных COVID-19. Важно отметить, что боль не имела типичной локализации, наибольшую интенсивность по данным исследования имели боли в эпигастрии и внизу живота, а также ночные боли, обусловленные вовлечением в процесс верхних и нижних отделов ЖКТ. Это согласуется с мнением В.Б. Гриневича и соавт. (2020) о необходимости поиска путей многоуровневой протекции органов ЖКТ у больных COVID-19 [2].

Как и предполагалось, сопоставление больных COVID-19 по степени тяжести подтвердило данные ряда авторов о том, что средний возраст пациентов с легкой степенью тяжести был статистически значимо меньше и составил 22,0 (18,0; 40,0) года, в то время как у больных со средней степенью тяжести – 51,0 (39,0; 62,0) года. Характерными были также клинические особенности течения COVID-19 – лихорадка диагностирована у 93,4% больных средней степени тяжести и у 68,4% пациентов легкой степени тяжести ($p=0,004$), при этом максимальное значение температуры тела у более тяжелых больных было $38,5^{\circ}\text{C}$ (37,8; 38,9), а у пациентов с легким течением заболевания – $37,7^{\circ}\text{C}$ (37,5; 38,4) ($p=0,015$). Одышка в 2,5 раза чаще ($p<0,05$) встречалась у больных средней степени тяжести по сравнению с больными легкой степени тяжести. При средней степени тяжести заболевания изжога, боли при глотании и горечь во рту встречались чаще ($p<0,05$), наиболее часто отмечалось нарушение обоняния и вкуса [10].

Нами также получены новые данные, которые дополняют мнение ряда исследователей в отношении длительности проявлений диспепсии в ходе лечения. Так, у больных средней степени тяжести диспепсия длилась статистически значимо ($p=0,041$) больше – 15,0 (10,5; 21,0) дня, чем у больных легкой степени тяжести – 13,5 (9,0; 15,0) дня.

Сопоставление результатов общих анализов крови у больных COVID-19 с легкой и средней степенью тяжести показало, что во второй группе установлена тенденция к снижению концентрации гемоглобина, количества эритроцитов, лимфоцитов, увеличению количества тромбоцитов и лейкоцитов. При этом ($p<0,01$) было высоким относительное и абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов, ускорена СОЭ.

Как известно, применительно к тяжелому течению заболевания важное место в раз-

витии комплекса патогенетических изменений органов ЖКТ при COVID-19 имеет печень. Так анализ результатов исследования S. Parasa и соавт. показал, что повышение активности АСТ наблюдалось у 20% пациентов с COVID-19, а АЛТ – в 14,6% случаев заболевания [11]. Другие авторы указывают на то, что в 14-53% случаев заболевания COVID-19 наблюдаются высокие уровни активности аминотрансфераз (АСТ и АЛТ) [12]. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) также была повышена в 31,58% случаев заболевания COVID-19 [13]. Отмечено, что повышение уровня печеночных ферментов часто является преходящим, особенно при легких формах заболевания, а значительное повышение уровня их активности наблюдается при тяжелом течении COVID-19. Повреждение печени, связанное с COVID-19, не коррелирует с риском смерти. Однако увеличение длительности госпитализации наблюдалось именно у лиц с повышенными значениями ферментов печени [12].

В доступной литературе отсутствуют сравнительные данные об активности печеночных ферментов у пациентов с COVID-19 средней и легкой степени тяжести, в том числе на этапе поступления в стационар. Нами установлено, что у больных COVID-19 по сравнению с пациентами контрольной группы установлено статистически значимое повышение активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, содержания СРБ, общего билирубина и Д-димера и снижение содержания альбумина и калия, протромбина. Динамика остальных биохимических показателей крови не была столь значимой и находилась на уровне тенденции. Сопоставление основных перечисленных показателей у больных COVID-19 легкой и средней степеней тяжести показало, что при среднетяжелом течении заболевания статистически значимо ($p<0,001$) выше была активность АЛТ и АСТ, содержание глюкозы, СРБ, ферритина, ЛДГ, фибриногена, Д-димера. В этой группе пациентов было снижено ($p<0,01$) содержание общего белка и альбумина, также снижена ($p<0,001$) скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у больных средней степени тяжести – 85,0 (67,0; 93,0) мл/мин в сравнении с пациентами легкой степени тяжести – 103,0 (91,0; 108,0). Использование и учет показателя СКФ при подборе препаратов и коррекции их дозировок мы считаем принципиально необходимым элементом системы профилактики побочных эффектов применения медикаментов различных фармакологических групп у больных COVID-19. По мнению ряда авторов эта проблема представляется крайне актуальной [14].

Заключение

Очевидно, что успехи в борьбе с COVID-19 связаны, с одной стороны, с комплексом противоэпидемических мер и увеличением темпов иммунизации населения, с другой – с системным глубоким изучением патогенетических механизмов развития заболевания, поиском путей эффективного лече-

ния этого заболевания и профилактики развития осложнений. Определение основных механизмов формирования гастроэнтерологических проявлений COVID-19, опосредованных нарушением кишечной проницаемости и микробиома человека, представляет собой актуальное направление дальнейших научно-практических изысканий.

Сведения об авторах статьи:

Ратникова Анна Константиновна – младший научный сотрудник, врач-кардиолог высшей категории приемного отделения ФГБУ СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова ФМБА России, главный врач санатория «Первая Линия», HealthCareResort, Санкт-Петербург. Адрес: 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 4; 197720, г. Санкт-Петербург, Приморское шоссе 502, лит. А. E-mail: a.ratnikova@hresort.ru. ORCID: 0000-0003-3279-6448.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия-13 (14.10.2021). – М., 2021. – 237 с.
2. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19: клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание) / В.Б. Гриневич [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 177, №3. – С.5-82. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
3. Патология пищеварительного тракта и печени при COVID-19 / Яковенко Э.П. [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – Т. 176, № 4. – С. 19-23. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23.
4. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] //Lancet. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P. 497–506. 1144–1145. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
5. Metawea, M. I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. / M. I. Metawea, W.I. Yousif, I. Moheb / Digestive and liver disease. – 2021. – Vol. 53, №12. – P. 146–152. doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010.
6. Alqahtani,S.A. Liver injury in COVID-19: The current evidence / S.A. Alqahtani, J.M. Schattenberg // United Eur.Gastroenterol J. – 2020. – Vol. 8, № 5. – P.509-519. doi:10.1177/2050640620924157.
7. Kordzadeh-Kermani, E. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / E. Kordzadeh-Kermani, H. Khalili, I. Karimzadeh //Future Microbiol. – 2020. – Vol. 15, № 5. – P.1287-1305. doi:10.2217/fmb-2020-0110.
8. What GI physicians need to know during COVID-19 pandemic / P.J. Thuluvath[et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2021. – Vol. 66, № 7.– P. 2865–2875. doi.org/10.1007/s10620-020-06625-4.
9. Effect of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19 / Z. Zhou [et al.] // Gastroenterology. – 2020. – Vol. 158, №8.– P.2294.
10. Ong, J. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective / J. Ong, B.E. Young, S. Ong // Gut. – 2020. – Vol.69, №6.– P.1144–1145.
11. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019 / S. Parasaf[et al.] // JAMA. – 2020. – Vol.3, №6.– P.E2011335.
12. Wong, S.H. Covid-19 and the digestive system / S.H. Wong, R. Lui, J.J. Sung // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol.35, №5.– P.744–748.
13. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (Covid-19) pneumonia with other pneumonias / D. Zhao [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2020. – Vol.71, №15.– P. 756-761. doi:10.1093/cid/ciaa247.
14. Rismanbaf, A. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor / A. Rismanbaf, S. Zarei // Arch. Acad. Emerg. Med. – 2020. – Vol.8, №1.– P.e17.

REFERENCES

1. Temporary methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version-11 (07.05.2021). Moscow. 2021. 224 p. (in Russ.).
2. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I. [et al.]. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic. Clinical Practice Guidelines by the Russian scientific medical society of internal medicine (RSMSIM) and the Gastroenterological Scientific Society of Russia (2nd edition). Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya (Experimental and Clinical Gastroenterology). 2021;(3):5-82 (in Russ.). doi: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
3. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Agafonova N.A. Pathology of the digestive tract and liver with COVID-19. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;174(4):19-23. (In Russ.). doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-176-4-19-23.
4. 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 (in Engl.).
5. Metawea M. I. Yousif W.I., Moheb I. COVID 19 and liver: An A-Z literature review. Digestive and liver disease. 2021; 53(12):146–152. (in Engl.). doi.org/10.1016/j.dld.2020.09.010.
6. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: The current evidence. United Eur. Gastroenterol J. 2020; 8(5): 509-519. (in Engl.). doi: 10.1177/2050640620924157.
7. Kordzadeh-Kermani E., Khalili H., Karimzadeh I. Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Future Microbiol. 2020; 15(5):1287-1305. (in Engl.). doi:10.2217/fmb-2020-0110.
8. Thuluvath P.J., Alukal J.J., Ravindran N. [et al.]. What GI physicians need to know during COVID-19 pandemic. Dig. Dis. Sci. 2021;66:2865-2875 (in Engl.). doi: 10.1007/s10620-020-06625-4.
9. Zhou S., Wang Y., Zhu T., Xia L. CT features of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. Am. J. Roentgenol. 2020;214(6):1287–1294 (in Engl.).
10. Ong J., Young B.E., Ong S. [et al.]. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. Gut. 2020; 69(6): 1144–1145. (in Engl.).
11. Parasa S., Desai M., Thoguluva Chandrasekar V. [et al.]. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with Coronavirus Disease 2019. JAMA Netw. Open. 2020;3(6):E2011335 (in Engl.).
12. Wong S.H., Lui R., Sung J.J. [et al.]. Covid-19 and the digestive system. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020; 35(5): 744–748. (in Engl.).
13. Zhao D., Yao F., Wang L. [et al.]. A comparative study on the clinical features of Coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. Clin. Infect. Dis. 2020;71(15):756-761(in Engl.).
14. Rismanbaf A., Zarei S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. Arch. Acad. Emerg. Med. 2020; 8(1):e17. (in Engl.).

И.В. Сахаутдинова, И.М. Таюпова, И.С. Засядкин, Р.И. Громенко
**ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДЫ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ
ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье рассматривается влияние новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 на течение беременности, роды и состояние новорожденных. Известно, что иммунологические взаимоотношения в системе мать – плацента – плод являются сложными и считаются не до конца изученными. Инфекционные заболевания у беременных в силу иммунотолерантности организма протекают зачастую в более тяжелой форме, чем у небеременных женщин, а наличие сопутствующих соматических заболеваний только усугубляет клиническую картину. В большинстве случаев симптоматика при SARS-CoV-2 во время беременности имеет сходство с общепопуляционной картиной, но во время гестации повышен риск развития тяжелой пневмонии, тромбозов, полиорганной недостаточности, увеличения вероятности интенсивной терапии и возможности в эндотрахеальной интубации. Поэтому беременные, инфицированные SARS-CoV-2, составляют группу высокого риска по развитию тяжелого течения заболевания и смертности.

Инфицирование новой коронавирусной инфекцией COVID-19 приводит к различным осложнениям гестации, характеризующимися повышением частоты преждевременных родов, аномалиями родовой деятельности, оперативного родоразрешения, осложненным течением послеродового периода, риском инфицирования новорожденного.

Ключевые слова: COVID-19, беременность, осложнения, перинатальные исходы, новорожденные.

I.V. Sakhautdinova, I.M. Tayupova, I.S. Zasyadkin, R.I. Gromenko
**THE COURSE OF PREGNANCY, CHILDBIRTH, AND PERINATAL OUTCOMES
FOR PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**

This article discusses the effect of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 on the course of pregnancy, delivery and the condition of newborns. It is known that immunological relationships in the maternal-placental-fetal system are complex and not fully understood. Infectious diseases in pregnant women due to immune tolerance are often more severe than in non-pregnant women, and the presence of comorbid somatic diseases only aggravates the clinical picture. In most cases of SARS-CoV-2, clinical manifestations during pregnancy are similar to the general population picture, but during gestation, the risk of severe pneumonia, thrombosis, multiple organ failure increases, increased need for intensive care and the need for endotracheal intubation. Therefore, pregnant women infected with SARS-CoV-2 are at high risk of developing a severe course of the disease.

Infection with the new coronavirus infection COVID-19 leads to various complications of gestation, which is characterized by an increased incidence of preterm labor, abnormal delivery, operative delivery, complicated course of the postpartum period, the risk of infecting the newborn.

Key words: COVID-19, pregnancy, complication, outcomes, newborns.

Пандемия, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом коронавируса 2 (SARS-CoV-2), официально объявленная ВОЗ 11 марта 2020 года, является вызовом медицинскому сообществу. Предыдущие вспышки вирусных инфекционных заболеваний показали, что наиболее высокий риск инфицирования и возникновения осложнений имеют пациенты с хронической соматической патологией, лица пожилого возраста и беременные [1,2]. Следует подчеркнуть, что имеющиеся сведения о клинических особенностях COVID-19, включая влияние вируса на репродуктивную систему, методы его профилактики и лечения весьма ограничены и зачастую носят противоречивый характер [1,3,4].

В настоящее время продолжают углубленное изучение клиник-патогенетических и эпидемиологических аспектов новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19, а также поиск лекарственных препаратов с учетом изменчивости вируса и появления его новых штаммов [2,5]. В нашей стране периодически обновляются временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой

коронавирусной инфекции (COVID-19)» (14 версия от 27.12.2021 г.) [6]. В акушерской практике в настоящее время действуют методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (4 версия от 05.07.2021 г.) [7].

Вне беременности у пациенток с адекватным иммунным ответом без имеющихся факторов риска действие вируса подавляется достаточно быстро, что подтверждается развитием легкой формы или среднетяжелым течением заболевания без осложнений и полное выздоровление [2-4]. В период гестации организм женщины подвергается иммунологическим изменениям адаптационного характера. Известно, что инфекционные заболевания у беременных протекают в более тяжелой форме, что обусловлено возникновением иммунотолерантности организма у будущих матерей. Группу высокого риска по развитию тяжелых форм НКИ составляют беременные, имеющие в анамнезе заболевания дыхательной системы (бронхиты, бронхиальная астма), а также болезни сердечно-сосудистой, эндо-

кринной систем, заболевания почек, онкологические заболевания, ожирение [8].

Установлено, что заболеваемость SARS-CoV-2 у беременных выше, чем в популяции, а ввиду уникальных иммунных характеристик и восприимчивости к респираторным патогенам, инфицированные SARS-CoV-2 должны рассматриваться как группа высокого риска по тяжелой заболеваемости и смертности [9]. Физиологические особенности беременности повышают восприимчивость к инфекциям и приводят к высокой частоте дыхательной недостаточности [10]. Преобладание Т-хелперов 2 (Th2) во время беременности особенно важно для защиты плода. Вместе с тем именно Т-хелперы 1 (Th1) в основном участвуют в реакции на инфекцию, однако их содержание снижается во время беременности, что приводит к уязвимости женщин к вирусным инфекциям [10]. Установлено, что у беременных повышен риск развития тяжелой и критической пневмонии, тромбоза, кардиомиопатии, полиорганной недостаточности, что увеличивает вероятность интенсивной терапии и эндотрахеальной интубации [7,14].

Клиническая картина SARS-CoV-2 у беременных схожа с общепопуляционной, в большинстве случаев характерно бессимптомное течение инфекции [1,17]. Наиболее частыми проявлениями НКИ являются лихорадка, слабость, кашель, миалгия [11]. Опасность заключается в том, что на фоне казалось бы стабильного течения болезни возможно резкое ухудшение состояния вплоть до критического, что подтверждается данными о причинах повышенной смертности беременных [13].

Несмотря на то, что влияние вируса на течение беременности и состояние плода до конца не изучено, инфицирование женщин SARS-CoV-2 ассоциировано с более высоким уровнем преждевременных родов и кесарева сечения, увеличением частоты дистресс-синдрома и перинатальной смертности [15,16]. Так, частота преждевременных родов у пациенток с COVID-19 составляет 4,3-25%, преэклампсии – 5,9%, несвоевременного излития околоплодных вод – 9,2%, задержки роста плода – 2,8-25%. [2,6]. В период пандемии в отделение реанимации и интенсивной терапии госпитализируется 3,6-31,3% беременных, потребность в ИВЛ составляет около 4,0%, погибает 0,14-2,7% пациенток. Родоразрешение в подавляющем большинстве случаев происходит преимущественно путем операции кесарево сечение – 48-100%, частым осложнением в

послеродовом периоде являются послеродовые кровотечения (54,5%) [11-13].

Среди перинатальных исходов наиболее часто регистрируются дистресс-синдром плода (26,5-30%), низкая масса тела при рождении у каждого 4-го ребенка, асфиксия новорожденного (1,4%). Госпитализация новорожденных в отделение интенсивной терапии требуется в 43% случаев, перинатальная летальность составляет 0,35-2,2% [12,17,18].

Вертикальная передача вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду в настоящее время обсуждается. Не имеется убедительных данных о том, что плацентарный барьер надежно защищает от вертикальной передачи вируса [19,20]. Систематический обзор, включивший 100000 беременных, показал возможность вертикальной трансмиссии у 5,3% женщин с частотой рождения COVID-19 позитивных новорожденных в 8% наблюдений. Частота выделения SARS - CoV-2 из плаценты зарегистрирована в 12% случаев, из пуповины – в 6%, из амниотической жидкости – в 5,6%, из грудного молока – в 5,0%, из вагинального секрета – в 4,6% наблюдений. Исследователи показали положительную активность вируса после родов с неблагоприятными последствиями для новорожденных [13]. Вирусная нагрузка в тканях плаценты была значительно выше, чем в околоплодных водах и крови матери. Иммуногистохимическое исследование плацентарной ткани также показало высокий уровень инвазии SARS - CoV-2 в клетки трофобласта и воспалительные изменения плаценты [20].

Безусловно, защита новорожденного от инфекции зависит от врожденного иммунитета и антител матери. Оценка уровня материнских антител, вырабатываемых в ответ на инфекцию и проникающих через плаценту к плоду, необходима для понимания степени защиты новорожденного от SARS-CoV-2. В дополнение к трансплацентарной передаче специфических антител отмечена их транслокация путем грудного вскармливания от матерей с высокими титрами. Некоторые авторы считают, что возможно проникновение вируса с грудным молоком, хотя эти данные не имеют в настоящее время аргументированных доказательств, что подтверждается отсутствием передачи при исследовании других коронавирусов (SARS, MERS) [17,18].

Таким образом, в выяснении механизмов вертикальной передачи инфекции от матери к плоду остается много нерешенных вопросов. Неясно, какие дополнительные обстоятельства оказывают влияние на случаи

трансплацентарной передачи инфекции от матери к плоду. Предстоит выяснить, какое значение в передаче инфекции играют специфические факторы, такие как вирусная нагрузка, состояние иммунной системы матери, в частности наличие цитокинового шторма, которые могут привести к развитию патологии плаценты с последующим трансплацентарным проникновением инфекции. Безусловно, для детального понимания механизма передачи вируса во время беременности и его влияния на течение гестации, фетоплацентарный комплекс, состояние внутриутробного плода необходимы дальнейшие исследования.

Несмотря на то, что с начала пандемии COVID-19 были достигнуты определенные успехи в вопросах клинической картины ин-

фекции у беременных и новорожденных, следует подчеркнуть, что данные, которые в настоящий момент представлены, зачастую носят противоречивый характер ввиду сложности клинко-патогенетических, эпидемиологических, диагностических, лекарственных, профилактических аспектов. Особый интерес представляет определение антигенной активности при формировании иммунитета у беременных в зависимости от срока гестации. Чрезвычайно важной на сегодняшний день задачей является продолжение поиска диагностических критериев, которые бы позволили спрогнозировать определение стадии и степени тяжести заболевания у беременных, а также подбор наиболее оптимальных методов лекарственной терапии.

Сведения об авторах статьи:

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, главный врач ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Уфа. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: indira2172@yandex.ru.

Таупова Ирина Маратовна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tauyupova_im@mail.ru.

Засядкин Игорь Сергеевич – заместитель министра по родовспоможению и детству Республики Башкортостан, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: zasyadkin.is@bashkortostan.ru.

Громенко Регина Ильдаровна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: reginagromenko@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019. (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention / Z. Wu [et al.] // JAMA. – 2020. – Vol. 323, №13. – P. 1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648. PMID:32091533.
2. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395 (10223). – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Neonates born to mothers with COVID-19: data from the Spanish society of neonatology registry/ Sanchez-Luna M. [et al.] // Pediatrics. – 2021. – Vol. 147, №2. doi org/10.142/pers.2020-015065.
4. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020 / Mizumoto K. [et al.] // Eurosurveillance. – 2020. – Vol. 25, №10. – P. 1-5. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25/10/2000180.
5. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. / P. Gautret [et al.] // J. Antimicrob. Agents. – 2020. Vol. 56, №1: 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 14 от 27.12.2021). URL: https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1644164997&tld=ru&lang=ru&name=%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021. (дата обращения 20.11.2021)
7. Методические рекомендации «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 4 от 05.07.2021). URL: https://static.o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf. (дата обращения 14.10.2021).
8. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Version 12: RCOG. 14.10.2020. – 77p. <https://www.rcm.org/media/4383/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf>
9. Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. / H. Lui [et al.] // J. Reprod. Immunol. – 2020. – №139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122.
10. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy/ P. Dashraath [et al.] //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2020. – №222. – P.521-531. doi:10./j.ajog.2020.03.021.
11. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis/ K. Diriba [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 2020. – Vol. 25, №1. – P.39. doi 10.1186/s4001-020-0439-w. PMID: 32887660; PMCID: PMC7471638.
12. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока / Т.Е. Белокрыницкая [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 2. – С. 48-54.
13. Clinical characteristics and outcomes pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. / M. Jafari [et al.] // Rev. Med. Virol. – 2021. – Vol. 31, №5. – P. 1-16. doi: 10.1002/rmv.2208.
14. COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis /G. Capobianco [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020. – Vol. 252. – P.543-558. doi10.1016/j.ejogrb.2020.07.006.
15. Maternal mortality and COVID-19/ M. Takemoto [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal Med. – 2020. – Vol.16. – P. 1-7. doi:10.1080/14767058.2020.1786056.
16. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status-United States, January 22–October 3, 2020/ L.D. Zambrano [et al.] // MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2020. – Vol. 69, № 44. – P. 1641-1647. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3.
17. Pregnancy and neonatal outcomes in SARS-CoV-2 infection: a systematic review / R.S. Chamseddine [et al.] // J. Pregnancy. – 2020. – Vol. 7. Article ID 4592450. doi: 10.1155/2020/4592450.

18. Влияние COVID-19 на исходы беременности и состояние новорожденных (обзор литературы) / Ю.А. Косолапова [и др.] // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2021. – Т. 9, № 4. – С. 63-70.
19. SARS-CoV-2 infection of the placenta / H. Hosier [et al.] // J. Clin. Invest. 2020. – Vol. 130, № 9. – P. 4947-4953. doi:10.1172/JCI139569.
20. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection / A.J. Vivanti [et al.] // Nat. Commun. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 1-7. doi:10.1038/s41467-020-17436-6.

REFERENCES

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019. (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. 323 (13): 1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648. PMID:32091533.
2. 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.
3. Manuel Sanchez-Luna, Belen Fernandez Colomer, Concepcion de Alba Romero [et al]. Neonates born to mothers with COVID-19: data from the Spanish society of neonatology registry. Pediatrics. 2021; 147 (2): e2020015065. doi org/10.142/pers.2020-015065.
4. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A. [et al.] Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Eurosurveillance. 2020; 25 (10):1-5. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25/10/2000180.
5. Gautret F, Lagier J-C, Parola P [et al.] Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. Int. J. Antimicrob. Agents. 2020; 56(1): 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
6. Vremennyye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19» (Versija 14 ot 27.12.2021). URL: https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1644164997&tld=ru&lang=ru&name=%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V14_27-12-2021. (In. Russ)
7. Metodicheskie rekomendacii «Organizacija okazaniya medicinskoj pomoshhi beremennym, rozhenicam, rodil'nicom i novorozhdennym pri novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19» (Versija 4 ot 05.07.2021). URL: [https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/ attachments/ attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf](https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/057/333/original/05072021_MR_Preg_v4.pdf). (In. Russ)
8. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 12: RCOG, 14.10.2020. 77 p. <https://www.rcm.org.uk/media/4383/2020-10-14-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v12.pdf>
9. Lui H, Wahg LL, Zhao SJ. [et al.] Why are pregnant women susceptible to COVID-19? An immunological viewpoint. J Reprod Immunol. 2020; 139:103122. doi: 10.1016/j.jri.2020.103122.
10. Dashraath P, Wong JJJ, Lim MXK. [et al.] Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2020; 222, 521–531. doi:10.1016/j.ajog.2020.03.021.
11. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, Mers-CoV and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. Eur J med Res. 2020 Sep 4;25 (1):39. doi 10.1186/s4001-020-0439-w. PMID: 32887660; PMCID: PMC7471638.
12. Belokrinickaja T.E., Artyumuk N.V., Filippov O.S. [et al.] Klinicheskoe techenie, materinskie i perinatal'nye ishody novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 u beremennyh Sibiri i Dal'nego Vostoka. Akusherstvo i ginekologija. 2020; 2: 48-54. (In. Russ).
13. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA. [et al.] Clinical characteristics and outcomes pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev. Med. Virol. 2021 Sep; 31(5):1-16. doi: 10.1002/rmv.2208.
14. Capobianco G, Saderi L, Aliberti S. [et al.] COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020 Sep; 252:543-558. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.07.006.
15. Takemoto MLS, Menezes MO, Andreucci CB. [et al.] Maternal mortality and COVID-19. J. Matern. Fetal. Neonatal Med. 2020 Jul 16:1-7. doi:10.1080/14767058.2020.1786056.
16. Zambrano LD, Ellington S, Strid P. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status-United States, January 22–October, 2020. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2020 Nov6;69 (44):1641-1647. doi: 10.15585/mmwr.mm6944e3.
17. Chamseddine RS, Wahbeh F, Chervenak F. [et al.] Pregnancy and neonatal outcomes in SARS-CoV-2 infection: a systematic review J. Pregnancy. 2020. Okt7;2020:4592450. doi: 10.1155/2020/4592450.
18. Kosolapova Ju.A., Morozov L.A., Invinjaeva E.V. [et al.] Vlijanie COVID-19 na ishody beremennosti i sostojanie novorozhdenn nyh (obzor literatury). Akusherstvo i ginekologija: novosti, mnenija, obuchenie. 2021; 9(4): 63-70. (In. Russ).
19. Hosier H, Farhadian SF, Morotti RA. [et al] SARS-CoV-2 infection of the placenta. J. Clin. Invest. 2020; 130(9): 4947-4953. doi:10.1172/JCI139569.
20. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S. [et al.] Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. Nat. Commun. 2020; 11(1):3572. doi:10.1038/s41467-020-17436-6.

