

16+

# МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА

И ОБРАЗОВАНИЕ  
УРАЛА

№ 1 – 2020

ISSN 1814-8999

1/101

# МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА

Издается с 1999 года.

Рецензируемый научно-практический журнал

Том 21, № 1 (101), 31 марта 2020 г.

Выходит ежеквартально

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

**Медведева Ирина Васильевна**, главный редактор, академик РАН, д. м. н., проф.

**Петров Иван Михайлович**, зам. главного редактора, д. м. н.

**Ефанов Алексей Юрьевич**, научный редактор, д. м. н.

**Салов Роман Михайлович**, директор проекта

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Мартынов Анатолий Иванович**, академик РАН, д. м. н., проф. (Москва)

**Тутельян Виктор Александрович**, академик РАН, д. м. н., проф. (Москва)

**Чучалин Александр Григорьевич**, академик РАН, д. м. н., проф. (Москва)

**Баженов Дмитрий Васильевич**, член-корреспондент РАН, д. м. н., проф. (Тверь)

**Драпкина Оксана Михайловна**, член-корреспондент РАН, д. м. н., проф. (Москва)

**Крюков Евгений Владимирович**, член-корреспондент РАН, д. м. н., проф., генерал-майор медицинской службы (Москва)

**Снежицкий Виктор Александрович**, член-корреспондент НАНБ, д. м. н., проф. (Гродно, Беларусь)

**Алиев Фуад Шамильевич**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Башмакова Надежда Васильевна**, д. м. н., проф. (Екатеринбург)

**Брынза Наталья Семеновна**, д. м. н. (Тюмень)

**Вайнерт Дитмар**, Ph. D. (Галле, Германия)

**Василькова Татьяна Николаевна**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Гладкевич Анатолий Владимирович**, Ph. D. (Гронинген, Нидерланды)

**Губин Александр Вадимович**, д. м. н., проф. (Курган)

**Дарвин Владимир Васильевич**, д. м. н., проф. (Ханты-Мансийск)

**Жмуров Владимир Александрович**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Кашуба Эдуард Алексеевич**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Кукарская Ирина Ивановна**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Марченко Александр Николаевич**, д. м. н. (Тюмень)

**Низамов Фатых Хаялович**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Пантелеев Сергей Михайлович**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Паськов Роман Владимирович**, д. м. н. (Тюмень)

**Петрушина Антонина Дмитриевна**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Полякова Валентина Анатольевна**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Сергеев Константин Сергеевич**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Шалаев Сергей Васильевич**, д. м. н., проф. (Тюмень)

**Шарухо Галина Васильевна**, д. м. н. (Тюмень)

## УЧРЕДИТЕЛИ:

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России

ГАУЗ ТО «Научно-практический медицинский центр»

Журнал входит в перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

## СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ:

ПИ № ТУ72-01257 от 24 июня 2015 г.

ISSN: 1814-8999

## ИНТЕРНЕТ-РЕСУРСЫ

www.tyumsmu.ru; www.elibrary.ru

## АДРЕС РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЯ:

625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54,

научно-издательский отдел.

Телефон (3452) 20-07-07,

E-mail: redotdel\_tgma@mail.ru.

# MEDICAL SCIENCE AND EDUCATION OF URAL

Founded in 1999.

Practical Journal.

Vol. 21, № 1 (101), March, 31, 2020

Issued four times a year.

## EDITORIAL STAFF:

**Medvedeva I. V.**, Editor in Chief, academician of Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Petrov I. M.**, Deputy Editors in Chief, Ph. D. (Tyumen)

**Efanov A. Y.**, Science in Chief, M. D.

**Salov R. M.**, Project director

## EDITORIAL BOARD:

**Martynov A. I.**, academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Moscow)

**Tutelyan V. A.**, academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Moscow)

**Chuchalin A. G.**, academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Moscow)

**Bazhenov D. V.**, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Tver)

**Drapkina O. M.**, corresponding member

of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Moscow)

**Kryukov E. V.**, corresponding member

of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof., major-general of medical service (Moscow)

**Snezhitskiy V. A.**, corresponding member

of the Belarusian National Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Grodno, Belarus)

**Aliev F. Sh.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Bashmakova N. V.**, Ph. D., prof. (Ekaterinburg)

**Brynza N. S.**, Ph. D. (Tyumen)

**Weinert Dietmar**, Ph. D. (Halle, Germany)

**Vasilkova T. N.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Gladkevich A. V.**, Ph. D. (Groningen, Netherlands)

**Gubin A. V.**, Ph. D., prof. (Kurgan)

**Darvin V. V.**, Ph. D., prof. (Khanty-Mansiysk)

**Zhmurov V. A.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Kashuba E. A.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Kukarskaya I. I.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Marchenko A. N.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Nizamov F. H.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Panteleev S. M.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Paskov R. V.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Petrushina A. D.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Polyakova V. A.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Sergeev K. S.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Shalaev S. V.**, Ph. D., prof. (Tyumen)

**Sharuh G. V.**, Ph. D. (Tyumen)

## PROMOTERS:

Tyumen State Medical University

State Autonomy Institute of Health of Tyumen Region «Scientific and practical medical center»

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications recommended by Higher Assessment Board (VAK), which are to publish the results of Ph. D. theses.

ISSN: 1814-8999

Internet: www.tyumsmu.ru; www.elibrary.ru

## Address of the editorial and publisher:

54, Odesskay St., Tyumen, 625023, Russia.

Tel. (3452) 20-07-07

E-mail: redotdel\_tgma@mail.ru

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ..... 6

*Бадалова А. О.*

АПРОБАЦИЯ ШКАЛЫ РИДЕРА ДЛЯ  
ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА  
И УРОВНЯ ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СРЕДИ  
ВЗРОСЛЫХ НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ ..... 6

*Задорожная М. П., Разумов В. В.*

ОЦЕНКА АСИММЕТРИЧНОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ  
В БАСЕЙНЕ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ  
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ..... 10

*Каташева Л. Ю., Баранов А. И., Яроцук С. А.*

ОБСТРУКТИВНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ТОНКОЙ КИШКИ  
ПРИ ОСТРОМ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ..... 15

*Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Сметанин Е. И.,  
Ахундова Ш. А., Козлов М. В., Туголуков А. А.,  
Вяткина М. С., Страдчук А. А., Дорохина О. И.,  
Янин Е. Л., Алиев Ф. Ш., Алимов И. А.*

ДЕТОРОДНАЯ ФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
СО СВЕРХОЖИРЕНИЕМ  
ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ..... 22

*Куратов И. А., Нагаева М. О., Кныш О. И., Рябова Е. И.*

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ  
ПРИМЕНЕНИЯ СПОСОБА ВАКУУМНО-СТРУЙНОЙ  
ИРРИГАЦИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ  
ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АПИКАЛЬНЫМ  
ПЕРИОДОНТИТОМ ..... 26

*Перфилова О. В., Храмова Е. Б.,*

*Шайтарова А. В., Крамаренко В. В.*  
БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОЦЕНКИ  
НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ  
С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ ..... 30

*Садриева Е. В., Зуевская Т. В., Мартемьянова Е. А.,  
Аксенов В. В., Павлов П. И.*

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ ПРОГРАММЫ  
ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ  
АСТМОЙ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ ..... 34

*Фомин И. В., Зуевская Т. В., Аксенов В. В., Павлов П. И.*

ПРИМЕНЕНИЕ МАНЕВРА РЕКРУТИРОВАНИЯ  
АЛЬВЕОЛ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ВИРУСНО-  
БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ОСТРЫМ  
РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ  
НА ФОНЕ ГРИППА А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) ..... 39

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ... 43

*Кириллов Ю. А., Козлова М. А., Чернов И. А.,  
Макареца Л. А., Арешидзе Д. А., Штемплевская Е. В.*

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ  
ИНТОКСИКАЦИИ НА ОРГАНИЗАЦИЮ ЦИРКАДНЫХ  
РИТМОВ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ  
ПАРАМЕТРОВ У САМЦОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР  
В ВОЗРАСТЕ 6 МЕСЯЦЕВ ..... 43

*Койносов П. Г., Шевнин И. А.,*

*Ильющенко Н. А., Разозин О. Н.*  
ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ  
С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ  
В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ ..... 49

*Ляпина М. В., Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П.*  
ИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ГЕНЕЗЕ  
МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА..... 53

*Оруджева И. Н., Кулиева С. Р.,  
Ягубова В. И., Оруджев А. Г.*

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ  
НЕКОТОРЫХ ОНКОМАРКЕРОВ И ЦИТОКИНОВ  
ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.... 61

*Самойлов А. В., Соловьев В. Г.,*

*Астахова Т. Ю., Рокина О. А.*  
СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА  
В УСЛОВИЯХ ЭНДОГЕННОЙ ТРОМБИНЕМИИ  
НА ФОНЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ  
КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ..... 65

*Чистилина А. Н., Петрова Ю. А., Дороднева Е. Ф.,  
Вохминцев А. П., Петров И. М.*

АССОЦИАЦИЯ РАНГА КОНЦЕНТРАЦИИ  
ЛИПОПРОТЕИДА (А) С БИОХИМИЧЕСКИМИ  
МАРКЕРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ  
НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ..... 69

## ОБМЕН ОПЫТОМ ..... 75

*Аутлев К. М., Кручинин Е. В., Алиев Ф. Ш., Алимов И. А.,  
Ефанов А. В., Елфимов Д. А., Сметанин Е. И.,*

*Вяткина М. С., Сейпилов А. А., Алекберов Р. И.*  
ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ  
ОЖИРЕНИЕМ, ПЕРЕНЕСШИХ БАРИАТРИЧЕСКУЮ  
ОПЕРАЦИЮ ..... 75

*Бердичевский Б. А., Бердичевский В. Б., Болдырев А. Л.,  
Биченова А. Г., Чупин Р. Н., Павлова И. В.,*

*Оконечникова Н. С., Бутаков Н. М., Новоселов В. Г.*  
ЭРАДИКАЦИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПАТОГЕНА ..... 79

*Бут А. А., Матусевич С. Л.*

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ЭФФЕКТИВНОГО  
ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ БОРОДАВОК..... 83

*Макиев Г. Г., Гетоева З. К.*

ПРОБЛЕМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО  
ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА:  
ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ..... 87

*Полякова В. А., Шевлюкова Т. П.,*

*Спирина Е. А., Иванова Ю. А.*  
СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ  
ЖЕНЩИН, КОТОРЫМ ВЫПОЛНЕНО  
МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ  
БЕРЕМЕННОСТИ ..... 91

*Фишер Т. А., Пушникова С. В., Кольванова С. С.,  
Осипян И. Ю., Пушникова М. А.*

ЗАЩИТНО-АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ  
ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ  
ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛИЧНОСТИ СУИЦИДЕНТА,  
В ГРУППЕ СТАРШИХ ПОДРОСТКОВ ЭТНИЧЕСКОЙ  
ГРУППЫ «ЛЕСНЫЕ НЕНЦЫ» ПРОЖИВАЮЩИХ  
В АРКТИКЕ ..... 95

*Храмова Е. Б., Шайтарова А. В., Заморев И. А.,  
Хорюшева Е. Ю., Захарова Г. Я., Горохова Н. Е.*

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА  
РАХИТОПОДОБНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ.  
КЛИНИЧЕСКИЕ ОПИСАНИЯ ..... 102

|                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ... 107</b>                                                                                                                                                                                                                  | <b>ОБЗОРЫ ..... 140</b>                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Бабушкина А. А., Охотина И. Н., Черкасова С. П.</i><br>НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО<br>СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ В ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЕ<br>ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ<br>У ПАЦИЕНТОВ ТЮМЕНСКОГО ОПТД ..... 107                                          | <i>Глушкова Е. Г., Максимовская Е. С.,<br/>Иванова Ю. А., Глушков В. С.</i><br>МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ<br>ПРОЦЕССОВ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ<br>С ПОМОЩЬЮ МИКРОФЛЮИДНЫХ УСТРОЙСТВ..... 140                                       |
| <i>Бреднева Н. Д., Угрюмова Т. А.,<br/>Тоболкина В. А. Кочнева Л. А.</i><br>ОЦЕНКА ЗАКУПОЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ<br>АО «ФАРМАЦИЯ» С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ<br>УПРАВЛЕНИЯ ТОВАРНЫМИ ЗАПАСАМИ..... 111                                                                   | <i>Карпин В. А., Шувалова О. И.</i><br>ОЖИРЕНИЕ – ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА ..... 145                                                                                                                                                             |
| <i>Бреднева Н. Д., Фирсенко Н. П.,<br/>Путинцева А. С., Осипова А. В.</i><br>ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ<br>ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ<br>В ЛЬГОТНОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ<br>ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН ТЮМЕНСКОЙ<br>ОБЛАСТИ..... 116 | <i>Кичерова О. А., Рейхерт Л. И.</i><br>БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА:<br>СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ..... 149                                                                                                                                |
| <i>Гаязова А. Ф., Семенова К. А.,<br/>Нагибин С. И., Болотнова Т. В.</i><br>СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА<br>ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ<br>В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА ..... 122                                             | <i>Кожокару А. Б., Лебедева Д. И., Елфимова И. В.,<br/>Мальшева Т. Ю., Быченко С. М.</i><br>МЕТОДЫ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ<br>В НЕВРОЛОГИИ ..... 153                                                                                       |
| <i>Ибрагимхалилова А. А.</i><br>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИИ<br>ОДНОКАМЕРНОГО ЭХИНОКОККОЗА<br>В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ ..... 125                                                                                                             | <i>Пономарева М. Н., Кастро Моралес К. А.</i><br>К ВОПРОСУ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА<br>И РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ..... 159                                                                                                    |
| <i>Лапик С. В.</i><br>СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ<br>СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ БАКАЛАВРОВ<br>И СПЕЦИАЛИСТОВ СЕСТРИНСКОГО ДЕЛА ..... 128                                                                                                                | <i>Райлян А. Л., Томилова Е. А., Чабанова Н. Б.,<br/>Галиева Г. Д., Булатова Т. А.</i><br>ОЦЕНКА УРОВНЯ ВИТАМИНА D3 У ЖЕНЩИН<br>РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: СОВРЕМЕННЫЙ<br>ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ..... 162                                     |
| <i>Петров В. Г., Мухачева С. Ю.,<br/>Трапезников К. М., Магомеджанов К. М.</i><br>К ВОПРОСУ О КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ<br>ТРАВМЫ СЕЛЕЗЕНКИ ..... 131                                                                                                          | <i>Сафиуллина З. М., Шалаев С. В., Ефанов А. Ю.</i><br>ВОПРОСЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА<br>ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ<br>С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ<br>С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ<br>КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. ЧАСТЬ I ..... 167 |
| <i>Рокина О. А., Соловьев В. Г., Зиновьева А. В.</i><br>СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО КОМПОНЕНТА<br>ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОПИСТОРХОЗНОЙ<br>ИНВАЗИИ ..... 137                                                                                                | <i>Сидоренко К. А., Судницына А. С.,<br/>Суплотова Л. А., Романова Н. В.</i><br>МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО<br>КОНТРОЛЯ КАК ИНСТРУМЕНТ СНИЖЕНИЯ<br>ВАРИАбельНОСТИ ГЛИКЕМИИ..... 174                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                             | <i>Хидирова Л. Д., Василенко А. А.,<br/>Дульченко В. С., Магомедова А. Х.</i><br>ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ<br>В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ ..... 179                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                             | К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА<br>«МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА».. 184                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                             | ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ<br>ПО СРОКАМ ПОДАЧИ СТАТЕЙ ..... 185                                                                                                                                                                               |

# CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>CLINICAL RESEARCHES</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>6</b>   |
| <i>Badalova A. O.</i><br>APPROBATION OF THE READER SCALE<br>FOR THE DIAGNOSTIC OF EMOTIONAL STRESS<br>AND THE LEVEL OF ITS PREVALENCE AMONG<br>ADULTS AT A POPULATION LEVEL .....                                                                                                                            | 7          |
| <i>Zadorozhnaya M. P., Razumov V. V.</i><br>ASSESSMENT OF THE REMODELING ASYMMETRICITY<br>IN COMMON CAROTID ARTERY BASSEIN OF<br>HYPERTENSIVE PATIENTS .....                                                                                                                                                 | 11         |
| <i>Katasheva L. Yu., Baranov A. I., Yaroshchuk S. A.</i><br>OBSTRUCTIVE RESECTION OF THE SMALL INTESTINE<br>IN ACUTE MESENTERIAL THROMBOSIS .....                                                                                                                                                            | 16         |
| <i>Kruchinin E. V., Autlev K. M., Smetanin E. I., Akhundova<br/>Sh.A., Kozlov M. V., Tugolukov A. A., Vyatkina M. S.,<br/>Stradchuk A. A., Dorokhina O. I., Yanin E. L., Aliev F. Sh.,<br/>Alimov I. A.</i><br>REPRODUCTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH<br>EXCESSIVE OBESITY AFTER BARIATRIC SURGERY .....    | 23         |
| <i>Kuratov I. A., Nagaeva M. O., Knish O. I., Riabova E. I.</i><br>CLINICAL AND ECONOMIC ASSESSMENT OF THE<br>USE OF THE METHOD OF VACUUM-JET ROOT CANAL<br>IRRIGATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH<br>CHRONIC APICAL PERIODONTITIS .....                                                               | 27         |
| <i>Perfilova O. V., Khranova E. B.,<br/>Shaitarova A. V., Kramarenko V. V.</i><br>BIOCHEMICAL MARKERS FOR ASSESSING NUTRITIONAL<br>STATUS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY .....                                                                                                                              | 31         |
| <i>Sadrieva E. V., Zuevskaya T. V., Martem'ianova E.A.,<br/>Aksenov V. V., Pavlov P. I.</i><br>COST-EFFECTIVENESS OF AN IMPROVED CLINICAL<br>EXAMINATION PROGRAM FOR PATIENTS WITH<br>BRONCHIAL ASTHMA WITH COMORBID CONDITIONS. .                                                                           | 35         |
| <i>Fomin I. V., Zuevskaya T. V., Aksenov V. V., Pavlov P. I.</i><br>USE OF THE ALVEOLI RECRUITMENT MANEUVER IN<br>PATIENTS WITH SEVERE VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIA<br>WITH AN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME<br>WITH THE BACKGROUND INFLUENZA A (H <sub>2</sub> N <sub>1</sub> ) .....                    | 40         |
| <b>ORIGINAL RESEARCHES</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>43</b>  |
| <i>Kirillov Yu. A., Kozlova M. A., Chernov I. A.,<br/>Makartseva L. A., Areshidze D. A., Shtemplevskaya E. V.</i><br>INFLUENCE OF CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION<br>ON THE ORGANIZATION OF CIRCADIAN RHYTHMS<br>OF SOME BIOLOGICAL PARAMETERS IN MALE WISTAR<br>RATS AT THE AGE OF 6 MONTHS .....              | 44         |
| <i>Koinosov P. G., Shevnin I. A.,<br/>Ilyushchenko N. A., Ragozin O. N.</i><br>PECULIARITIES OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT<br>OF CHILDREN WITH UNDEFINED DIALYSIS OF THE<br>CONNECTIVE TISSUE RESIDING IN THE NORTHERN<br>REGION .....                                                                         | 50         |
| <i>Lyapina M. V., Vakhruhev Ya.M., Lukashevich A. P.</i><br>INTESTINAL MECHANISMS IN THE GENESIS<br>OF METABOLIC SYNDROME .....                                                                                                                                                                              | 54         |
| <i>Orujova I. N., Kulieva S. R., Yagubova V. I., Orujov A. H.</i><br>ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF SOME<br>TUMOR MARKERS AND CYTOKINES<br>IN BREAST TUMORS .....                                                                                                                                     | 62         |
| <i>Samoilov A. V., Solovyev V. G.,<br/>Astakhova T. Yu., Rokina O. A.</i><br>THE STATE OF PLATELET HEMOSTASIS IN CONDITIONS<br>OF ENDOGENOUS THROMBINEMIA ON THE<br>BACKGROUND OF PRELIMINARY ADMINISTRATION<br>OF A VITAMIN COMPLEX .....                                                                   | 66         |
| <i>Chistilina A. N., Petrova Yu. A., Dorodneva E. F.,<br/>Vokhmintsev A. P., Petrov I. M.</i><br>ASSOCIATION OF RANK OF CONCENTRATION OF LP (A)<br>WITH BIOCHEMICAL RISK MARKERS<br>OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES .....                                                                                 | 70         |
| <b>EXCHANGE OF EXPERIENCE</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>75</b>  |
| <i>Autlev K. M., Kruchinin E. V., Aliev F. Sh., Alimov I. A.,<br/>Efanov A. V., Elfimov D. A., Smetanin E. I., Vyatkina M. S.,<br/>Seypilov A. A., Alekberov R. I.</i><br>DYNAMICS OF THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL<br>HYPERTENSION IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY<br>REJECTED FROM BARIATRIC OPERATION ..... | 76         |
| <i>Berdichevsky B. A., Berdichevsky V. B., Boldyrev A. L.,<br/>Bichenova A. G., Chupin R. N., Pavlova I. V.,<br/>Okonechnikova N. S., Butakov N. M., Novoselov V. G.</i><br>ERADICATION OF THE BACTERIAL PATHOGEN .....                                                                                      | 80         |
| <i>But A. A., Matushevich S. L.</i><br>AN ALTERNATIVE METHOD OF EFFECTIVE TREATMENT<br>OF VIRAL WARTS .....                                                                                                                                                                                                  | 84         |
| <i>Makiev G. G., Getoeva Z. K.</i><br>PROBLEM OF EARLY DIAGNOSIS OF ATYPICAL<br>HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: CLINICAL CASE .....                                                                                                                                                                               | 88         |
| <i>Polyakova V., Shevlyukova T., Spirina E., Ivanova Yu.</i><br>THE ANAMNESTIC DATA OF WOMEN WHO<br>UNDERWENT PREGNANCY MEDICAL TERMINATION ...                                                                                                                                                              | 92         |
| <i>Fisher T. A., Pushnikova S.V, Kolyvanova S. S.,<br/>Osipjan I. Y., Pushnikova M.A</i><br>PROTECTIVE AND ADAPTIVE MECHANISMS<br>OF FUNCTIONING OF THE LIFE SUPPORT SYSTEM<br>OF THE SUICIDAL PERSON IN THE GROUP OF OLDER<br>TEENAGERS OF THE «FOREST NENETS» ETHNIC GROUP<br>LIVING IN THE ARCTIC .....   | 96         |
| <i>Khranova E. B., Shaitarova A. V., Zamorev I. A.,<br/>Khorosheva E. Y., Zakharova G. Ya., Gorokhova N. E.</i><br>DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RICKETS-LIKE<br>DISEASES IN CHILDREN. CLINICAL CASES .....                                                                                                      | 103        |
| <b>GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER</b> . . .                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>107</b> |
| <i>Babushkina A. A., Ohotina I. N., Cherkasova S. P.</i><br>SOME PARAMETERS OF THE LIVER FUNCTION<br>IN TYUMEN RATH PATIENTS DURING INTENSIVE<br>PHASE OF TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY .....                                                                                                                    | 108        |
| <i>Bredneva N. D., Ugryumova T. A.,<br/>Tobolkina V. A., Kochneva L. A.</i><br>EVALUATION OF PURCHASING ACTIVITIES<br>OF «PHARMACY» JSC IN ORDER TO OPTIMIZE<br>INVENTORY MANAGEMENT .....                                                                                                                   | 112        |
| <i>Bredneva N. D., Firsenko N. P., Putintseva A. S., Osipova A. V.</i><br>PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF BRONCHIAL<br>ASTHMA MEDICATION THERAPY IN PREFERENTIAL<br>MEDICATION PROVISION FOR CERTAIN CATEGORIES<br>OF CITIZENS OF THE TYUMEN REGION .....                                                        | 117        |