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.15

© Л.Р. Ганиева, С.Н. Ивакина, 2021

Л.Р. Ганиева, С.Н. Ивакина
**ПОРТРЕТ РУКОВОДИТЕЛЯ РОЗНИЧНОЙ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
 ГОРОДА УФЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

В условиях финансово-экономического кризиса, падения реальных доходов и платежеспособности населения аптечным организациям (АО) приходится адаптировать свою деятельность под влиянием внешних факторов при чутком контроле руководителя организации.

Цель исследования: разработка портрета руководителя АО, осуществляющей розничную торговлю (отпуск) лекарственных препаратов населению с использованием социологических исследований.

Материал и методы. Изучение проводилось методом социологического опроса с использованием анкетирования 132 руководителей АО города Уфы.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что возглавляют АО молодые замужние женщины, окончившие учебные заведения, расположенные в родном городе. Выбор ими профессии обусловлен ее престижностью (21,2%). В работе руководителя чаще используются знания по менеджменту и психологии (28,8 и 34,8% соответственно). Работа в должности руководителя в современных условиях у 75,7% респондентов вызывает стресс различной степени выраженности вплоть до эмоционального выгорания.

Заключение. Завышенные требования к специалистам фармацевтической отрасли, отсутствие нормирования труда и низкий размер заработной платы могут приводить к эмоциональному выгоранию и способствовать уходу из профессии.

Ключевые слова: руководитель аптечной организации, розничный сектор, стресс, эмоциональное выгорание, социологические исследования.

L.R. Ganieva, S.N. Ivakina
**PORTRAIT OF THE MANAGER OF THE RETAIL SECTOR PHARMACY
 ORGANIZATION IN MODERN CONDITIONS**

In the context of the financial and economic crisis, falling real incomes and the population's ability to pay, pharmacy organization (PO) have to adapt their activities under environmental factors under the strict control of a manager.

Purpose: to develop a portrait of a PO that carries out retail trade (dispensing) of medicinal products for the manager using sociological research.

Material and methods. The research was carried out by the method of a sociological survey using a questionnaire survey of 132 managers of the city of Ufa.

Results and discussion. It was revealed that the heads of pharmacy organizations are young married women who graduated from educational institutions located in their hometown. Their choice of a profession is due to its prestige (21.2%). In the work of a manager, knowledge of management and psychology is more often used (28.8 and 34.8%, respectively). Working as a manager in modern conditions in 75.7% of respondents causes stress of varying severity, up to emotional burnout.

Conclusions. Thus, overestimated requirements for specialists in the pharmaceutical industry, lack of labor rationing and low wages lead to emotional outburst and retirement from the profession.

Key words: head of a pharmacy organization, retail sector, stress, emotional burnout, sociological research.

На сегодняшний день, работая в должности руководителя аптечной организации (АО), фармацевтическим специалистам приходится постоянно сталкиваться с психологическими и физическими нагрузками и периодически возникающими стрессовыми ситуациями [4]. Особенно это касается АО розничного сектора фармацевтического рынка, что обусловлено финансово-экономическим кризисом в стране, высоким уровнем инфляции, падением реальных доходов населения и снижением его покупательской платежеспособности [2]. Вышеперечисленные факторы определяют потребительское поведение, что в свою очередь напрямую влияет на деятельность АО, эффективность которой зависит от умения руководителя оперативно реагировать на изменения факторов внешней среды и выбирать адаптационную политику для АО в

конкретной ситуации. Это, безусловно, сказывается на состоянии здоровья, уровне работоспособности руководителя АО при реализации основной цели согласно профессиональному стандарту – удовлетворение потребностей населения в безопасных, эффективных и качественных лекарственных препаратах (ЛП) и товарах аптечного ассортимента (ТАА) [6]. Поэтому актуальным является выявление трудностей и стрессоров, оказывающих влияние на профессиональную деятельность руководителя АО, а также мотивационных факторов выбора профессии и степени удовлетворенности ею.

Цель исследования – описание портрета руководителя АО, осуществляющей розничную торговлю (отпуск) лекарственных препаратов населению с применением социологических исследований.

Материал и методы

Для формирования портрета руководителя АО использовался метод социологического опроса в форме анкетирования, которое позволяет путем постановки определенного

набора вопросов каждому из участников выбранной группы изучить возникшую проблему [3,5]. Разработанная анкета состояла из 49 вопросов, сгруппированных в три раздела (табл. 1).

Таблица 1

Основные разделы анкеты и их характеристика	
Раздел анкеты	Краткая характеристика вопросов
Социально-демографический	Вопросы, касающиеся возраста респондента, пола, семейного положения, стажа работы
Мотивационно-образовательный	Источники информации и мотивационные факторы выбора профессии, образовательного учреждения, знания, необходимые в работе руководителя
Профессиональный	Вопросы, касающиеся места работы (месторасположение, форма собственности АО), степени справляемости с занимаемой должностью, удовлетворенности работой, стрессовых факторов, встречающихся в работе руководителя АО, наличия эмоционального выгорания относительно выбранной профессии, возможных условий ухода из профессии

Исследование проводилось в 2019-2020 гг. (с сентября по февраль). В процессе исследования использовались следующие методы: 1) индивидуальное опосредованное анкетирование фармацевтических специалистов – опрос проводился среди 132 руководителей АО розничного сектора г. Уфы, что обеспечивает репрезентативность выборки [1]; 2) экономико-статистический метод (группировки и сравнения).

Полученные данные были обработаны с применением программы Microsoft Office Excel 2007 версия 12.0.

Результаты и обсуждение. Опрос показал, что все респонденты – женщины (132 руководителя АО), из них 34,8% (46 человек) были не замужем. Средний возраст составил 40,2 года, средний стаж работы – 11,2 года, стаж работы в должности руководителя АО – 9,4 года. Большинство руководителей окончили Башкирский государственный медицинский университет (БГМУ) или Бирский медико-фармацевтический колледж (БМФК), что обусловлено нахождением учебных заведений в городе, в котором респонденты проживали (табл. 2).

Таблица 2

Распределение ответов респондентов на вопросы мотивационно-образовательного раздела			
Показатели	Перечень исследуемых характеристик при опросе	Распределение ответов	
		%	кол-во человек
Образовательные (учебные) учреждения, которые окончили руководители АО	БГМУ	37,1	49
	БМФК	25,8	34
	Южно-уральский государственный медицинский университет	18,9	25
	Пермская государственная фармацевтическая академия	11,4	15
	Свердловский областной медицинский колледж	6,8	9
Причины выбора образовательного учреждения	Находится в регионе (городе) проживания респондента	50,0	66
	Находится в городе проживания	22,7	30
	Высокий рейтинг вуза	13,6	18
	Целевое направление	10,6	14
	Выбор родителей	3,1	4
Мотивационные факторы выбора профессии	Престижность	21,2	28
	Зароботная плата	16,7	22
	Отсутствие проблем с трудоустройством	15,2	20
	Причастность к медицине	12,1	16
	Забота о людях	12,1	16
	Карьерный рост	10,6	14
	Получаемые знания	7,6	10
Знания, необходимые в работе и/или в жизни	Выбор родителей	4,5	6
	Знания в области психологии	34,8	46
	Знания в области менеджмента	28,8	38
	Знания в области маркетинга	21,2	28
	Знания в области экономики	15,2	20

Основными мотивационными факторами выбора профессии являлись престижность, заработная плата и отсутствие проблем с трудоустройством (отметили 21,2%, 16,7% и 15,2% опрошенных респондентов соответственно). Еще до начала работы большинство (83,3%/110 опрошенных) респондентов знали о выбранной профессии, о ее социальной значи-

мости для общества. О необходимости знаний по менеджменту и психологии в профессиональной деятельности и в жизни заявили 28,8% и 34,8% руководителей АО соответственно.

Большинство опрошенных респондентов работают в АО частной формы собственности, расположенных в спальном районе, имеют в подчинении коллективы до 10 человек (табл. 3).

Таблица 3

Распределение ответов респондентов на вопросы профессионального раздела			
Показатели	Перечень исследуемых характеристик при опросе	Распределение ответов	
		%	кол-во человек
Месторасположение АО	Спальный район	62,1	82
	Деловой район	12,1	16
	Новостроящийся район	25,8	34
Форма собственности АО	Частная форма	83,3	110
	Государственная форма	16,7	22
Количество сотрудников в подчинении	До 10 человек	97,7	129
	От 10 до 20 человек	2,3	3
Является ли работа в АО трудоемкой	Да	81,8	108
	Нет	18,2	24
Степень справляемости с обязанностями по занимаемой должности	Менее 60%	3,0	4
	От 60 до 80%	10,6	14
	На 80% и более	86,4	114
Стрессоры, оказывающие влияние на работу руководителей	Условия работы	20,5	27
	Внешние факторы	18,2	24
	Профессиональные факторы	15,2	20
	Личностные факторы	13,6	18
	Взаимоотношения с коллегами/подчиненными	12,9	17
	Производственные факторы	9,8	13
	Экстремальные факторы	9,8	13

Работу в АО считают трудоемкой, однако большинство руководителей справляются с ней на 80% и более (86,4%/114 респондентов). Выявлено, что для 20,5% руководителей одним из стрессоров являются условия работы, а именно: отсутствие комнаты для приема пищи, отсутствие условий для отдыха и удовлетворения нужд, однообразии деятельности. Среди внешних факторов стрессором является воровство покупателей, общение с «трудными» покупателями. Третье и четвертое место по стрессовости у руководителей АО занимают профессиональные (игра «уга-

дай» лекарственный препарат (ЛП) с покупателем) и личностные (частые ошибки в работе, личные переживания) факторы (табл. 3). Следует обратить внимание на то, что 65,2% респондентов считают, что эти стрессоры могут привести к дезадаптации и эмоциональному выгоранию, а также оказывать влияние на взаимоотношения с другими людьми.

Эмоциональное состояние руководителей АО выявляли по предложенной нами 5-балльной шкале путем субъективного оценивания ими собственного состояния на момент опроса (табл. 4).

Таблица 4

Распределение ответов респондентов относительно своего эмоционального состояния		
Характеристика эмоционального состояния	Распределение ответов	
	%	кол-во человек
Отсутствие эмоционального напряжения истресса (0 баллов)	9,1	12
Нет стресса (1 балл)	15,2	20
Небольшой стресс, слабые эмоции (2 балла)	28,8	38
Эмоциональное напряжение, обыденный стресс (3 балла)	22,7	30
Частые и сильные эмоции, регулярный стресс, эмоциональное выгорание (4 балла)	16,7	22
Очень сильные эмоции, постоянный стресс, эмоциональное истощение и выгорание (5 баллов)	7,5	10

При оценке собственного эмоционального состояния лишь 24,3% руководителей отметили отсутствие стресса, 75,7% испытывают стресс и эмоциональное напряжение различной степени выраженности (от слабого до эмоционального истощения и выгорания) (табл. 4). Выявлено, что для купирования тревожных состояний 46,2% (61 руководитель) принимают ЛП, среди которых лидируют снотворные и седативные ЛП. Кроме того, 43,9% (58 человек) используют разные методы для снятия стресса (спорт/йога, танцы, кулинария, медитация, психотерапия и др.), среди которых лидируют шопинг (41,4%) и прослушивание музыки (27,6%).

В ходе социологического опроса выявлено, что среди факторов, оказывающих влия-

ние на работу руководителя АО, особенно в начале своей профессиональной деятельности, респонденты отметили недостаточность знаний –16,7% (22 респондента) и необходимость работы с людьми – 9,1% (12 респондентов). Кроме того, 40,2% руководителей (53 респондента) не испытывают удовлетворения от работы в АО и от выбранной профессии. Среди опрошенных респондентов 40,2% (53 руководителя) считают, что нынешние требования к фармацевтическим работникам завышены и необходимы изменения в законодательной базе, 66,7% (88 руководителей) придерживаются мнения о необходимости нормирования труда и более четком разделении функций между специалистами фармацевтической отрасли в рамках должностей.

Большинство руководителей АО рассматривают возможность ухода из выбранной профессии – 83,3% (110 респондентов), при этом главной причиной ухода отмечают низкую заработную плату – 30,9% (34 человека) (табл. 5).

Таблица 5
Причины, способствующие уходу из профессии

Причины ухода из профессии	Распределение ответов	
	%	кол-во человек
Низкая заработная плата	30,9	34
Несоответствие реальной профессии ожиданиям	13,6	15
Необходимость продавать маркетинговую продукцию	13,6	15
Разочарованность профессией	11,8	13
Конфликты с сотрудниками	8,3	9
Переработки	8,3	9
Несоответствие выбранной профессии	4,5	5
Несоответствие знаний	4,5	5
Работа в крупной аптечной сети	4,5	5

Заключение

1. Проведен социологический опрос методом анкетирования и сформирован портрет руководителя розничной АО в г. Уфе с учетом характеристик социально-демографического, мотивационно-образовательного и профессионального характера. Выявлено, что большин-

ство руководителей АО – это молодые (средний возраст 40,2 года) замужние женщины (65,2%) со стажем работы в должности руководителя АО 9,4 года. Большинство из них окончили БГМУ или БМФК. По их мнению, выбор профессии обусловлен ее престижностью (21,2%), достойной зарплатой (16,7%) и отсутствием проблем с трудоустройством (15,2%). Для работы в должности руководителя наиболее востребованными являются знания в области психологии и менеджмента.

2. Выявлено, что большинство респондентов (97,7%) руководят АО частной формы собственности, имея в подчинении коллективы до 10 человек. Большинство руководителей испытывают стресс (от слабых эмоций до эмоционального истощения и выгорания) от работы в занимаемой должности (75,7%), что требует принятия седативных ЛП. Лидирующими стрессорами являются условия работы (20,5%), внешние (18,2%) и профессиональные (15,2%) факторы. Большинство руководителей (83,3%) рассматривают возможность ухода из выбранной профессии, при этом главной причиной ухода является низкая заработная плата.

Сведения об авторах статьи:

Ганиева Лилиана Ринатовна – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения, фармацевтический факультет ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450010, г. Уфа, ул. Летчиков, 2. E-mail: lina50992@mail.ru.

Ивакина Светлана Николаевна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения, фармацевтический факультет ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450010, г. Уфа, ул. Летчиков, 2. E-mail: ivakinasn@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дрёмова, Н.Б. Маркетинг в аптеке: шаг за шагом. Практическое руководство / Н.Б. Дрёмова. – М.: МЦФЭР, 2008. – 198 с.
2. Ивакина, С.Н. Оценка современного состояния российского фармацевтического рынка в условиях социально-экономического кризиса / С.Н. Ивакина, Г.М. Нагимова, Б.А. Бакиров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, №4. – С. 1-4.
3. Потребительская оценка железосодержащих лекарственных препаратов в Республике Башкортостан / С.Н. Ивакина [и др.] // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2018. – №3 (21). – С. 16-23.
4. Михайлова, Е.А. Изучение особенностей труда руководителей аптечных организаций [Электронный ресурс] / Е.А. Михайлова, Н.И. Гаврилина // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. URL: www.science-education.ru/109-9220 (дата обращения 30.11.2021).
5. Усманова, Ф.К. Анкетирование как элемент проектно-исследовательской деятельности студентов / Ф.К. Усманова, М.С. Ашин // Фундаментальные исследования. – 2014. – №12. – С. 1762-1765.
6. Об утверждении профессионального стандарта «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью» [Электронный ресурс] / Приказ Минтруда России от 22.05.2017 № 428н. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_217941/ (дата обращения: 30.11.2021).

REFERENCES

1. Dremova N.B. Marketing in a pharmacy: step by step. Practical guide. Moscow. ICFED. 2008. 198 p. (in Russ.).
2. Ivakina S.N., Nagimova G.M., Bakirov B.A. Assessment of the current status of the Russian pharmaceutical market in terms of socio-economic crisis. Bashkortostan medical journal. 2016;11(4):1-4 (in Russ.).
3. Ivakina S.N. [et al.]. The assessment of consumer preferences with respect to iron-containing drugs in the Republic of Bashkortostan. Journal of pharmaceuticals quality assurance issues. 2018;(3):16-23 (in Russ.).
4. Mikhailova E.A., Gavrilina N.I. Study of features of labor leaders pharmacies [Electronic resource]. Modern problems of science and education. 2013;(3). URL: www.science-education.ru/109-9220 (accessed 30.11.2021) (in Russ.).
5. Usmanova F.K., Ashin M.S. Surveys as an element of design and research activities of students. Fundamental research. 2014;(12):1762-1765 (in Russ.).
6. Order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated May 22, 2017 № 428n «On the approval of the professional standard «Specialist in the field of pharmaceutical management» [Electronic resource]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_217941/ (accessed 30.11.2021) (in Russ.).

Ю.У. Нигматуллина¹, Г.Я. Ибрагимова¹, М.Р. Дударенкова², Е.С. Горбунова²
**АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЬГОТНЫМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ
СРЕДСТВАМИ ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТИ**

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

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Оренбург

В статье приведены результаты анализа расходов федерального и регионального бюджетов на лекарственное обеспечение пациентов со злокачественными новообразованиями предстательной железы. Установлена структура затрат, наиболее частокупаемых лекарственных препаратов, а также выявлена динамика потребности в льготных лекарственных препаратах у пациентов с данной нозологией.

Цель исследования: изучить структуру и динамику затрат на лекарственное обеспечение из регионального и федерального бюджетов, пациентов со злокачественными новообразованиями предстательной железы (на примере Оренбургской области).

Материал и методы. Программный комплекс для централизованной обработки данных – обеспечение необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС), нормативно-справочная информация, льготные рецептурные бланки врачебных назначений лекарственных препаратов, применяемых в терапии злокачественных новообразований предстательной железы.

Результаты и обсуждения. В процессе исследования выявлено, что в период с 2017 по 2020 гг. наибольшее количество лекарственных препаратов, применяемых в терапии злокачественных новообразований предстательной железы, закуплено за счет регионального бюджета Оренбургской области (4 392 785,86 руб., 2020 г.). Наиболее частокупаемым лекарственным препаратом оказался «Бусерелин 3,75 мг №1»: 2017 г. (30%), 2018 г. (40%), 2019 г. (86%) за счет федерального бюджета. На период с 2017 по 2020 гг. появились новые противоопухолевые лекарственные препараты – «Абиратерон 250 мг №120» (2017), «Дегареликс 80 мг №1» и «Энзалутамид 40 мг №112» (2020).

Заключение. Для улучшения качества обеспечения и доступности фармацевтической помощи онкоурологическим пациентам необходимо снизить финансовую нагрузку на региональный бюджет и совершенствовать формирование оптимального ассортимента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, онкология, противоопухолевые лекарственные препараты, льготное обеспечение населения.

Y.U. Nigmatullina, G.Y. Ibragimova, M.R. Dudarenkova, E.S. Gorbunova
**ANALYSIS OF THE DYNAMICS OF PROVIDING PREVENTIVE MEDICINES
TO PATIENTS WITH MALIGNANT NOMINATIONS
OF THE PROSTATE IN ORENBURG REGION**

The article presents the results of the analysis of the federal and regional budget expenditures for drug provision of patients with malignant neoplasms of the prostate gland. There were identify: the structure of costs, the most frequently purchased names of medicines, and the dynamics of the need for preferential medicines in patients with this nosology.

The aim of the article to study the structure and dynamics of costs for drug provision, from the regional and federal budgets, patients with malignant neoplasms of the prostate gland (on the example of the Orenburg region).

Material and methods. A software package for centralized data processing (provision of necessary drugs, normative reference information, prescription forms for prescriptions for prescriptions of preferential drugs used in the treatment of prostate malignant neoplasms).

Results. In the course of the study, it was revealed that in the period from 2017 to 2020, the largest number of drugs used in the treatment of malignant neoplasms of the prostate gland was purchased at the expense of the regional budget of the Orenburg region (4 392 785.86 rubles, 2020). The most frequently purchased drug was Buserelin 3.75 mg No. 1: 2017 (30%), 2018 (40%), 2019 (86%) at the expense of the federal budget. For the period from 2017 to 2020, new anticancer drugs have appeared - "Abiraterone 250 mg No. 120" (2017), "Degarelix 80 mg No. 1" and "Enzalutamide 40 mg No. 112" (2020).

Conclusions. To improve the quality of provision and availability of pharmaceutical care for urological oncological patients, it is necessary to reduce the financial burden on the regional budget and improve approaches to the formation of an optimal assortment.

Key words: prostate cancer, oncology, antineoplastic drugs, preferential provision of the population.

Злокачественные новообразования предстательной железы (ЗНПЖ) занимают второе место среди причин смертности мужского населения в развитых странах [2,3]. По данным ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» установлено, что за последние 10 лет заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в области увеличилась в 2 раза [4]. Выявление необходимого ассортимента лекарственных препаратов (ЛП), применяемых в терапии ЗНПЖ, а также совер-

шение льготного лекарственного обеспечения онкоурологических пациентов, являются приоритетными направлениями в национальной стратегии по борьбе с онкозаболеваниями на долгосрочный период – до 2030 года [1].

Материал и методы

Изучение динамики обеспечения льготными лекарственными препаратами за период с 2017 по 2020 годы проводился методом сравнительного анализа в программе Excel. Материалами исследования послужили: про-

граммный комплекс «Обеспечение населения лекарственными средствами», нормативно-справочная информация, льготные рецептурные бланки врачебных назначений ЛП, применяемых в терапии ЗНПЖ.

Результаты и обсуждения.

В результате проведенного исследования выявлено увеличение количества затрат на льготные ЛП, приобретенные за счет регио-

нального бюджета Оренбургской области (ОренО). Наибольшая сумма бюджетных ассигнований (4 392 785, 86 рублей) реализована в 2020 году (рис. 1).

В начале исследуемого периода, в 2017 году, наибольшее количество федеральных средств реализовано на закупку ЛП «Лейпрорелин 7,5 мг №2» (46%) и ЛП «Бусерелин 3,75 мг №1» (30%) (рис. 2).

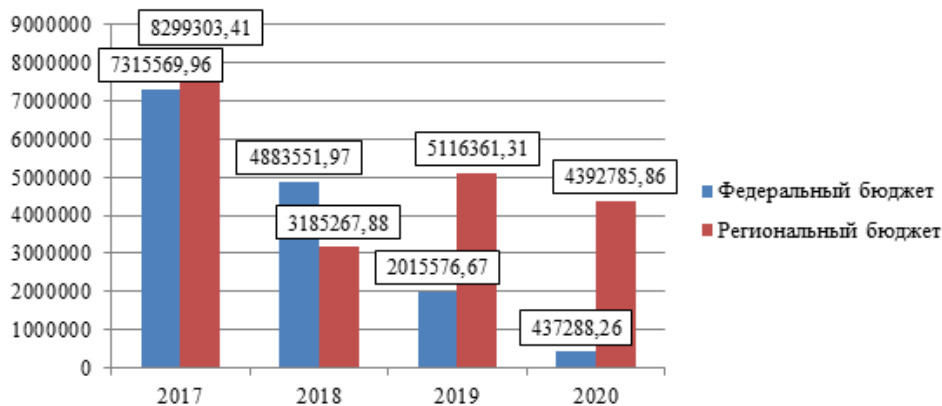


Рис. 1. Сравнительный анализ обеспечения льготными лекарственными препаратами, применяемыми в терапии ЗНПЖ, федеральным и региональным бюджетами Оренбургской области, руб.

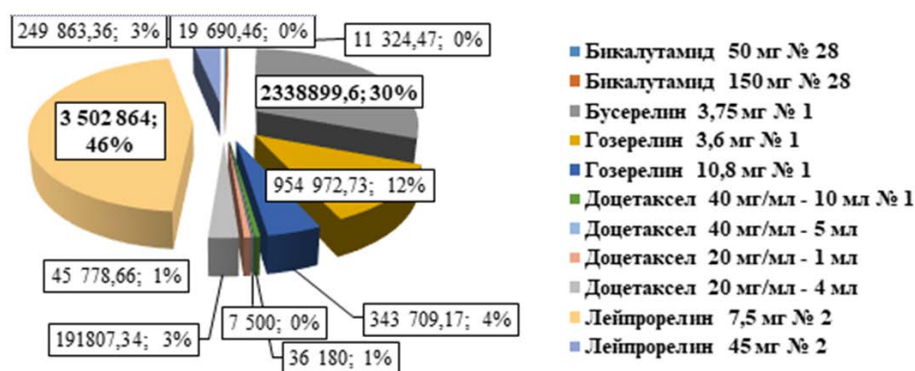


Рис. 2. Структура реализации льготных лекарственных препаратов (федеральный бюджет, 2017 год, руб.)

В аналогичном периоде (2017 г.), в региональном бюджете ОренО для пациентов с ЗНПЖ появляется новый ЛП – «Абиратерон 250 мг №120». Однако большее количество затрат пришлось на обеспечение ЛП «Кабазитаксел 40 мг/мл – 1,5 мл» (56%). На долю ЛП «Доцетаксел 40 мг/мл – 10 мл №1» пришлось 10% затрат из регионального бюджета (рис. 3).

Данные ЛП применяются для проведения химиотерапии у пациентов с гормонорезистентным метастатическим ЗНПЖ «Кабазитаксел» применяется при неэффективности «Доцетаксела», что свидетельствует о целесообразности пересмотра закупа ЛП «Доцетаксел».

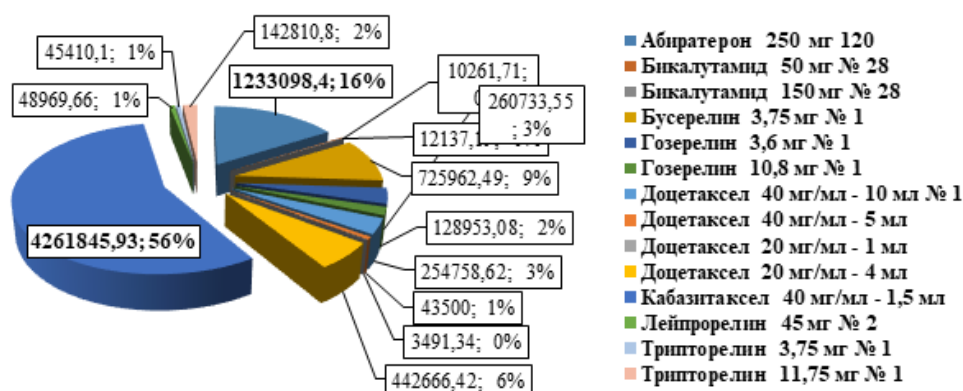


Рис. 3. Структура реализации льготных лекарственных препаратов (региональный бюджет, 2017 год, руб.)

Проведен сравнительный анализ федерального и регионального бюджетов за 2018 год. Закуп ЛП «Абиратерон 250 мг №120» занял 51% (16 упаковок) регионального бюджета ОренО. В федеральном бюджете большее количество ассигнований затрачено на

ЛП «Бусерелин 3,75 мг №1» (40%), в то время как в региональном бюджете на него ушло 20% средств. На ЛП «Доцетаксел 20 мг/мл – 4 мл» израсходовано 20% (129 упаковок) федерального бюджета и 12% – регионального бюджета (131 упаковка) (рис. 4).

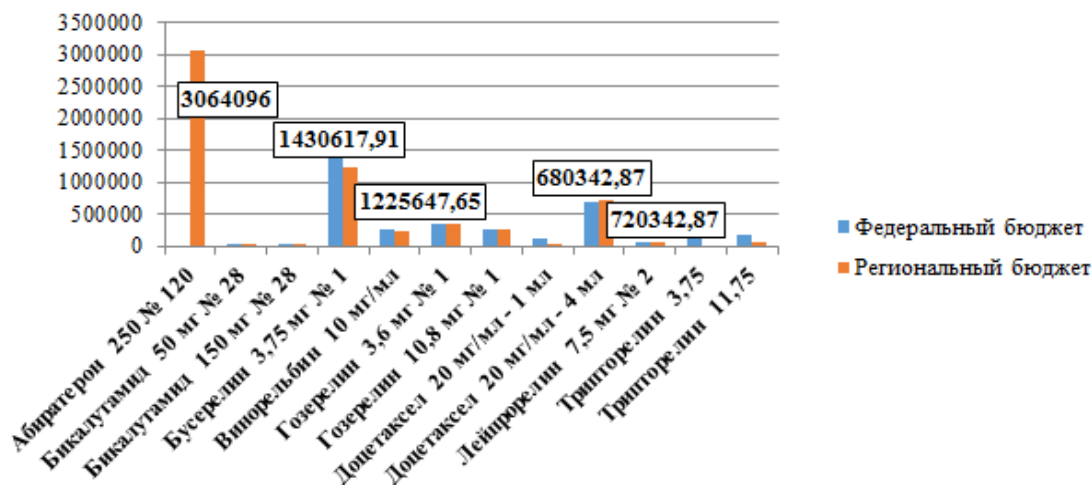


Рис. 4. Сравнительный анализ реализации льготных лекарственных препаратов из федерального и регионального бюджетов Оренбургской области в 2018 г., в рублях

Начиная с 2019 года, реализация инъекционных противоопухолевых ЛП – «Доцетаксел» и «Кабазитаксел» осуществляется через стационары. Наблюдается сокращение затрат из федерального бюджета на льготные ЛП, реализуемые по бесплатным льготным рецептам на 41%, в то время как затраты из регионального бюджета увеличились на 62% (по сравнению с 2018 годом).

Сохраняется тенденция увеличения закупки ЛП «Бусерелин 3,75 мг №1», что составило 86% затрат из федерального бюджета (2019 г.) и 26% из регионального бюджета ОренО. Большая часть региональных ассиг-

нований затрачена на ЛП «Абиратерон 250 мг №120» (66%) (рис. 5).

В 2020 году проводился закуп новых противоопухолевых ЛП «Дегареликс 80 мг №1» и «Энзалутамид 40 мг №112» за счет регионального бюджета. Лидирующим в затратах оставался ЛП «Бусерелин 3,75 мг №1» – 47%. На «Энзалутамид 40 мг №112» пришлось 36% затрат.

Ключевыми закупками из федерального бюджета стали следующие ЛП: «Трипторелин 3,75 мг №1» – 38%, «Бикалутамид 50 мг №28» – 30% и 15% – «Бикалутамид 150 мг №28».

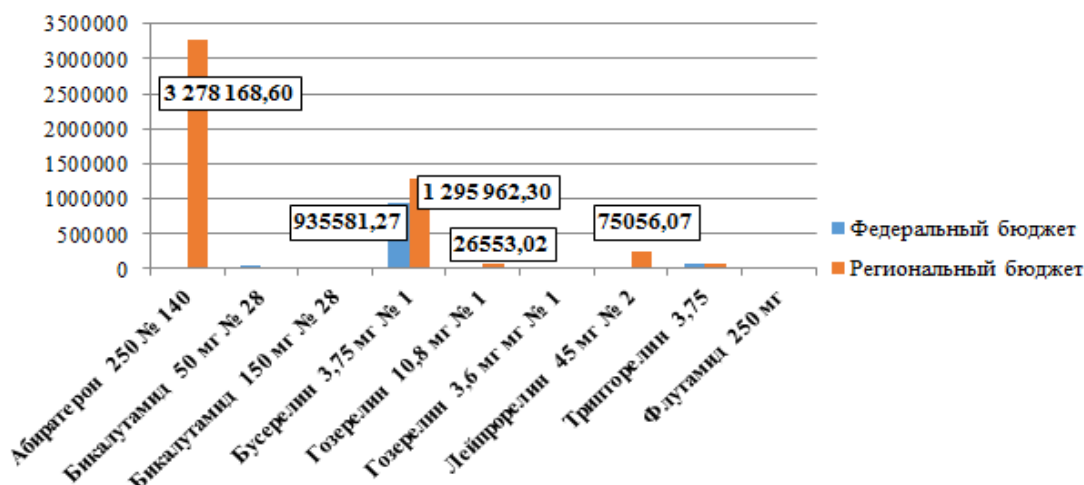


Рис. 5. Сравнительный анализ реализации льготных лекарственных препаратов из федерального и регионального бюджетов по Оренбургской области, 2019 год, руб.

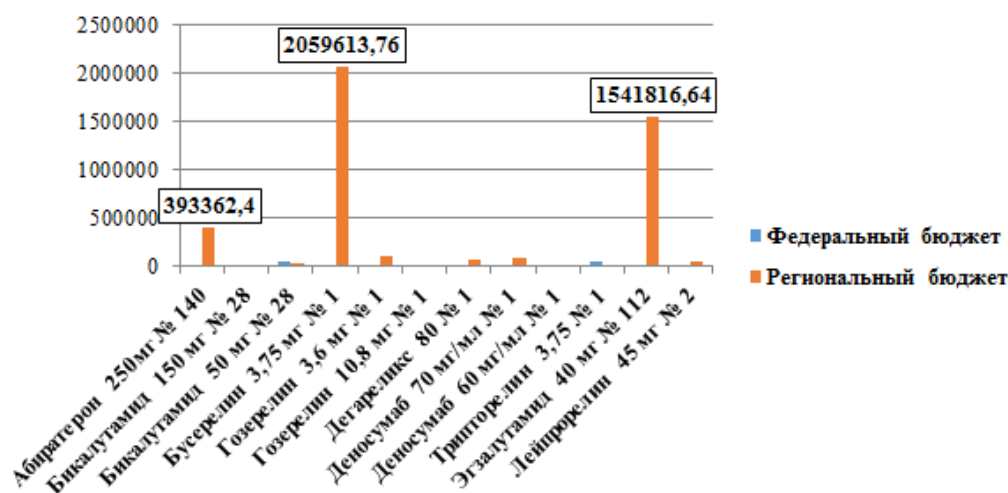


Рис. 6. Сравнительный анализ реализации льготных лекарственных препаратов из федерального и регионального бюджетов Оренбургской области, 2020 год, руб.

Заключение

Проведенный анализ показал увеличение финансовой нагрузки на региональный бюджет ОренО на 62% (по сравнению с 2018 годом) и стойкое снижение финансирования (на 10% в год) со стороны федерального бюджета. Вышесказанное является обоснованием для оптимизации управленческих реше-

ний по закупкам противоопухолевых ЛП, применяемых в терапии пациентов с ЗНПЖ. Помимо этого, появление новых ЛП (Энзалутамид, Дегареликс) для терапии исследуемой нозологии является предпосылкой к формированию оптимального ассортимента ЛП, направленных на улучшение качества жизни пациентов с РПЖ.

Сведения об авторах статьи:

Нигматуллина Юлия Ульфатовна – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: roet200707@mail.ru.

Ибрагимова Гузель Ярулловна – д.фарм.н., профессор, завкафедрой управления и экономики фармации в курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: iguzel27@yandex.ru.

Дударенкова Марина Рудольфовна – к.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: dfarm88@mail.ru.

Горбунова Екатерина Сергеевна – старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО ОГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: gorbunova_ekaterina_sergeevna@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Каюкова Е. В. Профилактика онкологических заболеваний как одна из главных мультидисциплинарных задач здравоохранения / под ред. Н.В. Ларёвой // VI съезд терапевтов Забайкальского края, 22-23 марта 2018 года, г. Чита [Электронный ресурс]: сборник научных трудов. – Чита. – 2018. – Изд-во: «ЧМГА». – С. 18-21.
- Нигматуллина, Ю.У. [и др.] Анализ потребности в льготных лекарственных препаратах, применяемых для лечения злокачественных новообразований предстательной железы //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т. 17, №5-2. – С.389-393.
- Нигматуллина Ю.У. [и др.] Маркетинговый анализ ассортимента лекарственных препаратов, применяемых в терапии злокачественных новообразований предстательной железы //Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2015. – Т.17, №5-2. – С.394-398.
- Постановление Правительства Оренбургской области от 28.06.2019 г. (с изменениями на 28.06.2021 г.) № 451-пп «Об утверждении региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/5600201907030002> (01.02.2022)

REFERENCES

- Kayukova E.V. Profilaktika onkologicheskikh zabolevanij kak odna iz glavnyh mul'tidisciplinarnykh zadach zdравоохraneniya / Pod obshchej red. NV Laryovoj // VI s'ezd terapevtov Zabajkal'skogo kraja, 22-23 marta 2018 goda, g. CHita [Elektronnyj resurs]: sbornik nauchnykh trudov. CHita. 2018- Izd-vo: «CHMGA» – S. 18-21.(In Russ.).
- Nigmatullina YU.U. [i dr.] Analiz potrebnosti v l'gotnykh lekarstvennykh preparatah, primenyaemykh dlya lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy predstate'noj zhelezy //Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2015; 17(5-2): 389-393. (In Russ.).
- Nigmatullina YU.U. [i dr.] Marketingovyy analiz assortimenta lekarstvennykh preparatov, primenyaemykh v terapii zlokachestvennykh novoobrazovaniy predstate'noj zhelezy //Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. 2015;17(5-2):394-398. (In Russ.).
- Postanovlenie Pravitel'stva Orenburgskoj oblasti ot 28.06.2019 g. (s izmeneniyami na 28.06.2021 g.) № 451-pp «Ob utverzhdenii regional'noj programmy «Bor'ba s onkologicheskimi zabolevaniyami». URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/5600201907030002>(01.02.2022).(In Russ.).

И.П. Пулотзода
**DDD-АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ
В ХИРУРГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА
РЕСПУБЛИКИ ТАДЖИКИСТАН**

*Худжандский медицинский колледж им. Ю.Б. Исхоки,
г. Худжанд, Республика Таджикистан*

Одним из важнейших направлений фармакоэпидемиологических исследований является анализ потребления антимикробных препаратов при риске формирования антибиотикорезистентности, связанном с необоснованным и неконтролируемым назначением препаратов данной группы в отдельно взятом стационаре, регионе, стране и в мире в целом.

Целью работы было изучить особенности использования антибактериальных препаратов в отделениях хирургического профиля областной клинической больницы г. Худжанд Республики Таджикистан, выявить наиболее часто применяемые антибактериальные препараты и оценить рациональность их назначения и режимы дозирования.

Материал и методы. Фармакоэпидемиологический анализ проводился с использованием рекомендуемой ВОЗ АТС/DDD-методологии.

Результаты. Проведенный фармакоэпидемиологический анализ потребления антимикробных препаратов в хирургических отделениях многопрофильного стационара показал, что за 8 лет достоверно возрос уровень потребления, и изменилась структура применяемых препаратов. В настоящее время отмечается явная тенденция к переходу на противомикробные препараты группы цефалоспоринов и в частности цефтриаксон. При этом установлено снижение общего уровня потребления антимикробных препаратов из группы пенициллинов и частично фторхинолонов. В течение всего исследуемого периода наибольший уровень потребления антимикробных препаратов отмечался в отделении урологии и ЛОР-отделении, минимальный – в терапевтических отделениях.

Заключение. Анализ потребления антимикробных препаратов в отделениях многопрофильного стационара показал, что оценка DDD-показателей потребления лекарственных средств позволяет изменить и привести в соответствие с профилем отделения количество и ассортимент применяемых препаратов, а также оптимизировать расходы по статье «Медикаменты».

Ключевые слова: антимикробные препараты, многопрофильный стационар, антибиотикорезистентность.

I.P. Pulotzoda
**DDD-ANALYSIS OF ANTIMICROBIAL CONSUMPTION
IN SURGICAL DEPARTMENT OF THE MULTIPROFILE HOSPITAL
OF THE REPUBLIC OF TAJIKISTAN**

One of the most important directions of pharmacoepidemiological studies is the analysis of the consumption of antimicrobial drugs. This is due to the formation of resistance of pathogenic microorganisms with the wide use of drugs of this group in the region, the country and the world as a whole.

The aim of the work was to study the frequency, pattern of consumption of antibacterial drugs in the surgical departments of the multi-profile hospital of the Republic of Tajikistan, to identify the most frequently consumed and most expensive antibacterial drugs.

Material and methods. The pharmacoepidemiological analysis was carried out using the recommended ATC / DDD methodology by the World Health Organization.

Results. The pharmacoepidemiological analysis of the consumption of antimicrobial drugs in the surgical departments of the multi-profile hospital showed that in 8 years there has been a significant increase in the level of consumption and at the same time a significant change in the structure of consumption of antimicrobial agents in surgical pathology. There is a clear trend towards the transition to antimicrobials of the group of cephalosporins and, in particular, ceftriaxone. At the same time, the general level of consumption of antimicrobials from the group of penicillins and partially fluoroquinolones has been reduced. During the whole study period, the highest level of consumption of antimicrobial drugs was noted in the department of urology and the otolaryngology department, the minimum in the therapeutic departments.

Conclusion. The analysis of the consumption of antimicrobial drugs in the departments of the multi-profile hospital showed that the evaluation of DDD-indicators of drug consumption allows to change and bring into line with the department profile the quantity and range of the drugs used, and also to optimize expenses under the article "Medicaments".

Key words: antimicrobial drugs, multi-profile hospital, antibiotic resistance.

Одним из важнейших направлений фармакоэпидемиологических исследований является анализ потребления антимикробных препаратов (АМП) в виду развития угрозы формирования антибиотикорезистентности при необоснованном и неконтролируемом назначении препаратов данной группы в отдельно взятом стационаре, регионе, стране и в мире в целом. В настоящее время доказано, что масштабное применение АМП приводит к достаточно быстрому нарастанию устойчивости к этим препаратам. Именно поэтому изучение динамики потребления АМП является обязательной и неотъемлемой частью анализа фармацевтического

рынка, что дает возможность прогнозировать формирование резистентности патогенных микроорганизмов в конкретном регионе, а также в каждом отделении многопрофильного стационара [5]. С другой стороны, изучение потребления АМП позволяет реально оценить эффективность стандартизации антибиотикотерапии, целесообразность и необходимость внедрения стандартов и протоколов выбора АМП при инфекционных заболеваниях [1,2].

Как известно, интенсивность потребления АМП в стационарах гораздо выше, чем в амбулаторной практике. Именно поэтому лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ)

играют ключевую роль в сдерживании устойчивости к противомикробным препаратам. До настоящего времени в Республике Таджикистан не проводились крупномасштабные исследования потребления АМП в стационарах различных уровней в различных регионах страны. Полученные данные позволяют оценить выполнение стандартов медицинской помощи, а также выявить представления медицинских работников о методах и путях профилактики и лечения инфекционных заболеваний [3-5]. Именно поэтому изучение потребления АМП в стационарах как субъектах с наибольшим уровнем использования их является важным компонентом комплексных программ профилактики развития антибиотикорезистентности на всех этапах оказания медицинской помощи: от поликлиники до многопрофильного стационара как в маленьком регионе, так и в республике в целом.

Цель работы изучить особенности потребления антибактериальных препаратов в отделениях хирургического профиля областной клинической больницы г. Худжанд Республики Таджикистан, выявить наиболее часто применяемые препараты и оценить рациональность их назначения и режимы дозирования.

Материал и методы

Фармакоэпидемиологический и клинико-экономический анализы потребления АМП в хирургических отделениях многопрофильного стационара г. Худжанд Республики Таджикистан проводились за период 2011-2018 гг. Для анализа интенсивности потребления АМП в 11 отделениях хирургического профиля многопрофильного стационара г. Худжанд Республики Таджикистан использовалась отчетно-учетная документация по закупке и расходованию лекарственных средств. Фармакоэпидемиологический анализ проводился на основании АТС/DDD-методологии, которая применяет классификационную систему АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System) с использованием единицы измерения DDD (Defined Daily Dose). Сведения о величинах DDD представлены на сайте ВОЗ по методологии лекарственной статистики [6].

Для оценки потребления АМП в хирургических отделениях многопрофильного стационара исследовали: 1) структуры потребления АМП, согласно АТС-классификации (J01A, J01B, J01C, J01D, J01E, J01F, J01G, J01M, J01X) для всего стационара и для отделений хирургического профиля (общая DDD, DDD/100 койко-дней и процент от общей DDD); 2) структуры потребления АМП согласно АТС-классификации (по международ-

ным непатентованным наименованиям препаратов), используемых в отделениях хирургического профиля (общая DDD, DDD/100 койко-дней и процент от общей DDD).

Результаты и обсуждение

Как показали проведенные исследования, в 11 хирургических отделениях многопрофильного стационара (МПФС) для лечения различного рода заболеваний использовалось в среднем 12-16 АМП согласно международным непатентованным названиям (МНН). По результатам DDD-анализа общее потребление системных АМП по стационару согласно приходным накладным аптеки МПФС г. Худжанд в различные годы имело четкую тенденцию к увеличению. Важно отметить, что в 2011-2015 гг. 90-97% потребленных АМП (по общей DDDs) приходилось на отделения хирургического профиля и 3-10% от общей потребленной DDDs по стационару на отделения терапевтического профиля. И лишь в период 2016-2018 гг. доля отделений хирургического профиля в общем потреблении АМП существенно снизилась и составляла в указанный период времени 56-61% от общей DDDs (рис. 1).

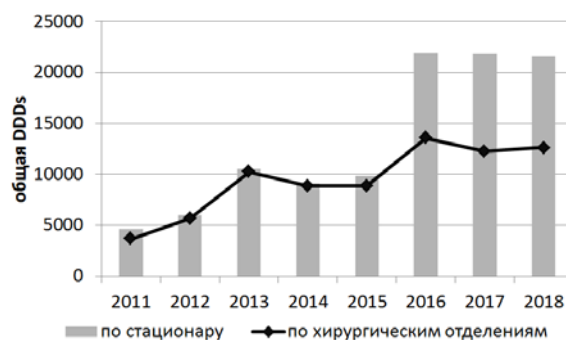


Рис. 1. Потребление АМП в хирургических отделениях многопрофильного стационара (общая DDDs) в динамике за 2011-2018 гг.

Анализ такого показателя потребления АМП, как DDDs/100 койко-дней, отражающий интенсивность использования ЛС, показал, что в хирургических отделениях потребление АМП за анализируемый период имело четкую тенденцию к увеличению и возросло в среднем в 2,9 раза (рис. 2).

Наиболее востребованными в хирургических отделениях были лекарственные средства из группы цефалоспоринов (J01D), процент от общей DDDs которых за анализируемый период колебался от 55,27% в 2011г до 73,55% в 2018г (табл.1). В структуре потребляемых АМП в отделениях хирургического профиля существенное место занимают препараты пенициллинового ряда (J01C), % от общей DDDs которых в различные годы составлял 4,81-28,08% от общей DDDs. Достаточно стабилен интерес к АМП из группы аминоглико-

зидов (J01G), доля от общей DDDs которых составлял 2,24-7,77% в различные годы. Применение фторхинолонов (J01M) как препаратов выбора при антимикробной терапии в хирургической практике за анализируемый период времени снизился практически в 3 раза, АМП из группы макролидов неравномерно использовались в лечебной тактике специалистов хирургического профиля.

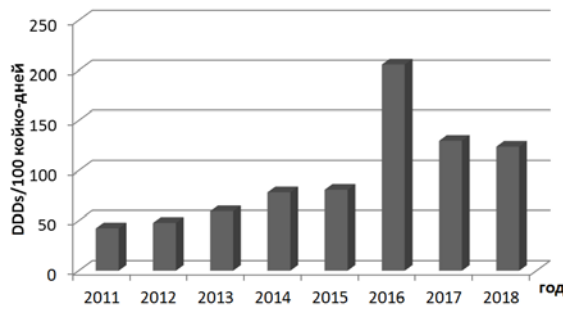


Рис. 2. Потребление АМП в хирургических отделениях многопрофильного стационара (DDD/100 койко-дней) в динамике за 2011-2018 гг.

При анализе предпочтений врачей – хирургов к выбору АМП для лечения заболеваний и патологических состояний, наиболее востребованными были препараты из группы цефалоспоринов. Так, общая DDDs цефалоспориновых антибиотиков значительно превышала потребление АМП из других классов, что наглядно видно из рис. 3.

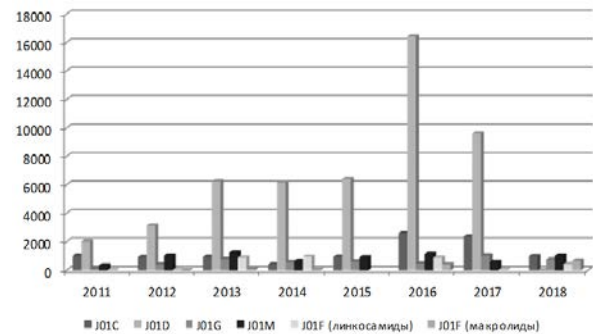


Рис. 3. Динамика потребления системных АМП (общая DDD) в хирургических отделениях многопрофильного стационара за 2011-2018 гг.

Структура потребления антимикробных препаратов группы J01 (по классификации АТС) в хирургических отделениях многопрофильного стационара в динамике за 2011-2018 гг.

Таблица 1

АМП	DDD/100 к-д								Процент от общей DDDs							
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
J01A	1,71	0,61	0,23	0,29	н/и	0,08	0,19	0,19	2,72	1,45	0,27	0,34	н/и	0,02	0,09	0,14
J01B	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	0,14
J01C	11,15	8,41	8,65	3,67	8,73	24,65	23,65	8,56	28,08	16,42	9,3	4,81	10,70	11,85	17,23	7,89
J01D	18,03	26,50	55,15	54,68	56,27	153,40	91,11	88,98	55,27	55,52	61,04	69,65	72,84	74,71	69,92	73,55
J01F (макролиды)		0,01	0,75	0,33	н/и	4,24	0,75	6,75	н/и	0,11	0,71	0,41	н/и	1,89	0,52	2,78
J01F(линкозамиды)	5,24	0,37	8,04	8,6	н/и	8,01	0,49	3,94	0,66	0,74	8,78	10,85	н/и	4,08	0,34	3,46
J01G	1,67	3,53	7,90	5,48	6,25	3,94	7,17	5,48	4,02	7,42	7,77	6,52	6,32	2,24	7,66	6,07
J01M	4,38	8,86	9,74	5,16	7,53	11,48	6,50	9,81	9,24	18,36	12,12	7,39	10,33	5,22	4,24	6,00
ВСЕГО...	42,22	48,29	90,16	78,21	80,78	205,80	130,39	123,81								

Примечание. Н/и – не использовались; J01 – АМП для системного применения; J01A – тетрациклины; J01B – амфениколы; J01C – бета-лактамы антибиотиков, пенициллины; J01D – другие бета-лактамы антибиотиков (цефалоспорины карбапенемы); J01F – макролиды, линкозамиды; J01G – аминогликозиды; J01M – фторхинолоны; J01X – другие антибактериальные препараты (гликопептиды, полимиксины, нитроимидазолы, нитрофураны и др.).