|                                                                                                                                                                                                              |            |                                                                                                                                                                                                                   |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Gaiazova A. F., Semenova K. A.,<br/>Nagibin S. I., Bolotnova T. V.</i><br>STRUCTURE AND CLINICAL CHARACTERISTICS<br>OF CHRONIC DISEASES OF THE COLON<br>IN THE PRACTICE OF A DISTRICT PHYSICIAN . . . . . | 123        | <i>Kicherova O. A., Reikher L. I.</i><br>HUNTINGTON'S DISEASE:<br>STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS . . . . .                                                                                                    | 150 |
| <i>Ibrahimkhalilova A. A.</i><br>CURRENT STATE OF SEROEPIDEMIOLOGY<br>OF UNICAMERAL ECHINOCOCCOSIS<br>IN THE AZERBAIJAN REPUBLIC . . . . .                                                                   | 126        | <i>Kozhokaru A. B., Lebedeva D. I., Elfimova I. V.,<br/>Malysheva T. Ju., Bychenko S. M.</i><br>EMISSION TOMOGRAPHY METHODS IN NEUROLOGY . . . . .                                                                | 154 |
| <i>Lapik S. V.</i><br>COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS<br>OF SIMULATION TRAINING OF NURSING BACHELORS<br>AND NURSES . . . . .                                                                       | 129        | <i>Ponomareva M. N., Castro Morales C. A.</i><br>TO THE QUESTION OF CHANGES IN THE VITREOUS<br>BODY IN DIABETES . . . . .                                                                                         | 160 |
| <i>Petrov V. G., Mukhacheva S. Yu.,<br/>Trapeznikov K. M., Magomedjanov K. M.</i><br>THE QUESTION OF NON-OPERATIVE TREATMENT<br>OF TRAUMA OF THE SPLEEN . . . . .                                            | 132        | <i>Raylyan A. L., Tomilova E. A., Chabanova N. B.,<br/>Galieva G. D., Bulatova T. A.</i><br>ASSESSMENT OF VITAMIN D3 LEVELS IN WOMEN<br>OF REPRODUCTIVE AGE:<br>A MODERN VIEW OF THE PROBLEM . . . . .            | 163 |
| <i>Rokina O. A., Solovyev V. G., Zinovieva A. V.</i><br>CONDITION OF THE THROMBOCYTARY COMPONENT<br>OF HEMOSTASIS IN CHRONIC OPISTORCHOSIS<br>INVASION . . . . .                                             | 138        | <i>Safiullina Z. M., Shalaev S. V., Efanov A. Yu.</i><br>PROBLEMS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION<br>IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT<br>ELEVATION AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY<br>DISEASE . . . . . | 168 |
| <b>REVIEWS . . . . .</b>                                                                                                                                                                                     | <b>140</b> | <i>Sidorenko K. A., Sudnitsyna A. S.,<br/>Suplotova L. A., Romanova N. V.</i><br>METHODS OF ASSESSING THE GLYCEMIC CONTROL<br>QUALITY AS A TOOL TO REDUCE A GLYCEMIC<br>VARIABILITY . . . . .                     | 175 |
| <i>Glushkova E. G., Maksimovskaya E. S.,<br/>Ivanova Yu. A., Glushkov V. S.</i><br>MODELING OF HEMODYNAMIC PROCESSES<br>IN MICROVASCULATURE BY USING MICROFLUID<br>DEVICES . . . . .                         | 141        | <i>Khidirova L. D., Vasilenko A. A.,<br/>Dulchenko V. S., Magomedova A. H.</i><br>ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT A YOUNG AGE . . . . .                                                                                | 180 |
| <i>Karpin V. A., Shuvalova O. I.</i><br>OBESITY – PANDEMIC OF THE XXI CENTURY . . . . .                                                                                                                      | 146        |                                                                                                                                                                                                                   |     |



# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бадалова А. О.

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

## АПРОБАЦИЯ ШКАЛЫ РИДЕРА ДЛЯ ДИАГНОСТИРОВАНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТРЕССА И УРОВНЯ ЕГО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ

**Цель.** Изучение возможностей шкалы Ридера для диагностирования эмоционального стресса, его распространенности и силы проявления среди взрослого населения на популяционном уровне.

**Материалы и методы.** Работа проведена на базах 3-х поликлиник г. Баку и сопряженных с ними школах, детских садах и яслях (родители), торговых объектов и офисах (работники). Была использована шкала Ридера, а также международный опросник SF-36. Проанализированы полностью заполненные в двух вариантах 1787 анкет.

**Результаты и обсуждение.** Слабый уровень ЭС у мужчин выявлен в  $29,8 \pm 1,6\%$  случаев, у женщин – в  $28,8 \pm 1,5\%$  случаев ( $p > 0,05$ ), средний уровень – у  $54,8 \pm 1,7$  и  $48,0 \pm 1,6\%$  случаев ( $p < 0,01$ ), сильный уровень – у  $15,4 \pm 1,2$  и  $23,2 \pm 1,4$  случаев ( $p < 0,001$ ) соответственно. Выявлен ряд социально-гигиенических факторов риска формирования ЭС.

**Заключение.** Шкала Ридера позволяет достоверно диагностировать ЭС и определить уровень подверженности ему населения. Сочетание шкалы Ридера с опросником SF-36 дает возможность выявить социально-гигиенические закономерности распространенности ЭС среди населения на популяционном уровне.

**Ключевые слова:** население, шкала Ридера, эмоциональный стресс, диагностирование, распространенность.

**Актуальность.** В последние годы интенсифицировались популяционные исследования по эмоциональному стрессу (ЭС) среди населения, показавшие их повсеместную распространенность и отягчающее воздействие на здоровье, трудоспособность и качество жизни населения [2, 7-9]. На сегодняшний день общепризнанна роль ЭС в развитии и прогрессировании ряда заболеваний, в частности заболеваний сердечно-сосудистой системы, среди которых наиболее распространенной является артериальная гипертензия (АГ) [3]. Кроме того, стресс является самостоятельным фактором риска развития большинства заболеваний, имеющих психосоматическую природу [5, 10].

Интенсификации исследований по ЭС, распространенность которого приобрела массовый характер, способствовали предложенные методы диагностики и измерений. Среди них, в первую очередь, следует отметить шкалу Ридера и опросник HADS (The D. Hospital Anxiety and Depression scale). В ряде крупных проспективных популяционных исследований было показано, что шкала Ридера обладает не только диагностической ценностью в выявлении ЭС среди населения, но и определяет их силу [4, 12, 13]. Данные литературы, включающей 747 статей, использующих HADS, показали надежность опросника для оценки уровня тревоги и депрессии [6, 11, 14].

Однако, до сих пор проведено недостаточно исследований по оценке возможностей шкалы Ридера для определения распространенности ЭС на популяционном уровне, что ограничивает возможности выработки социально-гигиенических основ профилактики ЭС. Исследования в этом направлении явились целью настоящей работы.

**Цель.** Изучение возможностей шкалы Ридера для диагностирования эмоционального стресса, его распространенности и силы проявления среди взрослого населения на популяционном уровне.

**Материалы и методы.** Работа была проведена на базах 3-х городских поликлиник (Сабаильский, Ясамальский и Сабунчинский районы) с охватом их пациентов, а также родителей в сопредельных детских учреждениях (3 школы, 4 детских садов и яслей) и работников 12 торговых объектов, офисов. На основе международного стандартизированного опросника SF-36 разработали адаптированную к местным условиям анкету (на азербайджанском и русском языках), в которую были включены блоки вопросов, отражающие социально-гигиенические аспекты ЭС. В указанных объектах всего подготовлено и роздано 4000 анкет шкалы Ридера [15]. В раздаче и сборе анкет принимали участие коллективы этих объектов, а также студенты III и IV курсов Азербайджанского медицин-

Badalova A. O.

## APPROBATION OF THE READER SCALE FOR THE DIAGNOSTIC OF EMOTIONAL STRESS AND THE LEVEL OF ITS PREVALENCE AMONG ADULTS AT A POPULATION LEVEL

**Aim.** Studying the possibilities of the Reader scale for diagnosing emotional stress, its prevalence and the strength of manifestation among the adult population at the population level.

**Materials and methods.** The study was carried out at the bases of 3 polyclinics of the city of Baku and associated schools, kindergartens and nurseries (parents), retail facilities and offices (workers). The Reader scale was used, as well as the international questionnaire SF-36. 1787 questionnaires completely filled in two versions are analyzed.

**Results and discussion.** A low level of ES in men was detected in  $29.8 \pm 1.6\%$  of cases, in women in  $28.8 \pm 1.5\%$  of cases ( $p > 0.05$ ), a moderate level in  $54.8 \pm 1.7$  and  $48.0 \pm 1.6\%$  of cases ( $p < 0.01$ ), a high level in  $15.4 \pm 1.2$  and  $23.2 \pm 1.4$  cases ( $p < 0.001$ ) respectively. A number of socio-hygienic risk factors for the formation of ES have been identified.

**Conclusion.** The Reader scale allows you to reliably diagnose ES and determine the level of exposure of the population to it. The combination of the Reader scale with the SF-36 questionnaire makes it possible to identify the socio-hygienic patterns of ES prevalence among the population at the population level.

**Keywords:** population, Reader scale, emotional stress, diagnosis, prevalence.

ского университета. Отклик составил 1787 анкет шкалы Ридера ( $44,7 \pm 0,8\%$ ). При обработке анкет использовали компьютерные программы. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи средней арифметической взвешенной и критерия Стьюдента [1].

**Результаты и обсуждение.** Известно, что эмоциональный стресс вызывается угрозой, опасностью, чувством обиды и пр. стрессорами. В настоящее время информационный стресс воспринимается как основная часть ЭС. Большую роль в развитии ЭС играют социальные факторы, численность которых очень велика, в связи с чем они группируются как социальный стресс.

Степень выраженности стресса обуславливает как положительное, так и негативное влияние на деятельность. Шкала Ридера при многочисленных применениях на индивидуальном уровне показала высокую надежность не только в диагностировании ЭС, но и определении силы его проявления. На основе полученного по шкале Ридера балла, респондента можно отнести к группе с высоким, средним или низким уровнем психосоциального стресса. Для мужчин они составляют соответственно 2,00-3,00 баллов, 1,00-1,99 баллов и 0,00-0,99 баллов, для женщин – 2,18-3,00 баллов, 1,18-2,17 баллов и 0,00-1,17 баллов соответственно. Результаты проведенного нами анкетирования отражены в таблицах 1, 2 и 3.

Среди общей группы анкетированных 1 балл был выявлен в  $19,4 \pm 0,9\%$  случаев, 2 балла – в  $24,1 \pm 1,0\%$  случаев ( $t = 3,48$ ;  $p < 0,001$ ), 3 балла – в  $27,2 \pm 1,1\%$  случаев ( $t = 2,15$ ;  $p < 0,05$ ) и 4 балла – в  $29,3 \pm 1,1\%$  случаев ( $t = 1,35$ ;  $p > 0,05$ ), т. е. каждый из анкетированных испытывал ЭС разной силы проявления, но у более половины из них этот показатель был значительным, что свидетельствует о неблагоприятном стрессовом здоровье населения. Среди мужчин и женщин подобный характер распределения баллов проявлений ЭС примерно идентичен, однако имеются и определенные различия. Например, 1 балл среди мужчин был

выявлен в  $15,4 \pm 1,2\%$  случаев, тогда как у женщин он составил  $23,3 \pm 1,4\%$  случаев ( $t = 4,29$ ;  $p < 0,001$ ), 2 балла выявлены соответственно в  $22,3 \pm 1,4$  и  $25,8 \pm 1,4\%$  случаев ( $t = 1,77$ ;  $p > 0,05$ ), 3 балла – в  $32,6 \pm 1,6$  и  $22,1 \pm 1,4\%$  случаев ( $t = 4,93$ ;  $p < 0,001$ ), 4 баллов – в  $29,8 \pm 1,6$  и  $28,8 \pm 1,5\%$  случаев ( $t = 0,46$ ;  $p > 0,05$ ).

Сила проявления ЭС у более половины мужчин и женщин значительная (3-4 баллов), но подобных случаев среди мужчин больше, причины которых нами будут анализироваться в следующих работах.

В анкетах были отмечены многочисленные факторы, способствующие формированию ЭС. Среди них выделяются следующие: семейно-брачный статус и взаимоотношения в семье (с женой или мужем, родителями, детьми); материальное благополучие семьи; проблемы со здоровьем и заболеваемость; служебные (карьерный рост, финансовое обеспечение, неудовлетворенность работой); конфликтные ситуации (в транспорте, на службе, торговых объектах); трудность достижения желаемого (автомобиля, компьютерных средств, модной одежды, телевизора и прочее); отсутствие нормальных условий для досуга и отдыха); неблагоприятные жилищные условия и теснота жилья; безработица и боязнь потери работы. В зависимости от тяжести и постоянного характера перечисленных социальных и личностных факторов, ЭС проявляется чаще, продолжительнее и сильнее. Для оценки силы проявления ЭС общей группы анкетированных нами выработаны следующие показатели: слабое проявление – 0,00-1,08 баллов, среднее проявление – 1,09-2,08 баллов, сильное проявление – 2,09-3,00 баллов. Обобщенные данные по силе проявления ЭС приведены в таблице 4.

Наиболее часто выявляется средний уровень проявления ЭС –  $51,3 \pm 1,2\%$  случаев, затем слабый уровень –  $29,3 \pm 1,1\%$  случаев ( $t = 13,50$ ;  $p < 0,001$ ). Слабый и, в большей части, средний уровни ЭС обычно являются позитивными реакциями организма на воздействие разнообразных стрессоров, тогда как сильный уровень ЭС является, как правило, негативной



Таблица 1

Результативность шкалы Ридера при анализе всей группы анкетированных (n = 1787)

| Утверждение                                                                        | Варианты ответов |            |                     |            |                        |            |                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|---------------------|------------|------------------------|------------|------------------|------------|
|                                                                                    | да, согласен     |            | может быть согласен |            | может быть не согласен |            | нет, не согласен |            |
|                                                                                    | 1 балл           |            | 2 балла             |            | 3 балла                |            | 4 балла          |            |
|                                                                                    | абс.             | %          | абс.                | %          | абс.                   | %          | абс.             | %          |
| Возможно, я нервный человек                                                        | 38               | 11,0 ± 1,7 | 45                  | 10,4 ± 1,5 | 43                     | 8,8 ± 1,3  | 83               | 15,9 ± 1,7 |
| Я очень беспокоюсь о моей работе (учебе)                                           | 27               | 7,8 ± 1,4  | 36                  | 8,4 ± 1,3  | 42                     | 8,6 ± 1,3  | 62               | 11,9 ± 1,5 |
| Я часто чувствую нервное перенапряжение                                            | 69               | 19,9 ± 2,1 | 89                  | 20,6 ± 2,0 | 99                     | 20,4 ± 1,8 | 77               | 14,7 ± 1,6 |
| Моя ежедневная работа (учеба) вызывает у меня сильное напряжение                   | 33               | 9,6 ± 1,6  | 41                  | 9,5 ± 1,4  | 47                     | 9,7 ± 1,3  | 85               | 16,3 ± 1,7 |
| Я часто чувствую нервное напряжение при общении с людьми                           | 77               | 22,1 ± 2,2 | 84                  | 19,5 ± 1,9 | 108                    | 22,2 ± 1,9 | 64               | 12,2 ± 1,5 |
| Я чувствую себя совершенно обессиленным физически и умственно в конце рабочего дня | 37               | 10,7 ± 1,7 | 43                  | 10,0 ± 1,4 | 31                     | 6,4 ± 1,1  | 72               | 13,8 ± 1,6 |
| В моей семье часты возбужденные (конфликтные) отношения                            | 66               | 19,0 ± 2,1 | 93                  | 21,6 ± 2,0 | 116                    | 23,9 ± 1,9 | 80               | 15,3 ± 1,6 |
| Всего                                                                              | 347              | 19,4 ± 0,9 | 431                 | 24,1 ± 1,0 | 486                    | 27,2 ± 1,1 | 523              | 29,3 ± 1,1 |