Следует отметить, что удельный вес препаратов данной группы в структуре потребленных АМП в хирургических отделениях МПФС в разные годы составлял 55,27-74,71% от общей DDD с четкой тенденцией к увеличению (рис. 4). За последние 8 лет отмечается смена предпочтений врачей в выборе препаратов для антибактериальной терапии в сторону группы цефалоспоринов.

Эти выводы подтверждаются анализом показателя потребления АМП – DDDs/100 койко-дней. Из рис. 5 видно, что DDDs/100 койко-дней для цефалоспоринов за анализируемый период возрос в 4,9 раза.

Из цефалоспоринов в хирургической практике применялись преимущественно цефазолин и цефтриаксон. Другие представители данного класса, такие как цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим и цефепим использовались спорадически в хирургических отделениях (табл. 2).

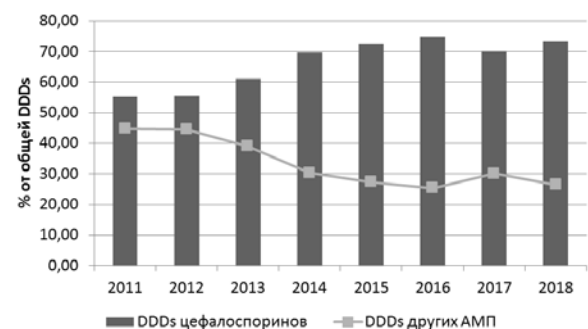


Рис. 4. Динамика потребления цефалоспориновых антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара (в процентах от общей DDDs) за 2011-2018 гг.

При этом следует отметить, что увеличение общей DDDs, а также DDDs/100 койко-дней отмечаемое практически для всех ЛС, не коррелирует с перераспределением спроса на препараты внутри каждой группы. Так, из рисунка 6 видно, что удельный вес цефалоспоринов I поколения – цефазолина снижается, хотя по полученным данным каждое четвер-

тое назначение составлял цефазолин (до 24,24% от общей DDDs). При этом процент от общей DDDs цефтриаксона за анализируемый период составлял 64,72-92,80% от общей DDDs с четко выявленной тенденцией к увеличению. Важно отметить, что в 2011-2012 гг. в практике хирургических отделений МПФС использовались исключительно цефазолин и цефтриаксон, то в последующие годы отмечается, хотя и незначительный, интерес к цефалоспорином III-IV поколений (цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим и цефепим).

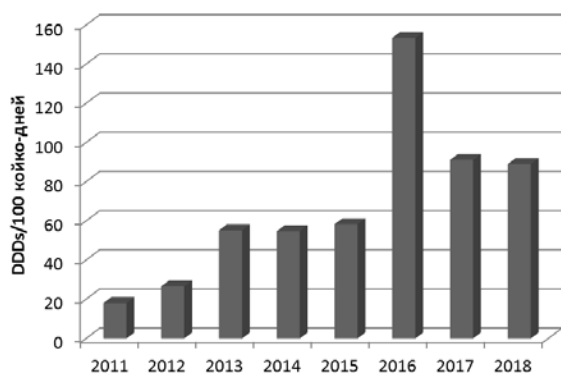


Рис. 5. Динамика потребления цефалоспориновых антибиотиков в хирургических отделениях многопрофильного стационара (DDD/100 койко-дней) за 2011-2018 гг.

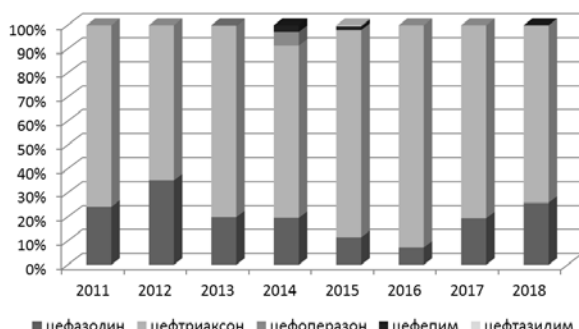


Рис. 6. Динамика потребления (в процентах от общей DDD) цефалоспориновых антибиотиков (J01D) в хирургических отделениях многопрофильного стационара за 2011-2018 гг.

Частотный анализ потребления АМП пенициллинового ряда в хирургических отделениях МПФС показал, что интенсивность потребления препаратов данной группы была неравномерной и колебалась от 11,15 DDDs/100 койко-дней в 2011г. до 8,56 DDDs/100 койко-дней в 2018 г., что свидетельствует о снижении интереса к АМП пенициллинового ряда у врачей (рис. 7).

Указанная тенденция повлияла на уровень общей DDDs (1032,8 DDDs в 2011 г. и 999,5 DDDs в 2018 г.). При этом, отмечается весьма существенное повышение интереса к препаратам пенициллинового ряда у хирургов в 2016-2017 гг., и обусловлено особенностями закупок в указанный период влиянием административного ресурса на потребление АМП в МПФС. Данная динамика отразилась на до-

ле АМП пенициллинового ряда в структуре потребляемых антимикробных препаратов в хирургических отделениях МПФС. Из табл. 1 видно, что процент от общей DDDs пенициллинов за анализируемый период снизился в 3,6 раза, составив лишь 7,89 от общей DDDs всех потребленных антимикробных препаратов за 2018 г.

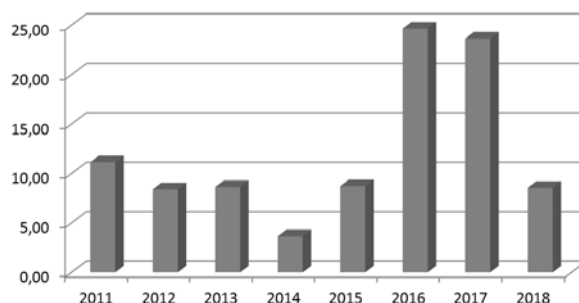


Рис. 7. Динамика потребления (DDD/100 к-д) пенициллиновых антибиотиков (J01C) в хирургических отделениях многопрофильного стационара за 2011-2018 гг.

Представленный в табл. 2 DDD-анализ структуры потребляемых АМП показал ограниченный спектр препаратов пенициллинового ряда, используемых в хирургических отделениях. В лечебной практике врачи применяли ампициллин, амоксициллин и ампиокс. Достаточно стабильно лишь с незначительной тенденцией к снижению использовался ампициллин, общая DDDs которого колебалась в пределах 286,75-1216,25 DDDs. При этом потребление амоксициллина и ампиокса было весьма небольшим в различные годы наблюдения. Зафиксированное снижение потребления АМП пенициллинового ряда произошло преимущественно за счет амоксициллина, DDDs/100 койко-дней которого снизилось с 2,09 DDDs в 2011 г. до 0,29 DDDs в 2018 г.

Из рис. 8 видно, что за весь анализируемый период в практике хирургических отделений МПФС используется преимущественно ампициллин, доля которого среди препаратов группы J01C составляет 81,26-96,73% от общей DDDs в 2011 и 2018 гг. соответственно. Указанная динамика может свидетельствовать о назначении АМП анализируемой категории пациентов без учета чувствительности микрофлоры, тропности АМП к органам и тканям и специфики каждой нозологии.

Частотный анализ потребления аминогликозидных антибиотиков за период 2011-2018 гг. показал, что доля препаратов данной группы в спектре применяемых АМП имеет четкую тенденцию к увеличению. При этом процент от общей потребленной DDDs данной группы ЛС за анализируемый период увеличился практически в 2 раза, составив

4,02-7,77 от общей потребленной DDDs в различные годы (табл. 1). Установленное увеличение потребления АМП из группы аминогликозидов возросло преимущественно за счет потребления гентамицина сульфата, так как в практике хирургических отделений использовался преимущественно данный амни-

ногликозидный антибиотик. Из табл. 2 видно, что лишь в 2015-2017 гг. имело место использование в клинической практике аминогликозида III поколения – амикацина, удельный вес которого в структуре потребленных препаратов класса J01G составлял 0,70-9,90% от общей DDDs.

Таблица 2

Структура потребления лекарственных средств группы J01 в хирургических отделениях многопрофильного стационара в 2011-2018 гг.

АМП	DDD/100 к-д								Процент от общей DDDs							
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
ЦС I (цефазолин)	4,37	9,35	10,98	10,7	6,72	11,05	17,69	13,01	24,24	35,28	19,91	19,61	11,53	7,20	19,42	14,64
ЦС III																
Цефтриаксон	13,66	17,15	44,04	39,17	50,4	142,35	73,37	75,95	75,76	64,72	79,85	71,79	86,49	92,80	80,53	85,44
Цефоперазон	н/и	н/и	0,13	3,17	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	0,24	5,81	н/и	н/и	н/и	н/и
Цефотаксим	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	0,05	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	0,05	н/и
Цефтазидим	н/и	н/и	н/и	н/и	0,26	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	0,45	н/и	н/и	н/и
ЦС IV (цефепим)	н/и	н/и	н/и	1,52	0,89	н/и	н/и	0,02	н/и	н/и	н/и	2,79	1,53	н/и	н/и	0,02
Цефалоспорины: ВСЕГО...	18,03	26,50	55,15	54,56	58,27	153,4	91,11	88,98								
Ампицилин	9,06	8,04	8,49	1,43	7,77	24,12	22,63	8,28	81,26	95,60	98,15	38,96	89,00	97,85	95,69	96,73
Амоксициллин	2,09	0,37	0,16	1,82	0,63	0,06	0,27	0,29	18,74	4,40	1,85	49,59	7,22	0,24	1,14	3,39
Ампиокс	н/и	н/и	н/и	0,42	0,33	0,47	0,75	н/и	н/и	н/и	н/и	11,44	3,78	1,91	3,17	н/и
Пенициллины ВСЕГО...	11,15	8,41	8,65	3,67	8,73	24,65	23,65	8,56								
Гентамицин	1,67	3,53	7,9	5,48	5,73	3,55	7,12	5,48	100,0	100,0	100,0	100,0	91,68	90,10	99,30	100,0
Амикацин	н/и	н/и	н/и	н/и	0,52	0,39	0,05	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	8,32	9,90	0,70	н/и
Аминогликозиды ВСЕГО...	1,67	3,53	7,9	5,48	6,25	3,94	7,17	5,48								
Ципрофлоксацин	1	8,35	9,56	5,08	5,73	6,12	6,46	9,66	22,83	94,24	98,15	98,45	91,68	53,31	99,38	98,47
Офлоксацин	3,38	0,51	0,18	0,08	0,52	5,36	0,04	0,15	77,17	5,76	1,85	1,55	8,32	46,69	0,62	1,53
Фторхинолоны ВСЕГО...	4,38	8,86	9,74	5,16	6,25	11,48	6,5	9,81								
Эритромицин	н/и	0,01	0,02	0,16	н/и	0,09	н/и	0,01	н/и	100,0	2,67	48,48	н/и	2,12	н/и	0,15
Азитромицин	н/и	н/и	0,73	0,17	1,16	4,15	0,75	5,59	н/и	н/и	97,33	51,52	100,0	97,88	100,0	82,81
Кларитромицин	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	1,15	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	н/и	17,04
Макролиды ВСЕГО...		0,01	0,75	0,33	1,16	4,24	0,75	6,75								

Примечание: н/и – препарат не использовался.

DDD-анализ потребления АМП из группы фторхинолонов (J01M) показал, что за весь период наблюдения препараты данного класса занимали третью позицию по уровню общей потребленной DDDs после цефалоспоринов и пенициллинов. Удельный вес потребления препаратов данного класса колебался в рамках 6,0-18,36% от общей DDDs (табл. 1). При анализе структуры потребленных фторхинолонов было установлено, что, несмотря на широкий ассортимент препаратов данного класса на мировом фармацевтическом рынке, в практике хирургических отделений МПФС за анализируемый период использовались лишь два препарата – ципрофлоксацин и офлоксацин. При этом за анализируемый период произошел переход от преимущественного использования офлоксацина к ципрофлоксацину, потребление последнего возросло с 1,0 DDDs/100 койко-дней (общая DDDs 105,0 DDDs) в 2011 г. до 9,66 DDDs/100 койко-дней (общая DDDs 751,0 DDDs) в 2018 г. (табл. 2).

Потребление антибиотиков класса J01F(макролиды) в хирургических отделениях МПФС носило нерегулярный характер с малы-

ми объемами потребления (табл. 1, 2). При этом использовался преимущественно азитромицин.

Таким образом, фармакоэпидемиологический анализ потребления АМП в хирургических отделениях МПФС г. Худжанд Республики Таджикистан показал, что за анализируемый период 90% применяемых АМП приходится на отделения хирургического профиля, при этом динамика потребления соответствуют обороту АМП в целом по стационару. Отмечается четкая тенденция повышения предпочтения к назначению препаратов группы цефалоспоринов с существенным снижением интереса к фторхинолонам и пенициллинам.

Одной из причин выявленных тенденций может быть изменение тактики оказания медицинской помощи в ЛПУ, в частности широкое внедрение антибиотикопрофилактики в хирургических отделениях, особенно при изменении профильности отделений стационара. С другой стороны, возможно изменение микробного пейзажа гнойно-воспалительных заболеваний в регионе и Республике в целом как результат неконтролируемого использования антимикробных препаратов. Нельзя ис-

ключать маркетинговую составляющую в указанных изменениях в потреблении АМП.

Данная ситуация требует серьезного изучения причин для уменьшения вероятно-

сти развития антибиотикорезистентности к АМП, следует активно проводить обучающие программы среди практикующих врачей и студентов медицинских вузов.

Сведения об авторе статьи:

Пулотзода Илхом Пулатович – преподаватель кафедры фармации Худжандского медицинского колледжа им. Ю.Б. Исохи
Адрес: Республика Таджикистан, г. Худжанд, ул. Джурй Зокира, 29. E-mail: ilhom-23@ibox.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Паравина, Е.В. Комплексный анализ потребления антибиотиков в многопрофильном стационаре / Е.В. Паравина, А.В. Жестков, О.Л. Кулагин // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92, №4. – С.581-584.
2. Фомина, И.П. Антибиотики в профилактике хирургической инфекции (микробиологические и клинические аспекты) / И.П. Фомина, Л.Б. Смирнова, Е.Б. Гельфанд // <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1176647&uri=index2.html>
3. Паравина, Е.В. Комплексный анализ и возможности оптимизации системной антимикробной терапии в многопрофильном стационаре / Е.В. Паравина, А.В. Жестков, О.Л. Кулагин // Известия Саратовского национального центра Российской академии наук. – 2010. – vol.12, № 1(7), pp.1865-1870.
4. Дьяченко С.В. Фармакоэпидемиологический анализ использования антимикробных препаратов в круглосуточных стационарах Дальнего Востока России / С.В. Дьяченко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – №1(29). – С.49-52.
5. Барканова, О.Н. Анализ потребления антибактериальных препаратов в хирургических отделениях стационаров г. Волгограда в 2014 г. / О.Н. Барканова, Е.В. Реброва, О.В. Ильченко // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3(55). – С.93-96.
6. Васькова, Л.Б. Современная методология ВОЗ для оценки потребления лекарственных препаратов в стационаре / Л.Б. Васькова, М.В. Тяпкина, В.В. Колосов // Фармакоэкономика. – 2012. – №2. – С.55-59.

REFERENCES

1. Paravina E.V., Zhestkov A.V., Kulagin O.L.(2011) Kompleksnyi analiz potrebleniya antibiotikov v mvogoprofalnom stacionare [Complex analysis of antibiotic consumption in a multiprofile hospital]. Kazanskii medicinskii zhurnal, vol.92, no 4, pp. 581-584.
2. Fomina I.P., Smirnova L.B., Gelfand E.B. Antibiotiki v profilaktike khirurgicheskoi infekcii (mikrobiologicheskie i klinicheskie asperti) [Antibiotics in the prevention of surgical infection (microbiological and clinical aspects)] [http://nature.web.ru/db/msg.html? mid=1176647&uri=index2.html](http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1176647&uri=index2.html)
3. Paravina E.V., Zhestkov A.V., Kulagin O.L. (2010) Kompleksnyi analiz i vizmognosti optimizacii sistemnoj antimikrobnoj terapii v mnogoprofilnom stacionare [Complex analysis and optimization of systemic antimicrobial therapy in a multiprofile hospital]. Izvestija Saratovskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk, vol.12, no 1(7), pp.1865-1870.
4. Djachenko S.V. (2009) Farmakoepidemiologicheskii analiz ispolzovania antimikrobnikh preparatov v kruglosutochnikh stacionarakh Dalnego Vostoka [Pharmacoepidemiological analysis of the use of antimicrobials in the 24-hour hospitals of the Far East]. // Vestnik VolGMU, no 1(29). pp. 49-52.
5. Barkanova O.N. Rebrova E.V., Ichenko O.V. (2015) Analiz potrebleniya antibakterialnuh preparatov v khirurgicheskikh otdelenijakh stacionarov Volgograd v 2014 g [Analysis of consumption of antibacterial drugs in surgical departments of hospitals in Volgograd in 2014.]. Vestnik VolGMU, no 3(55). pp. 93-96.
6. Vas'kova L.B., Tyapkina M.V., Kolosov V.V. (2012) Sovremennaya metodologiya VOZ dlya otsenki poterbleniya lekarstvennykh preparatov v stacionare [Modern WHO methodology for assessing the consumption of drugs in a hospital]. Farmakoekonomika, no 2,pp.55-59.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 616.127-005.8
© Коллектив авторов, 2021

Т.А. Абзалилов, С.Н. Нурланова, И.И. Баширов,
И.Д. Крылова, В.И. Корунас, К.С. Мочалов, А.В. Самородов
**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОСНОВНЫХ МЕТОДОВ
РЕПЕРФУЗИИ МИОКАРДА С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ
О РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА**
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования: изучить модели тотальной ишемии и ишемии-реперфузии миокарда с позиций современных представлений о развитии и течении острого коронарного синдрома.

Материал и методы. Описываемые эксперименты были проведены в статье условиях *in vivo* на 70 половозрелых самцах крыс. Лабораторные животные разделялись на две группы для моделирования тотальной ишемии миокарда (n=30) и для моделирования ишемии-реперфузии миокарда (n=30). В качестве интактных крыс была выделена отдельная группа (n=10). Изменения миокарда определялись по: гистологическим исследованиям, состоянию системы гемостаза, биохимическим показателям. Животным проводилась электро- и эхокардиография.

Результаты и обсуждение. Гистологическая картина группы животных «тотальной ишемии» показала, что по истечении суток в зоне некроза наблюдались значительные изменения деструктивного характера. В то же время в группе животных «ишемии-реперфузии» в фазе реперфузии развивается выраженная воспалительная реакция – ткани сердца инфильтруются различными немышечными клетками, а сами кардиомиоциты подвергаются контрактурным изменениям. При этом и необратимая ишемия, и ишемия-реперфузия запускают реакцию воспаления, что определяется увеличением количества лейкоцитов (в частности, нейтрофилов) и сдвигом лейкоцитарной формулы. Также в группе моделирования тотальной ишемии в первые сутки после возникновения инфаркта миокарда имело место увеличение соответствующих биохимических маркеров по сравнению с интактной группой.

Заключение. Имеющийся арсенал экспериментальных методик позволяет адаптировать общепризнанную модель острого коронарного синдрома для изучения ишемического-реперфузионного синдрома, что может быть применено для исследования механизмов этого патологического процесса и для доклинических исследований новых средств влияния на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, экспериментальные модели, повреждение миокарда.

Т.А. Abzalilov, S.N. Nurlanova, I.I. Bashirov,
I.D. Krylova, V.I. Korunas, K.S. Mochalov, A.V. Samorodov
**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE BASIC METHODS OF
MYOCARDIAL REPERFUSION FROM THE POSITION OF MODERN CONCEPTS
OF THE DEVELOPMENT AND COURSE OF ACUTE CORONARY SYNDROME**

Purpose: to study of models of total ischemia and ischemia-reperfusion of the myocardium from the standpoint of modern concepts of the development and course of acute coronary syndrome.

Material and methods. The described experiments were carried out under *in vivo* conditions on 70 mature male rats. Laboratory animals were divided into groups for modeling total myocardial ischemia (n=30) and for modeling myocardial ischemia-reperfusion (n=30). A separate group (n=10) was singled out as intact rats. Myocardial changes were determined by the following groups: histological studies, the state of the hemostasis system, biochemical parameters. The animals also underwent electrocardiography and echocardiography.

Results and discussion. The histological picture of the group of animals of «total ischemia» showed that after a day in the necrosis zone there were significant changes of a destructive nature. At the same time, in the group of animals of «ischemia-reperfusion» in the reperfusion phase, a pronounced inflammatory reaction develops – the heart tissues are infiltrated by various non-muscle cells, and the cardiomyocytes themselves undergo contracture changes. At the same time, both irreversible ischemia and ischemia-reperfusion trigger an inflammatory reaction, which is determined by an increase in the number of leukocytes (in particular, neutrophils) and a shift in the leukocyte formula. Also, in the group of modeling total ischemia, on the first day after the onset of myocardial infarction, there was an increase in the corresponding biochemical markers compared to the intact group.

Conclusions. The existing arsenal of experimental techniques allows adapting the generally accepted model of acute coronary syndrome for studying ischemic-reperfusion syndrome, which can be used to study the mechanisms of this pathological process, and for preclinical studies of new means of influencing the cardiovascular system.

Key words: acute coronary syndrome, myocardial infarction, experimental models, myocardial injury.

Сердечно-сосудистые заболевания представляют собой сложную многофакторную группу заболеваний, в патогенезе которых заложены и одновременно реализуются несколько звеньев: атеротромбоз, воспаление, ишемия в сочетании с гипоксией, которая в случае успешной реканализации заканчивается реперфузией [1]. В лечении острого коронарного синдрома в настоящее время используется несколько методик реперфузии, к ним относятся установка стентов в коронарные артерии, тромболизисная терапия, баллонная ангиопластика [2,3]. Использование этих методов восстановления кровоснабжения миокарда установлено регламентом большинства националь-

ных и международных клинических рекомендаций, является безусловным для исполнения в лечении всех пациентов с острым коронарным синдромом, если пациент не имеет абсолютных противопоказаний [4]. Для этого при разработке лекарственного средства, которое планируется использовать в интервенционной кардиологии, нужно проводить оценку возможных кардиопротективных эффектов в условиях восстановленного кровоснабжения и оксигенации миокарда. Модели сердечно-сосудистых заболеваний на животных представляют нам важную информацию о патофизиологии и течении сердечно-сосудистых заболеваний, являются важными инструментами

для оценки новых средств фармакологических воздействий. На сегодняшний день авторами статьи предложены разные модели, которые позволяют акцентироваться на разных аспектах острого коронарного синдрома.

В этой связи основной целью настоящего исследования является изучение моделей тотальной ишемии и ишемии-реперфузии миокарда с позиций современных представлений о развитии и течении острого коронарного синдрома.

Материал и методы

Описываемые в статье эксперименты были проведены в условиях *in vivo* на 70 половозрелых самцах крыс. При этом соблюдались: Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, действующие стандарты (ГОСТ Р 51000.3-96, 51000.4-96, 50258-92), приказ Минздравсоцразвития России от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики» (GLP). На проведение исследования получено разрешение локального этического комитета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 2 от 20.12.2018). Лабораторные животные разделялись на группы с тотальной ишемией миокарда ($n=30$) и ишемией-реперфузией миокарда ($n=30$). В качестве интактных крыс была выделена отдельная группа ($n=10$), необходимая для верификации того факта, что причиной всех фиксируемых изменений являлась либо необратимая ишемия, либо возникающее после лигирования левой коронарной артерии ишемическо-реперфузионное повреждение.

Техника моделирования инфаркта миокарда. Исследование проводилось в стерильных условиях. Исследуемым животным был введен тиопентал натрия (50 мг/кг) для введения их в состояние наркоза, после чего им была проведена обработка операционной области. Затем по средней линии проводился разрез кожи (L-образный), границами которого служили верхний край тела грудины и мечевидный отросток. Далее было осуществлено латеральное разведение грудных мышц (по ходу VII ребра до средней аксиллярной линии) с последующей торакотомией на уровне четвертого межреберья. Для продевания лигатуры под левую коронарную артерию использовался пролен 6/0 (Ethicon, Германия).

С целью непосредственного моделирования ишемии-реперфузии путем создания временной окклюзии на шовный материал была размещена трубка из полиэтилена. Далее для последующего восстановления полноценного кровоснабжения миокарда удалялись лигатура и трубка. Продолжительность окклюзии левой коронарной артерии составило 150 минут.

Необратимая ишемия моделировалась путем полного лигирования левой коронарной артерии. После этого операционная рана была сшита послойно, с помощью 10 мл шприца удалены остатки воздуха из плевральной полости животных, а кожный шов обрабатывался спиртовым раствором хлоргексидина в концентрации 0,5%.

Морфофункциональные показатели сердца определялись путем проведения эхокардиографии (ЭхоКГ). С этой целью использовался прибор Samsung PT60A (Samsung Medison Co., Ltd., Ю. Корея). ЭхоКГ проводилась до операции, а также через определенные временные промежутки после нее – 15, 30, 60 мин., а также на первые, третьи и седьмые сутки. Для сканирования (глубина – 2 см) сосудов путем ЭхоКГ использовались линейные датчики частотой 13 МГц.

Кардиологический монитор МПР 6-03 «Тритон» (ООО «Тритон-Электроникс», Россия) был использован для электрокардиографии (ЭКГ) в стандартных отведениях, которая осуществлялась в режиме «Неонатал» в ходе всего эксперимента, а также в указанные выше сроки после завершения операции. Проведенная ЭКГ позволила определить частоту сердечных сокращений (ЧСС), проанализировать вариабельность сердечного ритма (BCP) и ST-сегмент кардиограммы. Использование данного монитора также обеспечило возможность проведения пульсоксиметрии (с задней лапки животного) с определением уровня сатурации (SpO_2).