Таблица 2

Результативность шкалы Ридера при анализе анкетированных мужчин (n = 866)

| Утверждение                                                                        | Варианты ответов |            |                     |            |                        |            |                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|---------------------|------------|------------------------|------------|------------------|------------|
|                                                                                    | да, согласен     |            | может быть согласен |            | может быть не согласен |            | нет, не согласен |            |
|                                                                                    | 1 балл           |            | 2 балла             |            | 3 балла                |            | 4 балла          |            |
|                                                                                    | абс.             | %          | абс.                | %          | абс.                   | %          | абс.             | %          |
| Возможно, я нервный человек                                                        | 17               | 12,8 ± 2,9 | 25                  | 13,0 ± 2,4 | 20                     | 7,1 ± 1,5  | 40               | 15,5 ± 2,3 |
| Я очень беспокоюсь о моей работе (учебе)                                           | 13               | 9,8 ± 2,6  | 19                  | 9,8 ± 2,1  | 19                     | 6,7 ± 1,5  | 33               | 12,8 ± 2,1 |
| Я часто чувствую нервное перенапряжение                                            | 22               | 16,5 ± 3,2 | 30                  | 15,5 ± 2,6 | 58                     | 20,6 ± 2,4 | 37               | 14,3 ± 2,2 |
| Моя ежедневная работа (учеба) вызывает у меня сильное напряжение                   | 15               | 11,3 ± 2,8 | 24                  | 12,4 ± 2,4 | 26                     | 9,2 ± 1,7  | 44               | 17,1 ± 2,3 |
| Я часто чувствую нервное напряжение при общении с людьми                           | 24               | 18,0 ± 3,3 | 31                  | 16,1 ± 2,7 | 76                     | 27,0 ± 2,6 | 33               | 12,8 ± 2,1 |
| Я чувствую себя совершенно обессиленным физически и умственно в конце рабочего дня | 19               | 14,3 ± 3,0 | 28                  | 14,5 ± 2,5 | 15                     | 5,3 ± 1,3  | 35               | 13,6 ± 2,1 |
| В моей семье часты возбужденные (конфликтные) отношения                            | 23               | 17,3 ± 3,3 | 36                  | 18,7 ± 2,8 | 68                     | 24,1 ± 2,6 | 36               | 14,0 ± 2,2 |
| Всего                                                                              | 133              | 15,4 ± 1,2 | 193                 | 22,3 ± 1,4 | 282                    | 32,6 ± 1,6 | 258              | 29,8 ± 1,6 |

Таблица 3

Результативность шкалы Ридера при анализе анкетированных женщин (n = 921)

| Утверждение                                                                        | Варианты ответов |            |                     |            |                        |            |                  |            |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------|---------------------|------------|------------------------|------------|------------------|------------|
|                                                                                    | да, согласен     |            | может быть согласен |            | может быть не согласен |            | нет, не согласен |            |
|                                                                                    | 1 балл           |            | 2 балла             |            | 3 балла                |            | 4 балла          |            |
|                                                                                    | абс.             | %          | абс.                | %          | абс.                   | %          | абс.             | %          |
| Возможно, я нервный человек                                                        | 21               | 9,8 ± 2,0  | 20                  | 8,4 ± 1,8  | 23                     | 11,3 ± 2,2 | 43               | 16,2 ± 2,3 |
| Я очень беспокоюсь о моей работе (учебе)                                           | 14               | 6,5 ± 1,7  | 17                  | 7,1 ± 1,8  | 23                     | 11,3 ± 2,2 | 29               | 10,9 ± 1,9 |
| Я часто чувствую нервное перенапряжение                                            | 47               | 22,0 ± 2,8 | 59                  | 24,8 ± 2,8 | 41                     | 20,1 ± 2,8 | 40               | 15,1 ± 2,2 |
| Моя ежедневная работа (учеба) вызывает у меня сильное напряжение                   | 18               | 8,4 ± 1,9  | 17                  | 7,1 ± 1,7  | 21                     | 10,3 ± 2,1 | 41               | 15,5 ± 2,2 |
| Я часто чувствую нервное напряжение при общении с людьми                           | 53               | 24,8 ± 3,0 | 53                  | 22,3 ± 2,7 | 32                     | 15,7 ± 2,6 | 31               | 11,7 ± 2,0 |
| Я чувствую себя совершенно обессиленным физически и умственно в конце рабочего дня | 18               | 8,4 ± 1,9  | 15                  | 6,3 ± 1,6  | 16                     | 7,8 ± 1,9  | 37               | 14,0 ± 2,1 |
| В моей семье часты возбужденные (конфликтные) отношения                            | 43               | 20,1 ± 2,7 | 57                  | 23,9 ± 2,8 | 48                     | 23,5 ± 3,0 | 44               | 16,6 ± 2,3 |
| Всего                                                                              | 214              | 23,3 ± 1,4 | 238                 | 25,8 ± 1,4 | 204                    | 22,1 ± 1,4 | 265              | 28,8 ± 1,5 |

Таблица 4

Обобщенные оценочные данные по силе проявления эмоционального стресса среди разных групп анкетированных

| Группы анкетированных | Число анкетированных | Частота уровней ЭС |            |         |            |         |            |
|-----------------------|----------------------|--------------------|------------|---------|------------|---------|------------|
|                       |                      | слабый             |            | средний |            | сильный |            |
|                       |                      | абс.               | %          | абс.    | %          | абс.    | %          |
| Мужчины               | 866                  | 258                | 29,8 ± 1,6 | 475     | 54,8 ± 1,7 | 133     | 15,4 ± 1,2 |
| Женщины               | 921                  | 265                | 28,8 ± 1,5 | 442     | 48,0 ± 1,6 | 214     | 23,2 ± 1,4 |
| Общая группа          | 1787                 | 523                | 29,3 ± 1,1 | 917     | 51,3 ± 1,2 | 347     | 19,4 ± 0,9 |

болезненной реакцией организма на их воздействие. Частота сильного уровня ЭС в данном исследовании составила  $19,4 \pm 0,9\%$  случаев ( $t = 6,27$ ;  $p < 0,001$ ), причем разница данного показателя среди мужчин и женщин оказалась достоверной – соответственно  $15,4 \pm 1,2$  и  $23,2 \pm 1,4\%$  ( $t = 4,24$ ;  $p < 0,001$ ).

Если анкетированные со средним и слабым уровнями ЭС очень редко обращались за медицинской помощью, старались собственными усилиями устранить проявления ЭС, нередко самостоятельно в соответствии с телевизионной рекламой принимали различные лечебные средства, часто успокаивающего характера, то почти все анкетированные с сильным уровнем ЭС обращались за медицинской помощью к соответствующим специалистам. Расспросы 347 анкетированных с сильным уровнем ЭС показали, что все они в разное время обращались к врачам, но только 68 из них остались довольны диагностическими и лечебными вмешательствами специалистов ( $19,6 \pm 2,1\%$ ), у 91 анкетированного отмечены посттерапевтические рецидивы ( $26,2 \pm 2,4\%$ ;  $t = 1,94$ ;  $p > 0,05$ ), у остальных же врачебные вмешательства оказались неэффективны. Во многом это связано с тем, что в поликлиниках лиц с ЭС принимают неврологи, уровень знаний которых относительно стресса не соответствует современным требованиям, в связи с чем пациенты перенаправляются в другие высококвалифицированные поликлиники и клиники с платными услугами. Другими словами, оказание квалифицированной медицинской помощи пациентам с ЭС нуждается в совершенствовании.