После завершения эксперимента животные были выведены из него согласно требованиям вышеуказанных нормативных документов. Изменения миокарда определялись гистологическими исследованиями, состоянием системы гемостаза, биохимическими показателями.

Осуществлялось гистологическое исследование сердец половины лабораторных животных (из каждой группы). Исследуемый материал обрабатывался в растворе нейтрального формалина (10%), производились парафиновые срезы с использованием микротомы LEICA RM 2145 (Leica Biosystems, Германия). Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, после чего исследовались под бинокулярным микроскопом LEICA CME на световом оптическом уровне в десяти полях зрения. Для определения и анализа морфологических изменений использовалось увеличение $\times 40$ и $\times 100$.

Исследования гематологических показателей проводились с помощью автоматического гематологического анализатора Sysmex KX-21N (Япония). Предварительно у животных проводился забор крови в пробирки, со-

держателе ЭДТА – использовались BD Vacutainer[®], K2 EDTA 3,6 мг.

Для статистической обработки результатов исследования применялось программное обеспечение Statistica 10,0. Проанализированные данные были представлены в виде медианы, а также 25-го и 75-го перцентилей. Кроме этого, группы описывались с помощью межквартильного интервала. Критерий Шапиро–Уилка использовался для определения нормальности распределения фактических данных. Дисперсионный анализ независимых наблюдений проводился с помощью критерия Краскела–Уоллиса, а повторных наблюдений – критерия Фридмана, при этом значение $p=0,05$ являлось критическим уровнем значимости.

Результаты

Гистологическое исследование. Гистологическая картина группы животных «тотальной ишемии» показала, что по истечении суток нарушения кровотока в зоне, снабжаемой кровью от перевязанного сосуда, наблюдались дисциркуляторные изменения, отек стромальной части, полнокровие вен и капилляров, диapedез форменных элементов крови и значительные изменения миокарда деструктивного характера. Поперечная исчерченность кардиомиоцитов не визуализировалась, причем непосредственно в самих клетках наблюдались отечность и значительная эозинофилия цитоплазмы, а также демонстрировались базофильные пикнотичные ядра. Околососудистые пространства были расширены, что является свидетельством периваскулярного отека; становилась визуально заметной локальная десквамация эндотелия и инфильтрация нейтрофильными клетками. На 7-е сутки в области повреждения, в основном в центральных отделах, отмечались очаги полностью пораженных кардиомиоцитов без ядер с наблюдающимся набуханием однородной эозинофильной цитоплазмы. При этом вокруг зоны инфаркта обнаруживается клеточный вал, в котором выявляются макрофаги, фибробласты и нейтрофилы. На 14-е сутки в зоне инфаркта определялись морфологические признаки регенерации. Наблюдалось уменьшение, вплоть до полного отсутствия, лейкоцитарной инфильтрации. Вместо некротизированных кардиомиоцитов выявлялась рыхлая грануляционная ткань с хорошей васкуляризацией, в структуре которой отмечали нежные соединительнотканые волокна, а также большое количество гистиоцитов и фибробластов. Кардиомиоциты, прилежащие к этой зоне, были компенсаторно гипертрофированы.

Необходимо отметить, что в зоне некроза при развитии ишемии-реперфузии кровоснабжение частично восстанавливается. С од-

ной стороны, это уменьшает количество погибших клеток, а с другой стороны, данный процесс сопровождается возникновением сильного кровоизлияния в уже некротизированные ткани в фазе ишемии. Кроме того, в фазе реперфузии развивается выраженная воспалительная реакция – в тканях сердца обнаруживается клеточная инфильтрация, а кардиомиоциты подвергаются контрактурным изменениям. Более того, наблюдаются различные повреждения и в условно не тронутым миокарде: происходит значительный отек стромы, также инфильтрация клетками, контрактуры кардиомиоцитов и потеря их поперечной исчерченности. Степень выраженности этих изменений отражает активность воспаления в миокарде.

Гематологические исследования. Установлено, что уровни гемоглобина, гематокрита и эритроцитов остаются неизменными у интактных животных, вне зависимости от примененной модели инфаркта миокарда. Показателями воспалительной реакции при ишемии и ишемии-реперфузии являются лейкоцитоз (из-за повышения уровня нейтрофилов) и сдвиг лейкоцитарной формулы. Можно отдельно отметить тот факт, что при моделировании у животных ишемии-реперфузии процентное содержание нейтрофильных лейкоцитов увеличивается к концу первых суток после восстановления кровоснабжения миокарда в результате реперфузии, далее на 14-е сутки их содержание постепенно снижается до нормальных значений. Однако после моделирования тотальной ишемии миокарда количество этих клеток постепенно увеличивается, уже на 7-е сутки наблюдается пиковое значение, а на 14-е сутки их процентное содержание нормализуется. Статистически значимых различий в динамике остальных маркеров в группах тотальной ишемии и ишемии-реперфузии не наблюдалось, что позволяет считать универсальность этой системной воспалительной реакции в ответ на гибель кардиомиоцитов вне зависимости от причин, вызвавшей ее.

ЭхоКГ исследование. Было определено отсутствие существенных различий по показателям ЧСС в группе инфаркта миокарда и в интактной группе в течение всего периода наблюдения. Однако в случае моделирования тотальной ишемии наблюдалось выраженное прогрессирующее снижение систолической функции миокарда. В группе моделирования тотальной ишемии имело место увеличение диаметра левого предсердия. При этом диаметр аорты (A_0) не изменялся, поэтому повышалось значение отношения La/A_0 . Кроме этого, значительно

увеличивались конечные систолические и диастолические диаметры левого желудочка на 1-е сутки после наложения лигатуры на коронарную артерию. В группе тотальной ишемии отмечено статистически достоверное ($p < 0,001$) утончение передней стенки левого желудочка во время систолы и диастолы (в конце первых суток после проведения операции), что предположительно связано с наличием зоны некроза. Толщина передней стенки в течение всего времени наблюдения оставалась на данном уровне, в то время как толщина задней стенки желудочка во время систолы отмечалась гипертрофией в первые сутки, до 14-го дня наблюдения происходило постепенное снижение размеров ($p < 0,01$). Коэффициент Е/А на 7-е сутки заметно увеличился в группе инфаркта миокарда, максимальное значение за все время периода наблюдений составляло 3,1.

Маркеры повреждения миокарда. В группе тотальной ишемии установлено, что в первые сутки после возникновения инфаркта миокарда по сравнению с интактной группой имело место увеличение следующих показателей: сывороточная лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – в 3,5 раза, аспаргатаминотрансфераза – в 3,3 раза, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – в 2,8 раза, креатинкиназа (КФК) – в 4,5 раза, креатинкиназа-МВ (КФК-МВ) – в 5,8 раза. Дополнительно в сыворотке крови обнаруживаются повышенные уровни показателей повреждения миокарда – NT-проBNP и тропонина I. Повышение уровней ферментов и белков кардиомиоцитов наблюдается до 7-х суток, данный факт обозначает продолжающийся некроз кардиомиоцитов, который идет на снижение к 14-м суткам. В миокарде при этом наблюдается уменьшение содержания креатинфосфата. По истечении первых суток при необратимой ишемии содержание креатинфосфата уменьшается на 39,4% ($p < 0,05$), далее снижение продолжается и составляет 27,8% ($p < 0,05$) на 7-е сутки в сравнении с группой интактных животных. Однако содержание креатинфосфата и на 14-е сутки после необратимой ишемии не соответствует нормальным значениям. Снижение уровня данного соединения демонстрирует уменьшение в кардиомиоцитах аэробного обмена веществ. Также в самом миокарде наблюдается накопление молочной кислоты, соотношение лактат/пируват становится повышенным. При этом содержание лактата на первые сутки у экспериментальной группы животных оказалось на 29,3% ($p < 0,05$) больше, чем в интактной группе.

Обсуждение

Для лечения инфаркта миокарда могут использоваться и используются реперфузион-

ные методики, к которым относятся баллонная ангиопластика, стентирование коронарных артерий, а также тромболизисная терапия. Данные методы используются согласно клиническим рекомендациям и должны в обязательном порядке применяться при диагностировании у пациента острого коронарного синдрома (ОКС). В то же время важным является то обстоятельство, что реперфузия, с одной стороны, приводит к гибели меньшего числа клеток в зоне ишемии, а с другой – инициирует в миокарде процессы, повреждающие ткань сердца. Механизм появления ишемического-реперфузионного повреждения (синдрома) обладает определенной последовательностью во времени [5]. Сначала происходит окислительный стресс, далее идут воспалительная реакция, перегрузка Ca^{2+} цитозоля внутри клетки, запускается необратимая клеточная смерть в виде некроза и программируемых форм (апоптоз, некроптоз, аутофагия). Ишемическое-реперфузионное повреждение может иметь различные проявления, из них могут считаться обратимыми аритмия, вызванная реперфузией, стэннирование миокарда, обструкция капилляров, летальное реперфузионное повреждение миокарда. Внезапная коронарная смерть происходит из-за ишемии, которую вызвала экстрасистолия желудочка во время острого инфаркта миокарда.

В настоящее время механизмы ишемического-реперфузионного повреждения миокарда изучены не до конца, остается большое количество деталей для уточнения. Тканевые, молекулярные и клеточные изменения, к которым можно отнести некротическую гибель кардиомиоцитов, воспалительную реакцию, нейрогуморальную активацию и стресс от избыточного окисления, занимают основное место в патогенезе ишемии-реперфузии. Исходя из вышеуказанного, реперфузия остается одним из важных этапов при протекции миокарда. Разработка тактик лечения, при которых создаются условия, способствующие ограничению повреждения тканей сердца, что существенно увеличивает устойчивость сердца к ишемическому повреждению. Для этого при разработке лекарственного средства, которое планируется использовать в интервенционной кардиологии, нужно проводить оценку возможных кардиопротективных эффектов в условиях восстановленного кровоснабжения и оксигенации миокарда. Несмотря на это, определение точных механизмов патогенеза остается открытым вопросом, решение которого до сих пор является проблемой для клиницистов. Трансляция результатов экспериментальной работы по изучению кардиопротекции в клинические условия имеет ряд сложностей, в том

числе в связи с недостаточной пригодностью существующих моделей ОКС [6].

По анализу доступных источников литературы можно определить значительное разнообразие вариантов ишемии с последующим восстановлением кровоснабжения в пределах от 15 до 90 минут. Однако существующая организация проведения кардиологической помощи путем вмешательства не может уложиться в данный временной промежуток. Согласно результатам оценки шведского регистра SWEDHEART 2011 по оказанию медицинской помощи пациентам с ОКС с точки зрения временных характеристик главным из них является показатель «симптом-баллон», представляющий собой время от начала развития патологического состояния до момента восстановления кровоснабжения через артерию, поражение которой вызвало инфаркт. Соответственно, данный показатель включает в себя как время, обусловленное реакцией пациента на возникновение симптомов, так и время, зависящее от уровня организации и качества оказания медицинской помощи пациенту. В связи с отсутствием иных данных по рассматриваемому показателю, в том числе и в Российской Федерации, согласно вышеуказанным результатам оценки, в нашем экспериментальном исследовании значение показателя (т.е. время от начала возникновения ишемии до восстановления кровоснабжения) определено как 150 минут [7,8].

Другим важным аспектом, на наш взгляд, является проведение эхокардиологического исследования при моделировании инфаркта миокарда уже на этапе лабораторных животных с оценкой фракции выброса, зон гипокинезов и Е/А соотношения. Согласно доступным источникам литературы существует две позиции по данному параметру: при первой критическим считается значение соотношения Е/А выше 2,0, а при другой – более 3,0. Однако в любом случае обнаруженные в ходе исследования изменения могут означать наличие нарушений наполнения сердца в диастоле, а также быть характерными для развития хронической сердечной недостаточности и возникновения процессов ремоделирования миокарда. Полученные нами результаты полностью соответствуют данным других исследователей. Они отражают происходящие при инфаркте миокарда различные гемодинамические изменения, приводящие к ухудшению сократительной способности левого желудочка, что в свою очередь обуславливает его дилатацию и развитие перегрузки левого предсердия. В модели ишемии-реперфузии затрагиваются и «отдаленные» участки сердца, чем обуславливается развитие ремоделирования

всего миокарда. Это обстоятельство должно учитываться при оценке кардиотонических лекарственных препаратов. Также имеет значение оценка антиоксидантной системы. Наличие транзиторной ишемии обуславливает наиболее выраженные изменения в миокарде, что объясняется внезапной отменой метаболической защиты и прекращением функционирования защитных механизмов, включая снижение выраженности ацидоза, выход ионов калия и водорода из внеклеточной среды, восстановление уровня возбудимости клеток. Быстрое истощение энергетического обеспечения клеток и дальнейшие метаболические нарушения в них связаны с тем, что восстановление уровня макроэргических фосфатов происходит позже, чем кальциевая активация миофибрилл. Кроме того, при реперфузии поврежденные митохондрии не могут обеспечить полноценное использование кислорода, что приводит к усиленному образованию свободных радикалов, инактивирующих ферменты антиоксидантной системы организма (каталазу и супероксид дисмутазу), которые при нормальных условиях защищают друг друга от окислительного повреждения [10,11].

Кроме этого, необходимо отметить несоответствие уровня классических маркеров повреждения миокарда с реальной картиной гибели кардиомиоцитов. Это объясняется «феноменом вымывания» – при реперфузии увеличение содержания этих маркеров больше свидетельствует об этапе реканализации коронарной артерии, чем отражает размеры зоны некроза. Принимая во внимание тот факт, что в настоящее время методы реканализации миокарда становятся рутинной процедурой, нецелесообразно использовать биохимические маркеры в качестве способа оценки размера зон ишемии [12,13,14]. Более того, повышенные значения маркеров наблюдаются в течение первых суток после реперфузии, а затем уровни ЛДГ, АЛТ, АСТ, КФК, КФК-МВ и сывороточного тропонина начинают заметно снижаться.

Заключение

Таким образом, имеющийся арсенал экспериментальных методик позволяет адаптировать общепризнанную модель острого коронарного синдрома для изучения ишемического-реперфузионного синдрома, что может быть применено как для исследования механизмов данного патологического процесса, так и для доклинических исследований новых средств влияния на сердечно-сосудистую систему.

Исследования по оценке влияния новых соединений на систему гемостаза проведены в рамках выполнения государственного задания № 121112500379-2 от 25.11.2021.

Сведения об авторах статьи:

- Абзалилов Тимур Айратович** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
- Нурланова Сабина Нурлановна** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
- Баширов Ильнур Ирекович** – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
- Крылова Ирина Дмитриевна** – студентка 4 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: i.krylova16@yandex.ru.
- Корунас Владислав Игоревич** – студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vlad.korunas@mail.ru.
- Мочалов Константин Сергеевич** – к.б.н., заведующий центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
- Самородов Александр Владимирович** – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: avsamorodov@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Гончаров, М.Д. Особенности продукции активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами в формировании недостаточного ответа на ацетилсалициловую кислоту у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования / М.Д. Гончаров, Ю.И. Гринштейн, А.А. Савченко // Трансляционная медицина – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 12-28.
- Особенности обеспечения гемодинамики во время хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка / Н.В. Харитонов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 228-234.
- Валиева, Р.А. Аортокоронарное шунтирование у пациентов с рецидивирующей стенокардией после стентирования коронарных артерий / Р.А. Валиева, Б.Л. Мультиановский, Н.Г. Сибгатуллин // Креативная хирургия и онкология. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 260-264.
- Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) / K. Thygesen [et al.] // Eur. Heart J. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237-239.
- Ягудин, Т.А. Новые аспекты в механизмах ишемического и реперфузионного повреждения миокарда / Т.А. Ягудин, А.Т. Шабанова, Х. Лиу // Креативная хирургия и онкология. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 216-224.
- Константинова, Е.В. Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта и ишемического инсульта / Е.В. Константинова, Н.А. Шостак, М.Ю. Гиляров // Клиницист. – 2015. – Т. 9, № 1. – С. 4-12.
- Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART) / J. Alfredsson [et al.] // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32, № 24. – P. 3128-3136.
- Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI / D.S. Menees [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 369, № 10. – P. 901-909.
- Mottram, P.M. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know / P.M. Mottram, T.H. Marwick // Heart. – 2005. – Vol. 91, № 5. – P. 681-695.
- Cao, F. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury / F. Cao, S. Zervou, C.A. Lygate // Biochem. Soc. Trans. – 2018. – Vol. 46, № 5. – P. 1119-1127.
- FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: the role of oxidative stress-induced apoptosis / L. Yu [et al.] // Am. J. Transl. Res. – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. 2890-2900.
- Use of cardiac marker in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations / A. Wu [et al.]. – Chicago (Illinois): National meeting American Association of Clinical Chemistry, 1998.
- Методика исследования состояния сердца у асистолических доноров в эксперименте на мелких лабораторных животных / Я.И. Полеценко [и др.] // Трансляционная медицина. – 2021. – Т. 8, № 5. – С. 50-56.
- Оценка кардиопротективного действия эксенатида при сахарном диабете 2 типа в условиях острой ишемии миокарда в клинике и эксперименте / В.А. Зыков [и др.] // Трансляционная медицина. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 22-34.

REFERENCES

- Goncharov M.D., Grinshtein Yu.I., Savchenko A.A. Features of the reactive oxygen species production by platelets and neutrophils in the formation of an insufficient response to acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. *Translational Medicine*. 2022;9(1):12-28. (in Russ.). doi: 10.18705/2311-449-2022-9-1-12-28.
- Kharitonov N.V. [et al.]. Haemodynamics support during surgical myocardial revascularisation in patients with systolic left ventricular dysfunction. *Creative surgery and oncology*. 2021;11(3):228-234. (in Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-3-228-234.
- Valieva R.A., Multanovskiy B.L., Sibgatullin N.G. Aortocoronary bypass surgery in patients with recurrent post-coronary stenting angina. *Creative surgery and oncology*. 2021;11(3):260-264. (in Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2021-11-3-260-264.
- Thygesen K. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019;40(3):237-269. (in Engl.). doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Yagudin T.A., Shabanova A.T., Liu H. Novel aspects of cardiac ischemia and reperfusion injury mechanisms. *Creative surgery and oncology*. 2018;8(3):216-224. (in Russ.). doi: 10.24060/2076-3093-2018-8-3-216-224.
- Konstantinova E.V., Shostak N.A., Gilyarov M.Yu. Current reperfusion therapy possibilities in myocardial infarction and ischemic stroke. *The Clinician*. 2015;9(1):4-12. (in Russ.). doi: 10.17650/1818-8338-2015-1-4-12.
- Alfredsson J. Similar outcome with an invasive strategy in men and women with non-ST-elevation acute coronary syndromes: from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *Eur. Heart J.* 2011;32(24):3128-3136. (in Engl.). doi: 10.1093/eurheartj/ehr349.
- Menees D.S. [et al.]. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(10):901-909. (in Engl.). doi: 10.1056/NEJMoa1208200.
- Mottram P.M., Marwick T.H. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart*. 2005;91(5):681-695. (in Engl.). doi: 10.1136/hrt.2003.029413.
- Cao F., Zervou S., Lygate C.A. The creatine kinase system as a therapeutic target for myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Biochem. Soc. Trans.* 2018;46(5):1119-1127. (in Engl.). doi: 10.1042/BST20170504.
- Yu L. [et al.]. FoxO4 promotes myocardial ischemia-reperfusion injury: the role of oxidative stress-induced apoptosis. *Am. J. Transl. Res.* 2018;10(9):2890-2900. (in Engl.).
- Wu A. [et al.]. Use of cardiac marker in coronary artery disease. 1998 NACB SOLP Recommendations. Chicago (Illinois): National meeting American Association of Clinical Chemistry; 1998. (in Engl.).
- Poleschenko Y.I. [et al.]. Methodology of asystolic donor heart's condition study in an experiment using small laboratory animals. *Translational Medicine*. 2021;8(5):50-56. (in Russ.). doi: 10.18705/2311-4495-2021-8-5-50-56.
- Zykov V.A. [et al.]. Evaluation of cardioprotective effect of exenatide in type 2 diabetes mellitus and acute myocardial infarction in the clinic and experiment. *Translational Medicine*. 2019;6(4):22-34. (in Russ.). doi: 10.18705/2311-4495-2019-6-4-22-34.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-092:612
© Ф.С. Датиева, 2021

Ф.С. Датиева СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНОАДАПТАЦИИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ ЧЕЛОВЕКА

*Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН ФНЦ Владикавказский
научный центр РАН, г. Владикавказ*

Цель исследования: изучить состояние проблемы хроноадаптации организма человека к суточным и сезонным циклам на основе анализа литературы.

Материал и методы. В обзоре изучены результаты исследований 11 русскоязычных (РИНЦ) и 36 зарубежных (PubMed) научных источников о роли генетически детерминированных структур, регулирующих 12-тичасовые, циркадианные (суточные) и цирканнуальные (годовые) биоритмы организма человека, определяющие временную организацию организма человека.

Результаты и обсуждение. Автономная клеточная регуляция обусловлена саморегулирующимися молекулярными генераторами ритма (осцилляторами) – циркадными генами, которые определяют суточную и сезонную перестройку организма человека при изменении фотопериода под влиянием гипоталамуса и pars tuberosalis гипофиза. Под влиянием «биологических часов» клетки организма способны адаптироваться к циклическим процессам и стрессорам, могут предвидеть их и перестраиваться. Нарушение согласованной работы «биологических часов» приводит к дезадаптации, формированию нарушений метаболизма, сердца, сосудов и нервной системы.

Заключение. Таким образом, изучение влияния закономерностей адаптации физиологических функций в течение определенного отрезка времени (сутки, сезоны года) при изменениях внешнего воздействия (фотопериода) позволяет глубже понимать этиопатогенез заболеваний и открывает новые возможности для хрономедицины.

Ключевые слова: адаптация, сезонные ритмы, фотопериод, циркадные гены, циркадианные ритмы, pars tuberosalis.

F.S. Datieva

CURRENT ASPECTS OF HUMAN CHRONOADAPTATION AND DESADAPTATION

Purpose: to analyze highlight previous and recent literature studies of chronoadaptation problem of the human body by daily and seasonal cycles.

Material and methods. The review examines the results of 11 RSCI and 36 PubMed scientific sources by the role of genetically determined structures that regulate the 12-hour, circadian (daily) and circannual (annual) biorhythms of the human body.

Results and discussion. The autonomous cellular regulation is caused by self-regulating molecular rhythm generators (oscillators) – circadian genes. They determine the diurnal and seasonal changes in photoperiod changes under the influence of the hypothalamus and pars tuberosalis of the pituitary gland. Cells-organs-organisms of mammals and humans under the influence of the «biological clock» are able to adapt to cyclic processes and stressors, can anticipate them and reform. The disturbance of the coordinated work of the «biological clock» leads to disorders of adaptation, the formation of metabolic disorders, cardiovascular diseases and pathology of the nervous system.

Conclusions. Thus, the study of the influence of the laws of adaptation of physiological functions during a certain period of time (day, seasons), with changes in environment (photoperiod), allows a deeper understanding of the etiopathogenesis of diseases, and, therefore, novel therapeutic opportunities for circadian medicine.

Key words: adaptation, circadian genes, circadian rhythms, pars tuberosalis, photoperiod, seasonal rhythms.

Совершенствование научной методологии в изучении взаимодействия организма человека и окружающей среды развивает междисциплинарное направление в медицине, основным вектором которого становится понимание физиологических аспектов регулирования организма под влиянием естественных факторов среды. Таким направлением стали хронобиология и хрономедицина, изучающие живые биологические системы с позиции их временной организации, основанной на математической теории колебаний [1-4]. Человеческий организм как часть биоценоза планеты подчиняется циклической (временной) организации физиологических функций, то есть связан с изменением астрономических циклов Земли, Солнца, Луны [5-7], а излучение Солнца выступает как источник энергии и в качестве генотоксического стрессора, который ока-

зывает мощное «эволюционное давление» на светочувствительные формы жизни [8].

Цикличность в организме представлена биологическим ритмом (БР), как структурным компонентом биологического процесса. Он имеет ритмичные изменения степени интенсивности во времени, является одним из свойств живых объектов и выявлен на всех уровнях ее иерархии – от молекулярного до биосферного [9], обеспечивая «предвидение» и адаптацию организмов к факторам окружающей среды. Биологические ритмы в 1977 году основатель хронобиологии Ф. Халберг классифицировал по величине периода (повторяемости) во времени суток, сезонов года, лет. Наиболее изучены циркадианные (суточные) ритмы с периодом повторяемости, равным 24 ± 4 часам, они обеспечили выживаемость живых систем на планете Земля. Цир-

кадианные ритмы тканей и функций организма регулируются системой «циркадных часов», представленной различными уровнями.

Дж. Холлом, М. Росбашем и М. Янгом (2017) получена Нобелевская премия по физиологии и медицине за открытие первого гена (1984), определяющего «биологические часы» в клетках Period [10], позже изучены другие гены человека, отвечающие за периодичность. Тем не менее до настоящего времени открытыми остаются вопросы о взаимодействии этих генов в организме с механизмами их эпигенетической регуляции [11].

В реализации циркадной (суточной) организации в первую очередь имеет значение автономная клеточная регуляция, которая обусловлена саморегулирующимися молекулярными генераторами ритма (осцилляторами). Самостабилизация достигается активирующими (гены CLOCK/NPAS2, BMAL1, RORs) и нейтрализующими (гены PERIODs, CRYPTOCHROMEs, REV-ERBs) петлями [12], которые подстраиваются к внутренним и внешним факторам среды. Петли обратной связи накладываются на базовую структуру клетки, регулируя ее осцилляторы. Клеточные осцилляторы синхронизируются супрахиазматическим ядром гипоталамуса (СХЯ) под действием суточного и сезонного фотопериодов. Осуществляется периферическая регуляция, связанная с функцией органа или ткани, например, с приемом пищи [13].

Циркадные «часы» через два сигнала (центральный и периферический) обеспечивают циркадный ритм регуляции физиологических процессов [14]. В течение дня под действием СХЯ гипоталамуса происходит активация нейроэндокринно-иммунной системы (НЭИМ-системы): в утренние часы повышаются синтез и секреция в гипоталамусе и гипофизе, затем через несколько часов растет уровень гормонов периферических желез, повышается системное артериальное давление (АД), увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС), что наряду с другими изменениями обеспечивает поэтапную подготовку организма к периоду бодрствования.

Объединяя циркадный нейросенсорный контур с периферическими часами, СХЯ гипоталамуса контролирует синтез и суточную секрецию глюкокортикоидов, синхронизирует периферические «часы» печени и почек с центральными [15], при этом основную роль в регуляции ритмов, в т.ч. обмена веществ [16], у дневных млекопитающих и человека играет гормон мелатонин (М), вырабатываемый эпифизом в ночное время.

Супрахиазматическое ядро и шишковидная железа – пейсмекеры, координирующие БР с циклами среды. Однако, к примеру, циклы печени зависят и от режима питания, так что прием пищи, ограниченный определенными часами суток, быстро уводит метаболизм от регуляции СХЯ [17]. Эта способность периферических клеточных «часов» игнорировать центральное управление дает функциональную пластичность периферическим органам, обеспечивает адаптацию и вызывает специфические физиологические реакции в течение дня в зависимости от образа жизни человека.

Периферические часы влияют на центральные отделы мозга через гормоны и метаболиты. Например, диета с высоким содержанием жиров (HFD) снижает амплитуду двигательных ритмов у мышей [18]. Некоторые гормоны (фактор роста фибробластов 21 (FGF21), грелин, лептин, инсулин, глюкагоноподобный пептид 1) способны передавать управляющие сигналы центральным «часам» мозга [19]. FGF21 прямо действует на СХЯ, подавляя физическую активность и меняя циркадное поведение при голодании [20]. Таким образом, метаболиты участвуют в регуляции циклов между центральными и периферическими структурами.

Исследования белковых нейромедиаторов показали, что в реализации цикла сон/бодрствование играют роль орексиновые нейроны, регулирующие днем моноаминергические и холинергические нейроны [21]. Активация нейронов орексина вызывает быстрый переход от медленного или быстрого сна к бодрствованию через орексиновые рецепторы 2-го типа из фазы медленного сна и стабилизации бодрствования, а рецепторы 1-го типа участвуют в подавлении фазы быстрого сна. В эксперименте нарушение передачи сигналов орексиновых нейронов нарушает переход между состоянием сна и бодрствованием у мышей [21].

В «гармонику» циркадных ритмов встраиваются БР с меньшей периодичностью – 12-, 8- и 4-часовые колебания, что соответствует 2-, 3- и 6-й «гармоникам» циркадного ритма [22]. Одним из примеров 12-часового ритма является фермент глюкокиназа, участвующий в метаболизме глюкозы в печени. Ранее считали, что экспрессия mRNA этого фермента находится под контролем циркадной ритмики, сегодня доказано, что он представлен 12-часовыми и 8-часовыми колебаниями [23]. В организме млекопитающих ученые выявили более 200 генов, работающих

в 12-часовом режиме [24]. Пики их активности приходится на время астрономического «рассвета» и «заката».

Изучение пиков экспрессии генов гепатоцитов у мышей показало наличие более 760 доминирующих 12-часовых генов. Сформулирована гипотеза – «периферические ткани обладают собственными 12-часовыми «часами», что помогает синхронизировать 12-часовой метаболический гомеостаз, при этом одним из факторов регуляции этих ритмов считается температура (дневная, ночная)» [25]. Есть гипотезы от «саморегуляции» до регуляции циркадными ритмами или даже независимой от циркадного цикла регуляцией, но большее значение все-таки принадлежит метаболической регуляции.

Другим значимым фактором, управляющим биоритмологической структурой циркадных и сезонных ритмов, является фотопериод (ФП) – продолжительность светового дня в течение года, который реализует сигналы управления с высокой степенью прогнозирования, что используется организмом млекопитающих и человека в рамках сезонной адаптивной программы в соответствии с сезоном года [25]. Эти ритмы называются цирканнуальными, которые впервые описаны у млекопитающих 60 лет назад (Pengelley and Fisher, 1957). Важность понимания влияния этих ритмов на здоровье человека как никогда актуальна именно сегодня, когда в программе развития РФ стоит освоение Севера.

Достижение определенных концентраций мелатонина необходимо для фотопериодического контроля сезонных репродуктивных и метаболических реакций, однако невозможно объяснить множество сезонных реакций эффектами только этого гормона. Многолетнее изучение внутренних процессов генерации годового цикла привело к обнаружению механизмов и анатомических структур, ответственных за сезонную перестройку и было доказано, что *pars tuberalis* (PT) гипофиза является основной структурой мозга, которая действует у млекопитающих и человека как первичный преобразователь фотопериодической активности. *Pars tuberalis* представлена в виде листа вокруг ножки гипофиза, но до настоящего момента функционально малоизучена.

S. Wood с соавт. [26] идентифицировали надежный молекулярный маркер – хромогранин А (CHGA), который локализован в секреторных гранулах у PT-специфических тиреотрофов и находится в разной (сезонной) степени экспрессии. Возникла гипотеза, в соответ-

ствии с которой клетки тиреотрофа (PT гипофиза) млекопитающих существуют в одном из двух состояний (активность-пассивность) посредством синтеза метаболитов, при которой PT действует как автономный для клеток таймер, «показывающий годовой цикл бинарного переключения клеточного фенотипа», последний управляет физиологическими сезонными ритмами организма. Идентифицирован ряд секреторных продуктов, включая нейрокинин А (NKA), изоформы фактора роста эпидермиса сосудов (VEGF) и производные эндоканабиноидов (ENDCans), которые потенциально действуют как паракринные сигналы между PT и другими клетками мозга, участвуя в регуляции годового цикла.

Соседние клетки – танициты, расположенные в эпендимальной стенке третьего желудочка головного мозга, действуют так же, как предполагаемые центральные цирканнуальные (годовые) «пейсмейкеры». Это подтверждено на молекулярном уровне – эпигенетически регулируется циклическое ремоделирование хроматина, который определяет, являются ли изучаемые гены круглогодичного таймера транскрипционно активными или нет в течение летнего и зимнего фенотипов [27]. На основе этих фактов высказана гипотеза, согласно которой стволовые клетки в эпендимальной паренхиме, являясь звеном гипоталамического контроля цирканнуальных циклов, управляют волнами нейрогенеза.

Сегодня определен ряд признаков (особенностей) цирканнуальных (годовых) ритмов, в основе управления которыми лежит фотопериод [27]:

1. Наследственно обусловлены, реализуются на протяжении жизненного цикла при оптимальных для существования условиях.

2. Существует экспериментально доказанный «период автономной работы» (*tau*, *tau*, англ.), который длится менее года (10-11 месяцев), спектр вариации выше, чем у циркадных ритмов.

3. «Температурная компенсация» – «*tau*» практически не зависит от температуры.

4. Годовые ритмы увлекаются «пейсмейкерами» (*zeitgebers*), например, фотопериодом, давлением «социума» и пищевыми циклами, характеризуются фазозависимыми кривыми восстановления, включая переходные процессы.

5. Цирканнуальные ритмы регулируют широкий спектр физиологических и поведенческих процессов.

Некоторые исследователи считают, что существуют даже цирканнуальные типы хро-

нотипов, наподобие «жаворонков» и «сов». Данная концепция применима и к человеку. Выявлены статистически значимые сезонные изменения функции генов, связанных с физиологией и предрасположенностью к болезням [27,28]. Анализ экспрессии мРНК в моноцитах периферической крови и биоптатах жировой ткани человека в разных этнических группах показал, что 23% генома имеют значительные сезонные различия с двумя противофазными паттернами, один набор генов активизировался летом, а другой, примерно равный ему – зимой [28]. К сожалению, сегодня нет научно-технического способа оценить, как эти гены регулируются врожденным циклическим таймером. Тем не менее полагают, что сезонная ритмическая организация похожа по иерархии на суточную (циркадную) с центральными (гипофиз) и периферическими пейсмейкерами, которые могут иметь характеристики автономности.

Выдвинута гипотеза о том, что одни и те же структуры мозга регулируют и годовую, и суточную ритмику, работая одновременно и в значительной степени независимо. Предпочтительна теория, при которой поддержка годовой цикличности генерируется циклической эпигенетической регуляционной структурой хроматина (ДНК и гистоновые белки), что вызывает колебания между двумя стабильными рабочими состояниями – субъективным «летом» и субъективной «зимой», включая переходные периоды (весна, осень).

Так, если возвратиться к тиреотрофу, выделены 2 фракции тиреотропного гормона (ТТГ): одна синтезируется в Pars tuberalis гипофиза (PT-TSH), другая – в Pars distalis (PD-TSH). PD-TSH модифицирован сульфатированными N-гликанами и быстро метаболизируется в печени. PT-TSH является «провесенным» гормоном, регулирующим сезонное размножение у млекопитающих [29]. Свет воспринимается сетчаткой глаза, информация передается в шишковидную железу через СХЯ, в котором находится циркадный пейсмейкер. Обычно профиль секреции мелатонина в эпифизе с четким циклом день/ночь определяет выработку ПТ-ТТГ. Весной PT-TSH, индуцированный удлинением суток, действует на эпендимные клетки в гипоталамусе, управляя экспрессией дейодиназы 2, которая кодирует ТН-активирующий фермент, последний превращает прогормон T_4 в биоактивный T_3 , тем самым передавая сигнал о начале весеннего сезона. Чтобы избежать функционального перекрестного взаимодействия с TSH, производным pars distalis (PD-

TSH), который влияет на метаболизм, регулируя ось гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа, PT-TSH проявляет отчетливое пост-трансляционное гликозилирование. PT-TSH содержит тканеспецифические N-гликаны и образует комплекс макро-TSH с иммуноглобулином G (IgG) и альбумином в кровотоке, что приводит к потере биоактивности и предотвращению сезонной гиперактивности щитовидной железы.

Суточная и сезонная ритмичность обуславливает амплитуду адаптивного резерва ритмов, включая подготовку к смене суток, сезонов, и сопровождающего их диапазона температуры, давая преимущество в процессе выживания [30]. Вместе с тем избыточная активация этих механизмов, сдвиг во времени, рассогласование между осцилляторами и функциональными системами (десинхроноз) создают условия для развития стресса, стресс-ассоциированной патологии и дезадаптации (дизрегуляции). Определение особенностей дизрегуляции актуально для диагностики и прогноза развития патологии, прямо коррелирует с функциональностью физиологических систем, отражает напряжение регуляции НЭИМ-системы, что позволяет говорить о формировании доклинической стадии болезни [31]. Дизрегуляция БР определяет патогенез различных заболеваний и старения. Она сопровождается затуханием экспрессии 24-х и для 12-часовых ритмов [32].

Если адаптацию рассматривать как морфофункциональное выражение взаимоотношений между организмом и средой, познаваемое в их временной динамике [33], то в формировании адаптивного порога и дезадаптации большую роль играет морфофизиологический и хронофизиологический статус [34], так как «адаптация и стресс реализуются в колебательном режиме» [35]. По мнению И.Е. Оранского (1988), достаточная адаптация определяется широким размахом (амплитудой) циркадианной ритмики и характеризуются суточным хроноалгоритмом функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) [36].

Адаптация и циркадная активность актуальны для электрофизиологических параметров и сократимости миокарда. Например, чувствительность к кальцию миозин-АТФазы увеличивается в течение активного периода, и эта разница между днем и ночью отсутствует после генетического нарушения циркадных часов в кардиомиоцитах [37]. Оценка экспрессии генов методами биоинформатики показывает, что гены, демонстрирующие вари-

ции в зависимости от цикла день/ночь в сердце, объединяются во множество биологических функций, начиная от клеточного роста и ремоделирования миокарда и заканчивая транскрипцией, трансляцией и передачей клеточных сигналов.

Сегодня известна концепция, согласно которой клетки – органы – организмы не только способны адаптироваться к стрессовым факторам, но предвидят их и перестраиваются [38]. Известны работы, когда у человека или животного искусственно удлиняют суточный цикл до 28 часов (принудительная десинхронизация), а циклы сердечно-сосудистой системы остаются на уровне 24-часового цикла [38].

Любая дезадаптация определена специфической или неспецифической перестройкой ритмов. От ее длительности зависит масштаб хронобиологического десинхроноза. В формировании экстренных неспецифических адаптивных реакций организма главное значение имеют нервная и эндокринная системы, реализующие свои эффекты через изменение работы органов кровообращения, дыхания, системы крови и др. [39].

Образ жизни современного человека сопряжен со смещением циркадных ритмов из-за нарушения режима дня в рабочие и выходные дни, а также частого воздействия синего света от гаджетов в ночное время. Это состояние, называемое социальным джетлагом, приводит к нарушению сна и обмена веществ, т.е. к дезадаптации [40]. Для исключения этого эффекта рекомендовано динамическое освещение, имитирующее циркадные (природные) колебания света, в качестве профилактической стратегии для улучшения параметров сна [41]. Целый ряд эпидемиологических наблюдений показывает причинную роль циркадного дисбаланса, связанного со световым «загрязнением», в метаболической дизрегуляции. У здоровых людей после контролируемого нарушения циркадного ритма наблюдали признаки преддиабета, характеризующиеся нарушенным гомеостазом глюкозы, снижением функции инсулина и общим снижением расхода энергии [42]. Была доказана генетическая связь между метаболическим синдромом и однонуклеотидными полиморфизмами в генах «часов» *Npas2* и *Per2* [43]. Мутация гена мелатонинового рецептора (*MTNR1B*) связана с диабетом 2-го типа и ожирением [44].

Так, при изучении частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) утром, особенно при смене сезонов, были представлены доказательства взаимосвязи с ритмической экспрес-

сией основного ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1), что определяет низкий уровень активности фибринолиза ранним утром [45].

Изучение биоритмологической регуляции организма человека привело к формированию Е. Haus с соавт. (1974) хронотерапевтического подхода, в основе которого было предложено повышение качества терапии с учетом фактора времени, что позволило снижать эффективные дозы лекарств, частоту и выраженность нежелательных эффектов, стабилизировать течение заболевания. Успешно используются хронобиологические знания в кардиологии. Так, немногочисленные рандомизированные исследования показали, что ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина более эффективны при их приеме вечером [46].

Среди нарушений адаптации мозга, связанных с фотопериодом, изучаются биполярные расстройства (БпР) – тяжелые психические нарушения с гетерогенными клиническими проявлениями и многофакторными причинами развития [47]. Этиология БпР включает взаимодействие между генетическими факторами и влиянием окружающей среды. Нарушения циркадного ритма в патогенезе БпР можно диагностировать с помощью актиграфии и анкетирования (ритмы сна, секреция мелатонина и кортизола, температура тела). Подчеркивается ассоциация БпР с аномалией инфраничных ритмов (циклов с периодом >24 ч), особенно при анализе сезонных поведенческих и физиологических ритмов. Выявлен сезонный паттерн возникновения эпизодов изменения настроения при БпР, которым страдают около 25% пациентов с биполярной депрессией и 15% с маниакальными эпизодами. Сезонные пики госпитализаций с БпР наблюдаются во всем мире. Пик госпитализаций с маниакальными эпизодами приходится на весну/лето, плюс небольшой осенний пик, основной пик депрессивных эпизодов приходится на позднюю осень/начало зимы с небольшим летним пиком. При БпР выявлены сезонные вариации симптомов: когнитивные функции, психотические симптомы, агрессивность и суицидальность. Присутствие сезонности в клинике БпР связано с более тяжелым клиническим профилем: ранний возраст начала, большее количество эпизодов, быстрые циклы и большое количество расстройств пищевого поведения. В патогенезе важную роль играют нарушения цикличности выработки нейротрансмиттеров: вазоинтестинального пептида,

аргинин-вазопрессина, ГАМК. У таких пациентов выявлена гиперчувствительность секреции мелатонина в ответ на свет. Эта избыточная реакция на свет может указывать на уязвимость пациента к сезонным фотопериодическим изменениям.

Среди БПР выделены сезонные аффективные расстройства (САР), синдром, характеризующийся депрессивными эпизодами, которые возникают ежегодно осенью и зимой. САР поражает от 1,4 до 9,7% населения в Северной Америке, от 1,3 до 3,0% в Европе и от 0 до 0,9% в Азии. Пациенты с БПР страдают депрессивным настроением, нарушением циркадного ритма, социальной изоляцией и изменениями аппетита и массы тела. Генетические факторы (мутации в циркадном гене *Per3*), широта и фотопериоды связаны с распространенностью САР. Предполагается, что причиной синдрома является фотопериодический механизм, подобный механизму, лежащему в основе сезонного воспроизводства. Пациенты с САР проявляют пониженную светочувствительность зимой. Лечение ярким светом подобное летнему, является эффективной терапией для обращения симптомов [29].

В условиях Севера организм человека, приехавшего из низких широт, сталкивается с сезонной асимметрией, более выраженной в зимний и летний сезоны года. Нарушение привычного фотопериодизма сопровождается изменением структуры суточных и циркануальных ритмов, формированием десинхронозов с развитием артериальной гипертензии и других нарушений в регуляции сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, понимание механизмов регуляции и дизрегуляции физиологических процессов в динамике внешней (фотопериод, температура) среды может приблизить используемые технологии терапии и формирование саногенеза к принципам современной персонализированной медицины, так как изучение универсальных законов адаптации организма позволяет глубже понимать этиопатогенез заболеваний и, следовательно, эффективно лечить и предупреждать их. Особенно актуальным это становится в условиях «искусственной» внешней среды современного человека, когда заложенные генетически, программы управления и адаптации сталкиваются с новыми условиями жизнедеятельности.

Сведения об авторе статьи:

Датиева Фатима Сергеевна – д.м.н., директор Института биомедицинских исследований – филиала ФГБУН ФНЦ Владикавказский научный центр РАН. Адрес: 362025, РСО-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, 47. E-mail: faagoo@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Halberg, F. Chronobiology in 1975 / F. Halberg // *Chronobiologia*. – 1976. – Vol. 3, № 1. – P. 1-11.
- Ашофф, Ю. Биологические ритмы: в 2-х т. / Ю. Ашофф. – М.: Мир, 1984. – Т. 1: пер. с англ. – 414 с.
- Питтендрай, К. Циркадные ритмы и циркадная организация живых систем / К. Питтендрай // *Биологические часы*. – М.: Мир, 1964. – С. 263-306.
- Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания / Н.А. Агаджанян [и др.]. – Тюмень, Изд-во: Тюменский государственный университет. – 1998. – 168 с.
- The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging / D. Gubin [et al.] // *In Vivo*. – 1997. – Vol. 11, № 6. – P. 485-494.
- Романов, Ю.А. Временная организация биологических систем / Ю.А. Романов // *Биологические ритмы*. – М.: Медицина, 1980. – С.10-56.
- Хронобиология и хрономедицина: руководство / под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Фролова, Л.Г. Хетагуровой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 480 с.
- Kim, Y.H. Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: a matter of time and space / Y.H. Kim, M.A. Lazar // *Endocr. Rev.* – 2020. – Vol. 41, № 5. – P. 707-732.
- Kuhlman, S.J. Introduction to Chronobiology / S.J. Kuhlman, L.M. Craig, J.F. Duffy // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2018. – Vol. 10, № 9. – P. a033613.
- Bargiello, T.A. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila* / T.A. Bargiello, F.R. Jackson, M.W. Young // *Nature*. – 1984. – Vol. 312. – P. 752-754.
- Circadian oscillations of protein-coding and regulatory RNAs in a highly dynamic mammalian liver epigenome / C. Vollmers [et al.] // *Cell Metab.* – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 833-845.
- Takahashi, J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock / J.S. Takahashi // *Nat. Rev. Genet.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 164-179.
- Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues / L.S. Mure [et al.] // *Science*. – 2018. – Vol. 359, № 6381. – P. ea00318.
- Circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine / R. Zhang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2014. – Vol. 111, № 45. – P. 16219-16224.
- Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome / A.B. Reddy [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45, № 6. – P. 1478-1488 <https://doi.org/10.1002/hep.21571>.
- Karamitri, A. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity / A. Karamitri, R. Jockers // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15, № 2. – P. 105-125.
- Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding / K.A. Stokkan [et al.] // *Science*. – 2001. – Vol. 291. – P. 490-493.
- High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice / A. Kohsaka [et al.] // *Cell Metab.* – 2007. – Vol. 6, № 5. – P. 414-421.
- Challet, E. The circadian regulation of food intake / E. Challet // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol. 15, № 7. – P. 393-405.
- FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system / A.L. Bookout [et al.] // *Nat. Med.* – 2013. – Vol. 19, № 9. – P. 1147-1152.
- Tsuneki, H. Chronopathophysiological implications of orexin in sleep disturbances and lifestyle-related disorders / H. Tsuneki, T. Wada, T. Sasaoka // *Pharmacol. Ther.* – 2018. – Vol. 186. – P. 25-44.

22. Zhu, B. A cell-autonomous mammalian 12 hr clock coordinates metabolic and stress rhythms / B. Zhu // *Cell Metab.* – 2017. – Vol. 25, № 6. – P. 1305–1319.e9.
23. Zhu, B. Unveiling «Musica Universalis» of the cell: a brief history of biological 12-hour rhythms / B. Zhu, C.C. Dacso, B.W. O'Malley // *J. Endocr. Soc.* – 2018. – Vol. 2, № 7. – P. 727-752.
24. Harmonics of circadian gene transcription in mammals / M.E. Hughes [et al.] // *PLoS Genet.* – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. e1000442.
25. Buhr, E.D. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators / E.D. Buhr, S.H. Yoo, J.S. Takahashi // *Science.* – 2010. – Vol. 330, № 6002. – P. 379-385.
26. Wood, S. The pars tuberalis: the site of the circannual clock in mammals? / S. Wood, A. Loudon // *General and Comparative Endocrinology.* – 2018. – Vol. 258. – P. 222-235.
27. Lincoln, G. A brief history of circannual time / G. Lincoln // *Journal of Neuroendocrinology.* – 2019. – Vol. 31, № 3. – P. e12694.
28. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology / X.C. Dopic [et al.] // *Nature Communications.* – 2015. – Vol. 6. – P. 7000.
29. Chen, J. Light and hormones in seasonal regulation of reproduction and mood / J. Chen, K. Okimura, T. Yoshimura // *Endocrinology.* – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. bqaa130.
30. Mishra, I. Circadian basis of seasonal timing in higher vertebrates [Electronic resource] / I. Mishra, V. Kumar // *Biological Rhythm Research.* – 2017. – P. 723-738. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09291016.2017.1345447?scroll=top&needAccess=true> (accessed 01.12.2021).
31. Хронопатология (экспериментальные и клинические аспекты) / Л.Г. Хетагурова [и др.]. – М.: Наука, 2004. – 355 с.
32. Schroeder, A.M. How to fix a broken clock // A.M. Schroeder, C.S. Colwell // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 34, № 11. – P. 605-619.
33. Агаджанян, Н.А. Биоритмы. Среда обитания. Здоровье / Н.А. Агаджанян, И.В. Радыш. – М.: РУДН, 2013. – 362 с.
34. Казначеев, В.П. Современные аспекты адаптации / В.П. Казначеев. – Новосибирск: Наука, 1980. – 191 с.
35. Степанова, С.И. Биоритмологические аспекты проблемы адаптации / С.И. Степанова. – М.: Наука, 1986. – 241 с.
36. Оранский, И.Е. Хронобиологические аспекты ИБС / И.Е. Оранский.– Свердловск, 1988. – С. 73-89.
37. Zhang, J. Circadian regulation of cardiac physiology: rhythms that keep the heart beating / J. Zhang, J. Chatham, M.E. Young // *Annu. Rev. Physiol.* – 2020. – Vol. 82. – P. 79-101.
38. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function / F.A. Scheer [et al.] // *PNAS.* – 2010. – Vol. 107, № 47. – P. 20541-20546.
39. Меерсон, Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф.З. Меерсон, И.Ю. Мальшев. – М.: Наука, 1993. – 243 с.
40. Roenneberg, T. Social jetlag and obesity / T. Roenneberg // *Curr. Biol.* – 2012. – Vol. 22, № 10. – P. 939-943.
41. Chinoy, E.D. Unrestricted evening use of light-emitting tablet computers delays self-selected bedtime and disrupts circadian timing and alertness // E.D. Chinoy, J.F. Duffy, C.A. Czeisler // *Physiol. Rep.* – 2018. – Vol. 6, № 10. – P. 1-15.
42. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work // A.W. McHill [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2014. – Vol. 111, № 48. – P. 17302-17307.
43. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome / A. Englund [et al.] // *J. Circadian Rhythms.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1-9.
44. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion / V. Lyssenko [et al.] // *Nat Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 82-88.
45. Wang, J. The orphan nuclear receptor Rev-erba regulates circadian expression of plasminogen activator inhibitor type / J. Wang, L. Yin, M.A. Lazar // *J. Biol. Chem.* – 2006. – Vol. 281, № 45. – P. 33842-33848.
46. Hermida, R.C. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: Improved blood pressure control with bedtime dosing / R.C. Hermida, D.E. Ayala // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54, № 1. – P. 40-46.
47. The neurobiology of adaptation to seasons: relevance and correlations in bipolar disorders / J. Maruani [et al.] // *Chronobiology International.* – 2018. – Vol. 35, № 10. – P. 1335-1353.