Отдельно желательным разяснить столь вышеотмеченную разницу в частоте выявляемости сильного уровня ЭС среди мужчин и женщин. Дело в том, что 23 из 214 женщин с подобным уровнем были домохозяйками ( $10,7 \pm 2,1\%$ ), остальные женщины (191 человек) работали/служили в различных сферах. Значительное число домохозяек приходилось на долю женщин со средним уровнем ЭС – 82 из 442 женщин ( $18,6 \pm 1,9\%$ ;  $t = 2,79$ ;  $p < 0,01$ ), а особенно – на долю женщин со слабым уровнем ЭС – 82 из 265 женщин ( $30,9 \pm 2,9$ ;  $t = 3,54$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, на женщин, одновременно ведущих домашнее хозяйство и работающих/служащих действует как минимум в 2 раза больше стрессоров, нежели на женщин, являющихся только домохозяйками.

**Заключение.** Подытоживая вышеизложенные результаты, можно констатировать, что шкала Ридера позволяет достоверно оценить подверженность ЭС взрослого населения, а также определить силу его проявления. Сочетание опросника с социально-гигиеническим опросником позволяет выявить закономерности распространенности ЭС среди населения, установить причины его формирования и роль социально-значимых факторов и личностных особенностей. Подобные сведения крайне необходимы для выработки научно-обоснованных мер профилактики ЭС на популяционном уровне. Также установлено, что

медицинское обслуживание населения относительно ЭС нуждается в усовершенствовании.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1999. 462 с.
2. Зараковский Г. М., Медведев В. И., Казакова Е. К. Психологические и физиологические проявления процесса адаптации населения России к новым социально-экономическим условиям // Физиология человека. 2007. № 33 (1). С. 5-14.
3. Копина О. С., Сулова Е. А., Заикин Е. В. Популяционные исследования психосоциального стресса как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. 2006. № 3. С. 53-56.
4. Котова М. Б., Розанов В. Б., Александров А. А. Образ жизни, отношение к здоровью и поведенческие привычки в условиях психосоциального стресса сотрудников общеобразовательных школ Москвы // Профилактическая медицина. 2013. № 5. С. 20-29.
5. Новикова И. А., Сидоров П. И., Соловьев А. Г. Основные факторы риска развития психосоматических заболеваний // Терапевтический архив. 2007. № 1. С. 61-64.
6. Шальнова С. А., Евстифеева С. Е., Деев А. Д. и др. Распространенность тревоги и депрессии в различных регионах Российской Федерации и ее ассоциации с социально-демографическими факторами (по данным исследования ЭССЕ-РФ) // Терапевтический архив. 2014. № 12. С. 53-60.
7. Щербатых Ю. В. Психология стресса и методы коррекции. СПб: Питер. 2008. 256 с.
8. Cadena J., Vinaccia S., Perez F. et al. The impact of disease activity on the quality of life, mental health status and family dysfunction in Colombian patients with rheumatoid arthritis // J. Clin. Rheumatol. 2008. Vol. 9, N 3. P. 142-150.
9. Collins R. E., Lopez L. M., Marteau N. V. Emotional impact of screening: A systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. 2011. Vol. 11. P. 603.
10. Metcalfe C., Davey Smith G., Sterne J. A., Heslop P., Macleod J., Hart C. L. Cause-specific hospital admission and mortality among working men: Association with socioeconomic circumstances in childhood and adult life, and the mediating role of daily stress // Eur. J. Public Health. 2005. Vol. 15, N 3. P. 238-244.
11. Crawford J. R., Henry J. D., Crombie C., Taylor E. P. Normative data for the HADS from a large non-clinical sample // Br. J. Clin. Psychol. 2011. Vol. 40. P. 429-434.
12. Esch T., Stefano G. B., Fricchione G. L. et al. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders // Neuro Endocrinol. Lett. 2012. Vol. 23, N 3. P. 199-208.
13. Kay E. J., Lowe J. C. A survey of stress levels, self-perceived health and health-related behaviors of UK dental practitioners in 2005 // Br. Dent. J. 2008. Vol. 204, N 11. E19.
14. Hinz A., Bröhler E. Normative values for the hospital anxiety and depression scale (HADS) in the general German populations // J. Psychosom. Res. 2011. Vol. 71, N 2. P. 74-78.
15. Reeder L. G., Chapman J. M., Coulson A. H. Socioenvironmental stress, tranquilizers and cardiovascular disease // Proceedings of the Excerpta Medica International Congress Series. 1968. Vol. 182. P. 226-238.

#### Контактная информация

Бадалова Айнур Октай кызы, тел.: (+994) 50-376-66-89, e-mail: bedelova1973@gmail.com.

#### Сведения об авторе

Бадалова Айнур Октай кызы, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

**Задорожная М. П., Разумов В. В.**

ГАУЗ КО «Новокузнецкая ГКБ № 1», г. Новокузнецк

НГИУВ – филиал ГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк

## ОЦЕНКА АСИММЕТРИЧНОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В БАССЕЙНЕ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

**Цель исследования.** Определение актуальности билатеральной асимметричности показателей жёсткости артерий каротидного бассейна и создание метода интегральной оценки их ремоделирования.

**Материал и методы.** Проведена оценка морфологических и функциональных параметров артерий каротидного бассейна методом дуплексного сканирования у 131 пациента с неосложненной гипертонической болезнью.

**Результаты.** Выявлена билатеральная асимметрия ремоделирования внутри каротидного бассейна, свидетельствующая о гетеротопическом его асинхронизме, что не позволяет использовать любую из артерий как репрезентативно отражающую состояние всего сосудистого региона. Предложен метод интегральной оценки состояния каротидного бассейна в виде единой виртуальной артерии без потери информативности о выраженности ремоделирования в бассейне.

**Заключение.** Метод предоставляет возможность более содержательного сопоставления ремоделирования виртуальной артерии с переменными, обладающими системной модальностью, чем методика отдельного их сопоставления с параметрами жесткости лево-правосторонних сосудов.

**Ключевые слова:** общие сонные артерии, артериальная жесткость, асимметрия упруго-эластических параметров артерий, гипертоническая болезнь.

**Актуальность исследования.** Оценка состояния артериального дерева является одной из кардинальной при кардиоваскулярной патологии. Секционные данные о связи коронарного атеросклероза с атеросклерозом общей сонной артерии (ОСА), топографическая доступность для УЗ-исследований (УЗИ) превратили толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ) ОСА в ключевой показатель ремоделирования артериального дерева. Однако представление, что размеры ТКИМ ОСА ассоциированы с риском сердечно-сосудистых событий (ССС), опирающееся в основном на наблюдательные исследования преимущественно клинически манифестной ишемической болезни сердца (ИБС) и/или верифицированной коронарографией (КАГ), разделяются не всеми [9, 13, 15]. Корреляционная связь ТКИМ ОСА с проявлениями коронарографического атеросклероза хотя статистически значима, но невысока ( $r = 0,23-0,36$ ) и не достигает таковой в секционных наблюдениях [9, 10]. Неоднозначны представления и о критическом значении максимальной нормальной величины ТКИМ. Так в Рекомендациях по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 г. это 0,9 мм [6], в других источниках указываются меньшие значения пограничного значения ТКИМ – от 0,85 до 0,65 мм [14, 18, 19], а по данным исследования Carotid Atherosclerosis Progression Study предложены возрастные нормы ТКИМ с учетом возраста: для мужчин от 0,63 до 1,2, у женщин 0,61-0,93 [17]. Одной из причин расхождения представлений о предикторности значений ТКИМ могут быть различия в методиках изучения артериального ремоделирования артерий. Многие исследования ограничиваются оценкой только одной ОСА без аргументации односторонности исследования и выбора его стороны [1, 15, 16].