REFERENCES

1. Halberg F. *Chronobiology in 1975.* *Chronobiologia.* 1976;3(1):1-11 (in Engl.). PMID: 1277965.
2. Aschoff J. *Biological Rhythms.* Springer, Boston, MA. 1981: 583 p. (in Engl.).
3. Pittendrai, K. *Tsirkadnye ritmy i tsirkadnaya organizatsiya zhivyykh sistem (Circadian rhythms and circadian organization of living systems).* *Biologicheskie chasy (Biological clock).* Moscow, Mir. 1964;263-306 (in Russ.).
4. Agadzhanyan N.A. [et al.]. *Khronoarkhitektonika bioritmov i sreda obitaniya (Chronoarchitectonics of biorhythms and habitat).* Tyumen'. 1998. 168 p. (in Russ.).
5. Gubin D. [et al.]. The human blood pressure chronome: a biological gauge of aging. *In Vivo.* 1997;11(6):485-494 (in Engl.). PMID: 9509298.
6. Romanov Yu.A. *Vremennaya organizatsiya biologicheskikh system (The temporal organization of biologic systems).* *Biologicheskie ritmy (Biological rhythms).* Moscow, Meditsina. 1980;10-56 (in Russ.).
7. Rapoport S.I., Frolov V.A., Khetagurova L.G. *Khronobiologiya i khronomeditsina: rukovodstvo. (Chronobiology and chronomedicine: guidelines).* Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2012. 480 p. (in Russ.).
8. Kim Y.H., Lazar M.A. Transcriptional control of circadian rhythms and metabolism: a matter of time and space. *Endocr Rev.* 2020;41(5):707-732 (in Engl.). doi: 10.1210/edrv/bnaa014.
9. Kuhlman S.J., Craig L.M., Duffy J.F. Introduction to Chronobiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(9):a033613 (in Engl.). doi: 10.1101/cshperspect.a033613.
10. Bargiello T.A., Jackson F.R., Young M.W. Restoration of circadian behavioural rhythms by gene transfer in *Drosophila.* *Nature.* 1984;312:752-754 (in Engl.). doi: 10.1038/312752a0.
11. Vollmers C. [et al.]. Circadian oscillations of protein-coding and regulatory RNAs in a highly dynamic mammalian liver epigenome. *Cell Metab.* 2012;16(6): 833-845 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cmet.2012.11.004.
12. Takahashi J.S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet.* 2017;18(3):164–179 (in Engl.). doi: 10.1038/nrg.2016.150.
13. Mure L.S. [et al.]. Diurnal transcriptome atlas of a primate across major neural and peripheral tissues. *Science.* 2018;359(6381):eaao0318 (in Engl.). doi: 10.1126/science.aao0318.
14. Zhang R. [et al.]. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014; 111(45):16219–16224 (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1408886111.
15. Reddy A.B. [et al.]. Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome. *Hepatology.* 2007;45(6):1478-1488 (in Engl.). doi: 10.1002/hep.21571.
16. Karamitri A., Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(2):105-125 (in Engl.). doi: 10.1038/s41574-018-0130-1.
17. Stokkan K.A. [et al.]. Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding. *Science.* 2001;291:490-493 (in Engl.). doi: 10.1126/science.291.5503.490.
18. Kohsaka A. [et al.]. High-Fat Diet Disrupts Behavioral and Molecular Circadian Rhythms in Mice. *Cell Metab.* 2007;6(5):414-421 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cmet.2007.09.006.

19. Challet E. The circadian regulation of food intake. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(7):393–405 (in Engl.). doi: 10.1038/s41574-019-0210-x.
20. Bookout A.L. [et al.]. FGF21 regulates metabolism and circadian behavior by acting on the nervous system. *Nat Med.* 2013;19(9):1147–1152 (in Engl.). doi: 10.1038/nm.3249.
21. Tsuneki H., Wada T., Sasaoka T. Chronopathophysiological implications of orexin in sleep disturbances and lifestyle-related disorders. *Pharmacology & Therapeutics.* 2018;186:25–44 (in Engl.). doi: 10.1016/j.pharmthera.
22. Zhu B. [et al.]. A cell-autonomous mammalian 12 hr clock coordinates metabolic and stress rhythms. *Cell Metab.* 2017;25(6):1305–1319.e9 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.004.
23. Zhu B., Dacso C.C., O'Malley B.W. Unveiling «Musica Universalis» of the cell: a brief history of biological 12-hour rhythms. *J. Endocr. Soc.* 2018;2(7):727–752 (in Engl.). doi: 10.1210/js.2018-00113.
24. Hughes M.E. [et al.]. Harmonics of circadian gene transcription in mammals. *PLoS Genet.* 2009;5(4):e1000442 (in Engl.). doi: 10.1371/journal.pgen.1000442.
25. Buhr E.D., Yoo S.H., Takahashi J.S. Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators. *Science.* 2010;330(6002):379–385 (in Engl.). doi: 10.1126/science.1195262.
26. Wood S., Loudon A. The pars tuberalis: the site of the circannual clock in mammals? *General and Comparative Endocrinology.* 2018;258:222–235 (in Engl.). doi: 10.1016/j.ygcen.2017.06.029.
27. Lincoln G. A brief history of circannual time. *Journal of Neuroendocrinology.* 2019;31(3):e12694 (in Engl.). doi: 10.1111/jne.12694.
28. Dopic X.C. Widespread seasonal gene expression reveals annual differences in human immunity and physiology. *Nature Communications* 2015;6:7000 (in Engl.). doi:10.1038/ncomms8000.
29. Chen J., Okimura K., Yoshimura T. Light and hormones in seasonal regulation of reproduction and mood. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa130 (in Engl.). doi:10.1210/endo/bqaa130.
30. Mishra I., Kumar V. Circadian basis of seasonal timing in higher vertebrates [Electronic resource]. *Biological Rhythm Research.* 2017:723–738. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09291016.2017.1345447?scroll=top&needAccess=true> (accessed 01.12.2021) (in Engl.). doi: 10.1080/09291016.2017.1345447.
31. Khetagurova L.G. [et al.]. *Khronopatologiya (eksperimental'nye i klinicheskie aspekty)* (Chronopathology: experimental and clinical aspects). Moscow, Nauka. 2004. 355 p. (in Russ.).
32. Schroeder A.M., Colwell C.S. How to fix a broken clock. *Trends Pharmacol. Sci.* 2013;34(11):605–619 (in Engl.). doi: 10.1016/j.tips.2013.09.002.
33. Agadzhanyan N.A., Radysh I.V. *Bioritmy. Sreda obitaniya. Zdorov'e.* (Biorhythms. Habitat. Health). Moscow, RUDN. 2013. 362 p. (in Russ.).
34. Kaznacheev V.P. *Sovremennye aspekty adaptatsii* (Current aspects of adaptation). Novosibirsk, Nauka. 1980. 191 p. (in Russ.).
35. Stepanova S.I. *Bioritmologicheskie aspekty problemy adaptatsii* (Biorhythmological aspects of the problem of adaptation). Moscow, Nauka. 1986. 241 p. (in Russ.).
36. Oranskii I.E. *Khronobiologicheskie aspekty IBS (Chonobiological aspects of cardiac ischemia)*. Sverdlovsk. 1988:73–89 (in Russ.).
37. Zhang J., Chatham J., Young M.E. Circadian regulation of cardiac physiology: rhythms that keep the heart beating. *Annual Review of Physiology* 2020;82:79–101 (in Engl.). doi:10.1146/annurev-physiol-020518-114349.
38. Scheer F.A. [et al.]. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *PNAS.* 2010;107(47):20541–20546 (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1006749107.
39. Meerson F.Z., Malyshev I.Yu. *Fenomen adaptatsionnoi stabilizatsii struktur i zashchita serdtsa* (The phenomenon of adaptive stabilization of structures and protection of the heart). Moscow, Nauka. 1993. 243 p. (in Russ.).
40. Roenneberg T. [et al.]. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012;22(10):939–943 (in Engl.). doi: 10.1016/j.cub.2012.03.038.
41. Chinoy E.D., Duffy J.F., Czeisler C.A. Unrestricted evening use of light-emitting tablet computers delays self-selected bedtime and disrupts circadian timing and alertness. *Physiol Rep.* 2018;6(10):1–15 (in Engl.). doi: 10.14814/phy2.13692.
42. McHill A.W. [et al.]. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(48):17302–17307 (in Engl.). doi: 10.1073/pnas.1412021111.
43. Englund A. [et al.]. NPAS2 and PER2 are linked to risk factors of the metabolic syndrome. *J Circadian Rhythms.* 2009;7:1–9 (in Engl.). doi: 10.1186/1740-3391-7-5.
44. Lyssenko V. [et al.]. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009;41(1):82–88 (in Engl.). doi: 10.1038/ng.288.
45. Wang J., Yin L., Lazar M.A. The orphan nuclear receptor Rev-erba regulates circadian expression of plasminogen activator inhibitor type. *J Biol Chem.* 2006;281(45):33842–33848 (in Engl.). doi: 10.1074/jbc.M607873200.
46. Hermida R.C., Ayala D.E. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: Improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension.* 2009;54(1):40–46 (in Engl.). doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130203.
47. Maruani J. [et al.]. The neurobiology of adaptation to seasons: relevance and correlations in bipolar disorders. *Chronobiology International.* 2018;35(10): 1335–1353 (in Engl.). doi: 10.1080/07420528.2018.1487975.

УДК 616-006

© М.В. Забелин, А.С. Сафонов, Н.В. Кузнецов, 2021

М.В. Забелин¹, А.С. Сафонов^{1,2}, Н.В. Кузнецов²
**ЦИТОРЕДУКТИВНАЯ ХИРУРГИЯ С ГИПЕРТЕРМИЧЕСКОЙ
 ВНУТРИБРЮШИНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ (HIPEC).
 ИСТОРИЧЕСКАЯ ПЕРСПЕКТИВА**

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва
²ГБУЗ «Республиканская клиническая больница им. Г.Г. Куватова», г. Уфа

Цель исследования: проанализировать научные публикации, посвященные циторедуктивной хирургии с проведением внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (CRS/HIPEC).

Материал и методы: зарубежные и отечественные научные публикации.

Результаты и обсуждение. В зарубежной литературе опубликованы результаты клинических исследований, оценивающих эффективность CRS/HIPEC по сравнению с циторедуктивной хирургией (CRS) у пациентов с перитонеальным канцероматозом различной этиологии. Показатели длительной выживаемости были выше в группе больных, которым выполнялась CRS/HIPEC. Несмотря на достаточное количество многоцентровых ретроспективных исследований по изучению лечения перитонеального канцероматоза различной этиологии, пока еще нет однозначного ответа, определяющего показания и противопоказания для выполнения CRS/HIPEC.

Заключение. Лечение перитонеального канцероматоза и эволюция процедуры HIPEC направлены на оптимизацию разных методов лечения, включая селекцию пациентов, предоперационную подготовку, а также определение наиболее безопасных и эффективных схем химиотерапии. Для этого необходимы исследования в области CRS/HIPEC для дальнейшей стандартизации данной методики.

Ключевые слова: гипертермия, HIPEC, циторедуктивная хирургия, перитонеальный канцероматоз брюшины.

M.V. Zabelin, A.S. Safonov, N.V. Kuznetsov

CYTOREDUCTIVE SURGERY WITH HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY (HIPEC). HISTORICAL PERSPECTIVE

Purpose: to analyze scientific publications on cytoreductive surgery with intra-abdominal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) procedure.

Material and methods: foreign and domestic scientific publications.

Results and discussion. In the foreign literature, the results of clinical studies evaluating the effectiveness of CRS/HIPEC compared to CRS in patients with peritoneal carcinomatosis of various etiologies have been published, while long-term survival rates were higher in the group who underwent CRS/HIPEC. Despite the fact that there is a sufficient variety of multicenter retrospective studies on the treatment of peritoneal carcinomatosis of various etiologies, there is still no clear answer defining indications and contraindications for performing CRS/HIPEC.

Conclusions. The treatment of peritoneal carcinomatosis and the evolution of the HIPEC procedure is aimed at optimizing different treatment methods at many levels, including patient selection, preoperative preparation, and determining the safest and most effective chemotherapy regimens. More research is needed in the field of CRS/HIPEC, which will undoubtedly help to further standardize this technique.

Key words: hyperthermia, HIPEC, cytoreductive surgery, peritoneal carcinomatosis.

Лечение перитонеального канцероматоза существенно изменилось с развитием хирургии и системной терапии рака. Циторедуктивная хирургия (CRS) с последующей гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией (HIPEC) значительно повлияли на улучшение исходов у отдельных пациентов с данными проявлениями. Потребовалось сто лет, чтобы данная методика прошла много стадий эволюции до своей первоначальной концепции. Прогрессивные изменения связаны с усовершенствованием и стандартизацией техники, формулированием единого «языка» для описания объема опухолевого поражения и резекции, улучшением подбора химиотерапевтических препаратов на основе гистогенеза опухоли, снижением хирургической заболеваемости и смертности. Лечение CRS/HIPEC играет важную роль в ведении отдельных пациентов с перитонеальным канцероматозом, и его роль, несомненно, будет пересматриваться по мере появления новых методов.

Перитонеальный канцероматоз является одним из проявлений прогрессирования злокачественности опухолевого процесса, приводящего к разрушительным последствиям для организма. За последнее столетие подход к CRS/HIPEC менялся и эволюционировал (рис. 1) [1]. Значительные успехи в лечении микроскопических опухолевых очагов были достигнуты после достижения адекватной полной циторедукции (CRS) – макроскопического удаления видимых опухолевых очагов в сочетании с гипертермической внутрибрюшинной химиотерапией (HIPEC).

Еще в 1930-х годах описан первоначальный опыт обширных оперативных вмешательств при местно распространенном раке

яичников. В последующие десятилетия применение внутрибрюшинной химиотерапии было изучено при перитонеальном канцероматозе яичникового происхождения и других злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. В 1970-х и 1980-х годах гипертермия все чаще используется при внутрибрюшной химиотерапии с целью повышения ее эффективности воздействия на клетки опухоли, повышения эффективности действия химиопрепаратов. С тех пор при заболеваниях брюшины процедура HIPEC в сочетании с CRS стала значимым инструментом в практике онколога. При этом некоторые злокачественные новообразования с перитонеальной диссеминацией рассматриваются не как «системная» проблема, не поддающаяся хирургическому лечению, а как «локальная», для решения которой может быть оправдан достаточно агрессивный подход. Возможно, это обусловлено улучшением понимания биологии опухолевой клетки некоторых злокачественных новообразований (ЗНО) при наличии положительного ответа на системную химиотерапию. По мере разработки новых препаратов и технологий, для дальнейшего углубленного понимания биологии опухоли применение HIPEC, вероятно, будет продолжать эволюционировать. В данной статье авторы кратко постарались изложить историю CRS и HIPEC, осветили некоторые значимые события с момента зарождения циторедуктивных методик хирургического лечения до наших дней.

Цель исследования – проанализировать зарубежные научные публикации, посвященные циторедуктивной хирургии с внутрибрюшной гипертермической химиотерапией (HIPEC).

Материал и методы

Важная роль первичной CRS установлена более 80 лет назад при местнораспространенных ЗНО брюшной полости. В 1934 году Meigs J.V. в Нью-Йорке впервые описал оперативное вмешательство по поводу удаления опухоли при раке яичников, исходя из предположения, что редукция макроскопического объема опухоли уменьшит развитие таких осложнений, как кишечная непроходимость, перфорация, асцит, кровотечение и т.д. [2]. Послеоперационная лучевая терапия и химиотерапия использовались в качестве адъювантной терапии с целью уменьшения частоты местного рецидива [3,4].

«Агрессивные» объемные циторедуктивные оперативные вмешательства не стали основой оперативного лечения перитонеального канцероматоза яичников до конца 1960-х и начала 1970-х годов. Накопленный опыт лечения продемонстрировал связь между обширной CRS и дальнейшим улучшением по-

казателей выживаемости у данной группы больных [5,6]. Исследователи Griffiths C.T., Parker L.M. и Fuller A.F. из National Cancer Institute представили положительные данные о показателях выживаемости больных раком яичников II и III стадий при остаточном размере опухолевых масс <1,6 см после CRS [7]. В последующем при проведении адъювантной химиотерапии показатели выживаемости значительно улучшились [8]. С целью повышения эффективности действия химиотерапии в условиях «адъювантной» терапии была предложена концепция применения CRS, когда исследователям необходимо на ранних фазах роста опухоли осуществить возможность «доставки» химиопрепарата к опухолевым очагам. Чем меньше опухолевая масса, тем эффективнее воздействие химиопрепарата. Удаление крупных некротических опухолевых очагов в местах потенциальной перфорации/непроходимости кишечника значительно улучшает показатели выживаемости.

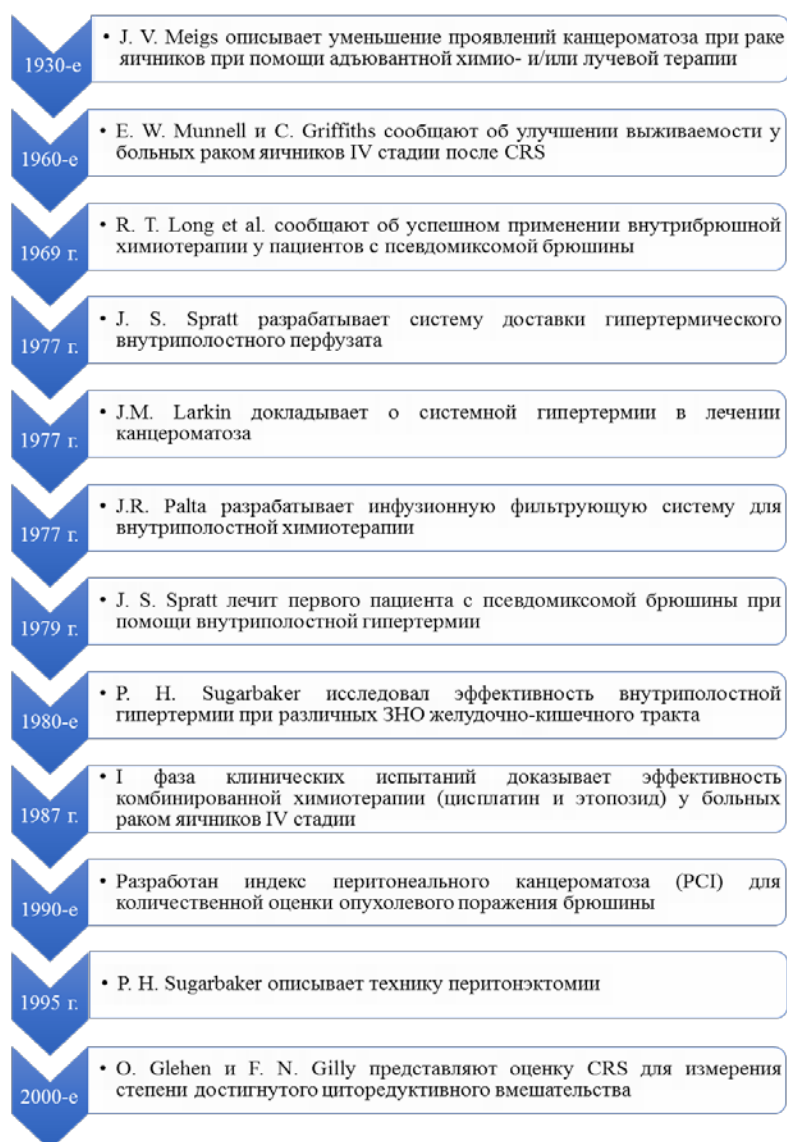


Рис. Исторические аспекты эволюции CRS/HIPEC

Лечение псевдомиксомы брюшины (ПМБ), возникающей из червеобразного отростка, а реже из муцинозных опухолей яичников, заканчивалось выполнением только паллиативных оперативных вмешательств. Поскольку отдаленное метастазирование при данном заболевании наблюдается относительно редко, то манифестация происходит за счет осложнений в виде кишечной непроходимости или кровотечения. Также необходимо отметить, что в большинстве случаев системная химиотерапия часто неэффективна у данной группы пациентов. Из вышесказанного следует, что CRS является основным методом лечения данной патологии. В 1969 году группа исследователей из Алабамы Long с соавт. представили доклад о долгосрочных результатах выживаемости у отдельных групп пациентов с ПМБ, перенесших этапные хирургические вмешательства совместно с адъювантной химиотерапией или лучевой терапией. Несмотря на небольшую выборку, установлено, что у пациентов, перенесших множественные циторедуктивные операции наряду с введением алкилирующих агентов (внутрибрюшинно или перорально), отмечаются заметно лучшие показатели выживаемости по сравнению с другими методами [9]. Аналогичные результаты были получены при анализе клинического опыта, начиная с 1950 по 1970 годы в Memorial Sloane-Kettering Cancer Center [10].

1970-е годы ознаменовались более широким использованием адъювантной терапии, включающей лучевую внутривенную химиотерапию и внутрибрюшную химиотерапию. Все более углублялось понимание фармакокинетических различий между внутривенным и внутрибрюшным введением химиотерапии в лечении перитонеального канцероматоза [11]. Исследование, сравнивающее внутривенное и внутриполостное введение цисплатина с целью определения уровня токсичности у собак, показало одинаковое количество препарата в венозной крови через 4 часа и повышение его в брюшной полости после внутриполостного введения [12]. Данное исследование лишь подтвердило концепцию о том, что внутриполостная химиотерапия может улучшить терапевтический эффект в лечении перитонеального канцероматоза. Примерно в это же время Palta с соавт. из University of Missouri Columbia разрабатывают систему фильтрации для внутрибрюшной инфузии химиотерапевтических препаратов [13]. Параллельно изучается влияние системной и общей гипертермии на организм пациентов с запущенными формами рака [14].

Одновременно Spratt с соавт. из The University of Louisville в Кентукки объединяют все вышеизложенные концепции в термическую трансфузионно-инфильтрационную систему с целью доставки нагретого раствора химиопрепарата в брюшную полость [15]. Это способствовало рециркуляции внутриполостной жидкости, фильтрации раствора с поддержанием концентрации препарата при постоянной заданной температуре. В итоге данная система позволила осуществлять инфузию гипертермического раствора в больших объемах без значительного повышения температуры тела. После доклинических испытаний данная методика была применена на пациенте с рецидивирующей псевдомиксомой брюшины (ПМБ). Пациент ранее перенес CRS с последующими курсами адъювантной терапии. Так, в 1979 году впервые данная методика опробована на пациенте, который удовлетворительно перенес процедуру [16].

Дальнейшие исследования продолжались в начале 1980-х годов у пациентов с перитонеальным канцероматозом и ПМБ. Химиопрепараты вводились внутрибрюшинно в концентрациях до 30 раз больше по сравнению с внутривенным введением. Кроме того, высокий внутрибрюшной клиренс препарата позволял снизить системную токсичность.

К середине 1980-х годов уже был накоплен достаточный опыт, демонстрирующий преимущества внутрибрюшной химиотерапии по сравнению с системной терапией. В 1987 году опубликовано одно из первых исследований, доказывающее противоопухолевую активность цисплатина и этопозида при внутрибрюшном введении [17]. Позже при оценке отдаленных результатов данного исследования авторы сообщили о долгосрочной выживаемости пациентов с перитонеальным канцероматозом яичниковой этиологии – средняя выживаемость более 49 месяцев у пациентов с остаточными опухолями менее 2 см [18]. Дальнейшие исследования относительно эффективности действия химиопрепаратов при ЗНО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с перитонеальной диссеминацией были инициированы Sugarbaker P.H. в Washington Cancer Institute [19]. Дополнительные проспективные исследования были проведены с целью изучения прогностических показателей выживаемости и влияния неoadъювантной химиотерапии у пациентов, после внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (НПЕС) по поводу злокачественных новообразований ЖКТ [20,21].

По мере накопления раннего опыта появились многообещающие данные о положительных исходах заболевания, в связи с чем интерес к данной проблеме быстро вырос. Так, в результате доклинических исследований, проведенных в Японии по изучению применения НИРЕС у крыс с имплантированным канцероматозом, была продемонстрирована более длительная выживаемость в группах животных, получавших гипертермическую перфузию митомицином С по сравнению с контролем или крыс, получавших только гипертермию или митомицин С [22]. Аналогичные ранние клинические исследования были проведены в небольших когортах пациентов с диссеминированным раком желудка, которые продемонстрировали также более длительную выживаемость [23,24]. Несмотря на то, что в исследованиях говорилось об относительно краткосрочном наблюдении, частота осложнений была низкой, а пациенты демонстрировали обнадеживающие показатели выживаемости. Дальнейшие исследования начались с изучения других химиопрепаратов для внутрибрюшной инфузии при лечении опухолей различной этиологии.

По мере накопления опыта в области внутрибрюшинной гипертермической химиотерапии была признана важная необходимость стандартизации CRS. Довольно рано стало очевидным, что полнота циторедукции (ПЦ) связана с исходом выживаемости. Одно из самых первых исследований при раке яичников продемонстрировало, что ответ на терапию и прогноз выживания наиболее выражены, когда остаточный объем опухолевых узлов был меньше 2 см [18].

Многочисленные исследования канцероматоза, обусловленные ЗНО ЖКТ выявили схожие результаты – коррелирующая закономерность остаточного объема опухоли с исходом и прогнозом заболевания. Выработка методов оценки полноты резектабельности опухоли (дооперационно и интраоперационно), безопасности и системности методики явилась важным достижением в области CRS. Немаловажным компонентом CRS являлось выполнение перитонэктомии, особенно для первичных опухолей брюшины. Поэтапный подход к формированию стандарта CRS был изложен Р.Н. Sugarbaker в 1995 году [25]. Данный стандарт предполагалось применять при перитонеальном канцероматозе различной этиологии. Классически представлены шесть отдельных процедур перитонэктомии: оментэктомия со спленэктомией, перитонэктомия левого верхнего квадранта, перитонэк-

томия правого верхнего квадранта, малая оментэктомия с холецистэктомией, дистальная гастрэктомия с удалением сальниковой сумки и тазовая перитонэктомия с резекцией кишки [26,27]. Р.Н. Sugarbaker подробно описал хирургический подход, включающий перитонэктомию и связанную с ней резекцию соседних органов, вовлеченных в опухолевый процесс.

В процессе эволюции данной методики были описаны и использованы многочисленные способы доставки химиопрепарата, причем у каждого способа есть свои преимущества и недостатки [28]. Открытый доступ, или метод «Колизея», выполняется за счет размещения силиконовой пластиковой платформы, помещенной поверх ретракторного аппарата и открытой брюшной полости с фиксацией к коже. Аналогичный подход, описанный Р.Н. Sugarbaker в 1999 году, предполагает подачу химиопрепарата через перитонеальный катетер [29]. Преимуществом открытого подхода является прямой доступ хирурга к брюшной полости во время процедуры – возможность распределять нагретый раствор равномерно по всей брюшной полости и добиваться однородной температуры. Потенциальными недостатками этой процедуры являются быстрая потеря тепла, требующая больших усилий для поддержания идеальной гипертермической температуры, а также потенциальное воздействие химиопрепарата на операционную бригаду при распылении частиц [28]. Для сравнения, закрытый доступ включает в себя закрытие передней брюшной стенки перед проведением процедуры, что уменьшает проблему потери тепла. Также формируется пространство, в котором можно поддерживать скорость потока для однородной гипертермии и воздействия на ткани с положительным давлением для увеличения биодоступности химиопрепарата [30]. Основным недостатком закрытой методики является неравномерное распределение химиопрепарата в брюшной полости, приводящее к скоплению жидкостей и накоплению химиопрепарата и тепла [31]. В попытках объединить потенциальные преимущества этих двух методов разработаны альтернативные методы, использующие полуоткрытый подход. Техника включает использование расширителя брюшной полости, поддерживаемого ретрактором и закрепленного на краях кожи водонепроницаемой мембраны. После край аппарата приподнимается над уровнем кожи, обеспечивая манипуляции над содержимым брюшной полости и сохраняя уровень гипертермии без потери жидкости [32].

В начале 2000-х годов Elias с соавт. провели проспективное исследование I и II фаз с оценкой в общей сложности семи различных методов доставки химиопрепарата у 32 пациентов и выявили, что закрытые методы не позволяют достичь идеального температурного режима по сравнению с открытыми методами с ретракцией краев кожи [31]. Однако, несмотря на преимущества и недостатки разных методов, пока нет проспективных рандомизированных исследований, определяющих показания и результаты каждого подхода.

В связи с тем, что большинство пациентов с перитонеальным канцероматозом классифицируются как IV стадия заболевания, возникла необходимость в разработке количественной оценки опухолевого поражения как с точки зрения прогноза, так и с точки зрения возможности выполнения CRS. Необходимо установить критерии отбора пациентов для CRS и HIPEC, основанных на размере опухолевого имплантата и степени распространенности заболевания в брюшной полости. Изначально повышенная опухолевая нагрузка рассматривалась как негативный прогностический фактор в лечении перитонеального канцероматоза и общей выживаемости. В связи с этим в 1990-х годах Sugarbaker разработал индекс перитонеального канцероматоза (PCI) [33,34,35]. Это балльная шкала оценки перитонеального канцероматоза, варьирующая от 1 до 39 баллов, которая включает в себя оценку локализации и размер опухолевых очагов. Брюшная полость и малый таз условно разделен на 9 зон, пронумерованных по часовой стрелке от 0 до 8. Тонкая кишка по своей длине условно разделена на 4 зоны (9 – 10 для тощей кишки и 11 – 12 для подвздошной кишки). В общей сложности получается 13 зон. При оценке размеров опухолевых очагов используется самый большой объем опухолевой ткани, выявленный в каждом сегменте, затем оценивается от LS-0 (0 баллов) до LS-3 (3 балла). LS-0 обозначает отсутствие остаточной опухоли, LS-1 – опухоли до 0,5 см в наибольшем размере, LS-2 – опухоли 0,5 – 5,0 см и LS-3 – опухоли >5,0 см или наличие конгломерата. Подсчет баллов выполняется интраоперационно при прямой визуализации опухолевого процесса. Затем суммируется количество баллов в каждой зоне и рассчитывается общая сумма PCI. Оценка PCI дает возможность выработать рекомендации для проведения циторедуктивного вмешательства. Изначально CRS и HIPEC были рекомендованы пациентам с колоректальным канцероматозом при PCI менее 20 баллов, так как в этой группе пациентов 5-летняя выживаемость составила 20% [36]; последующее исследование показало, что более оптимальный PCI составляет 15 баллов или ниже [37]. PCI определяет прогноз заболевания и рекомендации к CRS в зависимости от гистогенеза опухолевой ткани. Так, например, при канцероматозе желудочной этиологии с PCI менее 15 баллов [38] отмечается более благоприятный прогноз по сравнению с более высоким уровнем PCI при ПМБ [39]. В связи с этим уровень PCI во время оперативного вмешательства должен учитывать не только вероятность выполнения полной циторедукции, но и специфическую биологию опухоли и эффективность системных методов лечения. Также разработано несколько подобных шкал стадирования перитонеального канцероматоза – индекс перитонеального канцероматоза Gilly, японская система стадирования перитонеального канцероматоза и голландский упрощенный индекс перитонеального канцероматоза [40-42]. Несмотря на то, что PCI долгое время считался «золотым стандартом» для оценки возможности выполнения успешной циторедукции, также используются не-/миниинвазивные способы оценки канцероматоза – компьютерная томография и этапная лапароскопия [43]. Полнота выполнения CRS также признана важным оперативным фактором, определяющим прогноз заболевания. В начале 2000-х годов Glehen и Gilly разработали шкалу оценки выполнения CRS (score CC) [43]. У пациентов с отсутствием видимой остаточной опухоли после операции присваивается оценка CC-0, в то время как с наибольшими остаточными узлами опухоли до 2,5 мм – оценка CC-1. Размер в 2,5 мм определен как самый большой размер узла, на который уже воздействует внутрибрюшинная химиотерапия. Очаги размером от 2,5 мм до 2,5 см – CC-2, а CC-3 – образования более 2,5 см. В идеальном случае хирургическое вмешательство с максимально возможным терапевтическим эффектом осуществляется при достижении CC-0 – CC-1 [44]. Glehen и соавт. в многоцентровом ретроспективном исследовании по изучению колоректального канцероматоза доказали, что оценка CC является значимым независимым прогностическим фактором, определяющим общую выживаемость пациентов [45].

Результаты и обсуждение

В 2000-е годы группа исследователей из Лиона (Франция) опубликовала данные исследования EVOCAPE I (Evolution of Peritoneal Carcinomatosis), задачей которого являлась

оценка предоперационного статуса и показаний к CRS/HIPEC при перитонеальном канцероматозе негинекологического генеза [46]. Многоцентровое проспективное исследование показало эффективность методов предоперационной диагностики и стадирования перитонеального канцероматоза, а также прогноз и отдаленные результаты после CRS/HIPEC, тем самым были заложены основы для последующего исследования EVOCAPE II. В EVOCAPE II вошли пациенты со ЗНО ЖКТ с высоким риском развития перитонеального канцероматоза [47]. Исследованием было доказано, что стадирование по TNM, дифференцировка опухолевых клеток, ASA и локализация первичной опухоли в совокупности являются значимыми независимыми прогностическими факторами. В связи с этим актуальность HIPEC, основанной на гистогенезе первичной опухоли, уже не вызвала сомнений. Так, в начале 1990-х годов в рандомизированном клиническом исследовании фазы II Fujituga и соавт. показали, что частота рецидивов перитонеального канцероматоза при раке желудка значительно снижалась при нормотермическом и гипертермическом введении химиопрепарата. Также в работах Rossi и соавт. сообщается об общих показателях заболеваемости и смертности пациентов, перенесших HIPEC, и делается вывод о том, что CRS/HIPEC представляется целесообразной процедурой для улучшения безрецидивной выживаемости [48].

В 2011 году Yang и соавт. опубликовали результаты рандомизированного клинического исследования III фазы, оценивающей эффективность CRS/HIPEC по сравнению с CRS у пациентов с перитонеальным канцероматозом аденокарциномы желудка. Необходимо отме-

тить, что исследование показало значительно более длительную выживаемость в группе пациентов, которым выполнялась CRS/HIPEC [49]. Также в 2010 году Elias и соавт. получили схожие данные у пациентов с перитонеальным канцероматозом колоректального генеза после CRS/HIPEC [50]. Аналогичные исследования Yan и соавт. [51] и Chua и соавт. [52] доказывают эффективность CRS и HIPEC по поводу перитонеального канцероматоза различной этиологии. Несмотря на то, что имеется достаточное число многоцентровых ретроспективных исследований по изучению лечения перитонеального канцероматоза различной этиологии, пока еще нет однозначного ответа, определяющего показания и противопоказания для выполнения CRS/HIPEC.

Заключение

Лечение перитонеального канцероматоза и эволюция процедуры HIPEC направлены на оптимизацию разных методов лечения на многих уровнях, включая селекцию пациентов, предоперационную подготовку, а также определение наиболее безопасных и эффективных схем химиотерапии. В настоящее время активно изучается концепция двунаправленной химиотерапии с одновременным внутривенным и внутрибрюшным введением химиопрепарата в последовательных сеансах. Также исследования новых противоопухолевых препаратов продолжают расширять эффективность и создают новые подходы в таргетной терапии. Иммунотерапия все чаще используется в лечении запущенных форм и в итоге может играть важную роль в лечении перитонеального канцероматоза. Необходимо проводить больше исследований в области CRS/HIPEC, что, несомненно, поможет в дальнейшем стандартизировать данную методику.

Сведения об авторах статьи:

Забелин Максим Васильевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии и радиационной медицины с курсом медицинской физики Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Живописная, 46, стр. 8. E-mail: maximzabelin@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9816-3614.

Сафонов Антон Сергеевич – к.м.н., заведующий отделением онкологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, доцент кафедры хирургии с курсами онкохирургии, эндоскопии, хирургической патологии, клинической трансплантологии и органного донорства Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Адрес: 123098, г. Москва, ул. Живописная, 46, стр. 8. E-mail: antoniosaf-88@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5398-5585.

Кузнецов Никита Викторович – врач-онколог отделения онкологии ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова». Адрес: 450005, г. Уфа, ул. Достоевского, 132.

ЛИТЕРАТУРА

1. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments / F. Roviello [et al.] // Surg. Oncol. – 2011. – Vol. 20, № 1. – P. e38-54.
2. Meigs, J.V. Tumors of the female pelvic organs / J.V. Meigs. – New York: The Macmillan Company, 1934. – 533 p.
3. Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation / A.J. Dembo [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – Vol. 134, № 7. – P. 793-800.
4. Improved chemotherapy for ovarian cancer with cisdiamminedichloroplatinum and adriamycin. / H.W. Bruckner [et al.] // Cancer. – 1981. – Vol. 47, № 9. – P. 2288-2294.
5. Munnell, E.W. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961 / E.W. Munnell // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1968. – Vol. 100, № 6. – P. 790-805.
6. Munnell, E.W. Surgical treatment of ovarian carcinoma / E.W. Munnell // Clin. Obstet. Gynecol. – 1969. – Vol. 12, № 4. – P. 980-992.

7. Griffiths, C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma / C.T. Griffiths // *Natl. Cancer Inst. Monogr.* – 1975. – Vol. 42. – P. 101-104.
8. Griffiths, C.T. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer / C.T. Griffiths, L.M. Parker, A.F. Fuller Jr. // *Cancer Treat. Rep.* – 1979. – Vol. 63, № 2. – P. 235-240.
9. Long R.T. Pseudomyxoma peritonei. New concepts in management with a report of seventeen patients / R.T. Long, J.S. Spratt Jr, E. Dowling. *Am. J. Surg.* – Vol. 117, № 2. – P. 162-169.
10. Ghosh, B.C. Pseudomyxoma peritonei / B.C. Ghosh, A.G. Huvos, H.W. Whiteley // *Dis. Colon Rectum.* – 1972. – Vol. 15, № 6. – P. 420-425.
11. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer / R.L. Dedrick [et al.] // *Cancer Treat. Rep.* – 1978. – Vol. 62, № 1. – P. 1-11.
12. Comparison of the iv and ip routes of administration of cisplatin in dogs / R.G. Pretorius [et al.] // *Cancer Treat. Rep.* – 1981. – Vol. 65, № 11-12. – P. 1055-1062.
13. Palta, J.R. Design and testing of a therapeutic infusion filtration system / J.R. Palta // M.S. thesis. – Columbia: University of Missouri, 1977.
14. Systemic thermotherapy: description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects / J.M. Larkin [et al.] // *Cancer.* – 1977. – Vol. 40, № 6. – P. 3155-3159.
15. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines / J.S. Spratt [et al.] // *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 40, № 2. – P. 253-255.
16. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy / J.S. Spratt [et al.] // *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 40, № 2. – P. 256-260.
17. Phase I/pharmacokinetic study of intraperitoneal cisplatin and etoposide / S. Zimm [et al.] // *Cancer Res.* – 1987. – Vol. 47, № 6. – P. 1712-1716.
18. Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy / S.B. Howell [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1987. – Vol. 5, № 10. – P. 1607-1612.
19. Sugarbaker, P.H. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment / P.H. Sugarbaker // *Langenbecks Arch. Chir.* – 1988. – Vol. 373, № 3. – P. 189-196.
20. Peritoneal carcinomatosis in gynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors / D.Z. Chu [et al.] // *Cancer.* – 1989. – Vol. 63, № 2. – P. 364-367.
21. Sugarbaker, P.H. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colon or appendiceal cancer with induction intraperitoneal chemotherapy / P.H. Sugarbaker // *Cancer Treat. Res.* – 1996. – Vol. 82. – P. 317-325.
22. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug / S. Koga [et al.] // *Cancer Res.* – 1984. – Vol. 44, № 5. – P. 1840-1842.
23. Koga, S. Prophylactic and therapeutic continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal metastases of gastric cancer / S. Koga // *Gan No Rinsho.* – 1985. – Vol. 31, 9 Suppl. – P. 1103-1105.
24. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding / S. Fujimoto [et al.] // *Ann. Surg.* – 1988. – Vol. 208, № 1. – P. 36-41.
25. Sugarbaker, P.H. Peritonectomy procedures / P.H. Sugarbaker // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 221, № 1. – P. 29-42.
26. Peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy in appendiceal and colorectal cancer / K.W. Horsell [et al.] // *Aust. N. Z. J. Surg.* – 1999. – Vol. 69, № 10. – P. 729-732.
27. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I-II study / F.N. Gilly [et al.] // *Anticancer Res.* – 1999. – Vol. 19, № 3B. – P. 2317-2321.
28. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion / O. Glehen [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 242-246.
29. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique / A.D. Stephens [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 6, № 8. – P. 790-796.
30. Effects of intraabdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration / P. Jacquet [et al.] // *Anticancer Drugs.* – 1996. – Vol. 7, № 5. – P. 596-603.
31. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection / D. Elias [et al.] // *Int. J. Surg. Investig.* – 2000. – Vol. 1, № 5. – P. 431-439.
32. Intraperitoneal chemohyperthermia with "overflow" open abdomen / P. Rat [et al.] // *Ann. Chir.* – 2001. – Vol. 126, № 7. – P. 669-671.
33. Jacquet, P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis / P. Jacquet, P.H. Sugarbaker // *Cancer Treat. Res.* – 1996. – Vol. 82. – P. 359-374.
34. Esquivel, J. Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed / J. Esquivel, A. Fari-netti, P.H. Sugarbaker // *G. Chir.* – 1999. – Vol. 20, № 3. – P. 81-86
35. Harmon, R.L. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer / R.L. Harmon, P.H. Sugarbaker // *Int. Semin. Surg. Oncol.* – 2005. – Vol. 2, № 1. – P. 3.
36. Sugarbaker, P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis / P.H. Sugarbaker // *Semin. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 14, № 3. – P. 254-261.
37. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy / D. Elias [et al.] // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92, № 1. – P. 71-76.
38. Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer / F. Bozzetti [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 98, № 4. – P. 273-276.
39. Glockzin, G. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / G. Glockzin, H.J. Schlitt, P. Piso // *World J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 7. – P. 5.
40. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis / F.N. Gilly [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 1994. – Vol. 41, № 2. – P. 124-129.
41. Kajitani, T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification / T. Kajitani // *Jpn. J. Surg.* – 1981. – Vol. 11, № 2. – P. 127-139.
42. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin / A.J. Witkamp [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 37, № 8. – P. 979-984.
43. Glehen, O. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma / O. Glehen, F.N. Gilly // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 12, № 3. – P. 649-671.
44. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies / E. Cotte [et al.] // *World J. Gastrointest. Oncol.* – Vol. 2, № 1. – P. 31-35.
45. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study / O. Glehen [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 16. – P. 3284-3292.
46. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study / B. Sadeghi [et al.] // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88, № 2. – P. 358-363.
47. Lack of prognostic significance of conventional peritoneal cytology in colorectal and gastric cancers: results of EVOCAPE 2 multicentre prospective study / E. Cotte [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 39, № 7. – P. 707-714.
48. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma / C.R. Rossi [et al.] // *Suppl. Tumori.* – 2003. – Vol. 2, № 5. – P. S54-57.

49. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial / X.J. Yang [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 18, № 6. – P. 1575-1581.
50. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study / D. Elias [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 63-68.
51. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience / T.D. Yan [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 36. – P. 6237-6242.
52. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy / T.C. Chua [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, № 20. – P. 2449-2456.

REFERENCES

1. Roviello F. [et al.]. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg. Oncol.* 2011;20(1):e38-54. (in Engl.). doi: 10.1016/j.suronc.2010.09.002.
2. Meigs J.V. Tumors of the female pelvic organs. New York. The Macmillan Company. 1934. 533 p. (in Engl.).
3. Dembo A.J. [et al.]. Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1979;134(7):793-800. (in Engl.).
4. Bruckner H.W. [et al.]. Improved chemotherapy for ovarian cancer with cisdiaminedichloroplatinum and adriamycin. *Cancer.* 1981;47(9):2288-2294. (in Engl.). doi: 10.1002/1097-0142(19810501)47:9<2288::aid-cnrcr2820470931>3.0.co;2-3.
5. Munnell E.W. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1968;100(6):790-805. (in Engl.). doi: 10.1016/s0002-9378(15)33580-8.
6. Munnell E.W. Surgical treatment of ovarian carcinoma. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1969;12(4):980-92. (in Engl.). doi: 10.1097/00003081-196912040-00011.
7. Griffiths C.T. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 1975;42:101-104. (in Engl.).
8. Griffiths C.T., Parker L.M., Fuller AF Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1979;63(2):235-240. (in Engl.).
9. Long R.T., Spratt J.S. Jr, Dowling E. New concepts in management with a report of seventeen patients. *Am. J. Surg.* 1969;117:162-169. (in Engl.). doi: 10.1016/0002-9610(69)90300-6.
10. Ghosh B.C., Huvos A.G., Whiteley H.W. Pseudomyxoma peritonei. *Dis. Colon Rectum* 1972;15:420-425. (in Engl.). doi: 10.1007/BF02642643.
11. Dedrick R.L. [et al.]. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat. Rep.* 1978;62(1):1-11. (in Engl.).
12. Pretorius R.G. Comparison of the iv and ip routes of administration of cisplatin in dogs. *Cancer Treat. Rep.* 1981;65(11-12):1055-1062. (in Engl.).
13. Palta J.R. Design and testing of a therapeutic infusion filtration system. M.S. thesis. University of Missouri, Columbia, Mo., 1977. (in Engl.).
14. Larkin J.M. [et al.]. Systemic thermotherapy: description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects. *Cancer.* 1977;40(6):3155-3159. (in Engl.). doi: 10.1002/1097-0142(197712)40:6<3155::aid-cnrcr2820400660>3.0.co;2-e.
15. Spratt J.S. [et al.]. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res.* 1980;40(2):253-255. (in Engl.).
16. Spratt J.S. [et al.]. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40(2):256-260. (in Engl.).
17. Zimm S. [et al.]. Phase I/pharmacokinetic study of intraperitoneal cisplatin and etoposide. *Cancer Res.* 1987;47(6):1712-1716. (in Engl.).
18. Howell S.B. [et al.]. Long-term survival of advanced refractory ovarian carcinoma patients with small-volume disease treated with intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1987;5:1607-1612. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.1987.5.10.1607.
19. Sugarbaker P.H. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch. Chir.* 1988;373:189-196. (in Engl.). doi: 10.1007/BF01274232.
20. Chu D.Z. [et al.]. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989;63(2):364-367. (in Engl.). doi: 10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::aid-cnrcr2820630228>3.0.co;2-v.
21. Sugarbaker P.H. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colon or appendiceal cancer with induction intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat. Res.* 1996;82:317-325. (in Engl.). doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_20.
22. Koga S. [et al.]. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res.* 1984;44(5):1840-1842. (in Engl.).
23. Koga S. Prophylactic and therapeutic continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal metastases of gastric cancer. *Gan No Rinsho.* 1985;31:1103-1105. (in Japan.).
24. Fujimoto S. [et al.]. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann. Surg.* 1988;208(1):36-41. (in Engl.). doi: 10.1097/0000658-198807000-00005.
25. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Ann. Surg.* 1995;221(1):29-42. (in Engl.). doi: 10.1097/0000658-199501000-00004.
26. Horsell K.W. [et al.]. Peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy in appendiceal and colorectal cancer. *Aust. N. Z. J. Surg.* 1999;69(10):729-732. (in Engl.). doi: 10.1046/j.1440-1622.1999.01675.x.
27. Gilly F.N. [et al.]. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I-II study. *Anticancer Res.* 1999;19(3B):2317-2321. (in Engl.).
28. Glehen O. [et al.]. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J. Surg. Oncol.* 2008;98(4):242-246. (in Engl.). doi: 10.1002/jso.21061.
29. Stephens A.D. [et al.]. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann. Surg. Oncol.* 1999;6(8):790-796. (in Engl.). doi: 10.1007/s10434-999-0790-0.
30. Jacquet P. [et al.]. Effects of intraabdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs.* 1996;7(5):596-603. (in Engl.). doi: 10.1097/00001813-199607000-00016.
31. Elias D. [et al.]. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int. J. Surg. Investig.* 2000;1(5):431-439. (in Engl.).
32. Rat P. [et al.]. Intraperitoneal chemohyperthermia with "overflow" open abdomen. *Ann. Chir.* 2001;126(7):669-671. (in French). doi: 10.1016/s0003-3944(01)00581-8.
33. Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat. Res.* 1996;82:359-374. (in Engl.). doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23.
34. Esquivel J., Farinetti A., Sugarbaker P.H. Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed. *G. Chir.* 1999;20(3):81-86. (in Ital.).
35. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int. Semin. Surg. Oncol.* 2005;2(1):3. (in Engl.). doi: 10.1186/1477-7800-2-3.
36. Sugarbaker P.H. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin. Surg. Oncol.* 1998;14(3):254-261. (in Engl.). doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199804/05)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u.

37. Elias D. [et al.]. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92(1):71-76. (in Engl.). doi: 10.1002/1097-0142(20010701)92:1<71::aid-cnrcr1293>3.0.co;2-9.
38. Bozzetti F. [et al.]. Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *J. Surg. Oncol.* 2008;98(4):273-276. (in Engl.). doi: 10.1002/jso.21052.
39. Glockzin G., Schlitt H.J., Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J. Surg. Oncol.* 2009;7:5. (in Engl.). doi: 10.1186/1477-7819-7-5.
40. Gilly F.N. [et al.]. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* 1994;41(2):124-129. (in Engl.).
41. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn. J. Surg.* 1981;11(2):127-139. (in Engl.). doi: 10.1007/BF02468883.
42. Witkamp A.J. [et al.]. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur. J. Cancer.* 2001;37(8):979-984. (in Engl.). doi: 10.1016/s0959-8049(01)00058-2.
43. Glehen O., Gilly F.N. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003;12(3):649-671. (in Engl.). doi: 10.1016/s1055-3207(03)00037-1.
44. Cotte E. [et al.]. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010;2(1):31-35. (in Engl.). doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31.
45. Glehen O. [et al.]. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(16):3284-3292. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.2004.10.012.
46. Sadeghi B. [et al.]. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000;88(2):358-363. (in Engl.). doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cnrcr16>3.0.co;2-o.
47. Cotte E. [et al.]. Lack of prognostic significance of conventional peritoneal cytology in colorectal and gastric cancers: results of EVOCAPE 2 multicentre prospective study. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2013;39(7):707-714. (in Engl.). doi: 10.1016/j.ejso.2013.03.021.
48. Rossi C.R. [et al.]. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric adenocarcinoma. *Suppl. Tumori.* 2003;2(5):S54-7. (in Engl.).
49. Yang X.J. [et al.]. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann. Surg. Oncol.* 2011;18:1575-1581. (in Engl.). doi: 10.1245/s10434-011-1631-5.
50. Elias D. [et al.]. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J. Clin. Oncol.* 2010;28(1):63-68. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.2009.23.9285.
51. Yan T.D. [et al.]. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:6237-6242. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.2009.23.9640.
52. Chua T.C. [et al.]. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(20):2449-2456. (in Engl.). doi: 10.1200/JCO.2011.39.7166.

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

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

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

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

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

Требования к оформлению документов

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

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантии авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). **Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.**

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

- Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

- Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

- Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

- Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

- ✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

- ✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

- ✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

- ✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

- ✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

- ✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

- ✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

- ✓ *С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>*

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 27.12.2021 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 10,46. Тираж 500 экз. Заказ № 85.

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