Территориальные различия ТКИМ разных сегментов даже одной артерии, объясняющие полизональность её измерений, послужили, вероятно, основанием для другого ряда исследователей к билатеральному определению ТКИМ в артериях каротидного бассейна [6, 12, 20] и ряд публикаций специально посвящен аспекту латерализации обследования ОСА [20]. Техническая доступность методики УЗИ ОСА, возможность динамичности использования при отсутствии побочных эффектов не компенсируют, тем не менее, фундаментального недостатка обсуждаемой переменной – одномерности ТКИМ, не в пример трёхмерным характеристикам ремоделирования сердца. Относительная толщина стенки ОСА как характеристика перестройки сосуда, хоть и более многомерна, но всё равно полно не отражает ремоделирование артерии как морфологически объёмной структуры. Гетерогенность единиц измерения процесса ремоделирования двух кардинальных компартментов сердечно-сосудистой системы была постепенно преодолена первоначально введением понятия «артериальная масса» (АМ) определенного участка артерии (Поливода С. Н. и соавт. [8]), с последующим использованием этой переменной для определения типов ремоделирования (ТР) артерий на принципах определения ТР сердца (Агафонов А. В. и соавт. [1]).

Однако определение ТР артерий в клинических исследованиях не прижилось, используется редко [2], и быть может потому, что оно не свободно, как и определение АМ, ТКИМ и локальных переменных артериальной жесткости, от билатеральности показателей, затрудняющих интегральную оценку по ним состояния ремоделирования в артериальном бассейне в целом. При использовании же суммы количествен-

Zadorozhnaya M. P., Razumov V. V.

ASSESSMENT OF THE REMODELING ASYMMETRICITY  
IN COMMON CAROTID ARTERY BASSEIN OF HYPERTENSIVE PATIENTS

**Aim.** Is to determine the relevance of bilateral asymmetric stiffness indicators of the arteries of the carotid pool and the creation of a method for the integral assessment of their remodeling.

**Material and methods.** The morphological and functional parameters of the arteries of the carotid basin were evaluated by duplex scanning in 131 patients with uncomplicated hypertension.

**Results.** Bilateral asymmetry of remodeling within the carotid basin was revealed, indicating its heterotopic asynchronism, which does not allow the use of any of the arteries as a representatively reflecting state of the entire vascular region. A method for integral assessment of the state of the carotid pool in the form of a single virtual artery without loss of information about the severity of remodeling in the pool is proposed.

**Conclusion.** The method provides the possibility of a more meaningful comparison of remodeling of a virtual artery with variables possessing systemic modality than the method of their separate comparison with the stiffness parameters of left-right vessels.

**Keywords:** common carotid arteries, arterial stiffness, asymmetry of the elastic parameters of arteries, hypertonic disease.

ных переменных обеих ОСА возникает необходимость удваивать остальные сравниваемые показатели, что искажает статистику. Ситуация неоднозначности значений переменных имеет место в виде территориальных различий ТКИМ в одной ОСА (зона бифуркации ОСА, прямая часть ОСА, проксимальный отдел внутренней СА) [11], которые в исследованиях нивелируются использованием средних арифметических значений ТКИМ. Возникающее при этом приглушение степени ремоделирования ориентировало ряд исследователей на констатацию не только средних, но и максимальных значений ТКИМ, поскольку исключение их из средних значений лишало последние информативности [21]. Нами также было показано, что использование средних арифметических значений ТКИМ обеих ОСА не имеет преимуществ перед использованием её средних значений какой-либо одной стороны [4]. Так что, использование средних арифметических значений переменных обеих ОСА представляется не совсем корректным в изучении закономерностей ремоделирования, а ТР, как категоризованные признаки, суммировать вообще невозможно.

**Цель исследования.** Определение билатеральной асимметричности показателей жесткости в артериях каротидного бассейна и создание метода интегральной оценки его ремоделирования.

**Материал и методы исследования.** Изучение асимметрии переменных артериальной жёсткости у одноимённых артерий каротидного бассейна проведено на контингенте лиц с ГБ, не принимающих постоянной гипотензивной терапии, не имеющих сопутствующей патологии органов дыхания, эндокринной системы, онкопатологии. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз ГБ устанавливался согласно Рекомендациям Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертензии по лечению артериальной гипертензии 2013 г. [7]. Проведено дуплексное сканирование (ДС) ОСА с обеих сторон у 131

пациента ГБ I-III стадии с медианой возраста и квартильным его распределением ( $Me$ ,  $Q_1$ ,  $Q_3$ ) в 53, 47 и 60 лет на УЗ-сканере «Medison 8000». 33 пациента имели I стадию ГБ и 77 – II + III стадии. Мужчин и женщин было 60 (45,8%) и 71 (54,2%) соответственно. Из структурных параметров определяли толщину стенки (ТС) артерии, в том числе и относительную ( $WL = 2 \times TC / D_{просвета}$ ) в продольном сечении дистальной трети ОСА на протяжении 1 см от бифуркации по удаленной стенке; ТКИМ на том же уровне; диаметры артерий ( $D$  – в систолу и диастолу, диаметр просвета); массу артериальной стенки (AM) площадью 1  $cm^2$ , рассчитанную по формуле:  $AM = \rho \times L \times (\pi \times Re^2 - \pi \times Ri^2)$ , где  $\rho$  – плотность артериальной стенки,  $L$  – референтная длина артериального сегмента, равная 1 см,  $Re$  – наружный радиус сосуда,  $Ri$  – внутренний радиус сосуда. Из параметров же, характеризующих функциональные свойства артериальной стенки рассчитывали: коэффициент диаметрального расширения ( $DC = ((2 \times (Ds - Dd) / Dd) \times 10^3) / (ПАД / 5,5187)$ ), индекс жесткости ( $\beta = \ln (САД / ДАД) \times Dd / (Ds - Dd)$ ), циркуферентное напряжение ( $ЦН = АД_{ср} / (ТС / D_{пр})$ , мм рт. ст.), эластический модуль Петерсона ( $E_p = ПАД \times (Dd / (Ds - Dd))$  мм рт. ст. на единицу относительной деформации), статический эластический модуль Юнга ( $E_s = E_p \times Dd / (2 \times ТС)$ , мм рт. ст. на единицу относительной деформации), скорость распространения пульсовой волны ( $PWV = \sqrt{E_p \times ТС \times (2 \times \rho \times R)}$ , где  $R$  – радиус сосуда) [1].

Классифицирование ТР ОСА проведено по аналогии с ремоделированием левого желудочка на нормальную геометрию (НГ), концентрическое ремоделирование (КР), концентрическую гипертрофию (КГ) и эксцентрическую гипертрофию (ЭГ) артериальной стенки с учетом наибольших значений AM и WL в группе контроля, описанных нами в предыдущей статье [5]. Отдельно в группу выделяли все перестроенные ТР (ПТР) для сравнения с группой отсутствия ремоделирования, т. е. НГ.



Статистический анализ. Статистическая обработка материала проведена с помощью пакета статистической программы SPSS, Versia 19 (лицензия № 20101223-1). Определялась однозначность параметров ремоделирования одноименных артерий в целом по группе ГБ и с учетом их индивидуальных значений. Распределение признаков оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Распределение большинства переменных отклонялось от нормального, поэтому сравнение групп проводилось по непараметрическим тестам для независимых и зависимых выборок (критерии Манна-Уитни, критерий знаков и критерий знаковых рангов Вилкоксона). При нормальном распределении данные представлены в виде  $M \pm m$  ( $M$  – среднее значение,  $m$  – среднеквадратичная ошибка среднего), при ненормальном – в виде медианы ( $Me$ ) и процентилей ( $Q_1$  и  $Q_3$ ). Статистические критерии различий номинальных и порядковых переменных определялись через критерий правдоподобия  $\chi^2$  (число степеней свободы) Пирсона. Оценку взаимосвязи изучаемых признаков проводили регрессионным анализом (метод подгонки кривых) с определением коэффициента детерминации ( $R^2$ ) и на его основе определяли коэффициент корреляции ( $r$ ).  $0$  – гипотеза отвергалась при достижении статистическим критерием критического значения, соответствующего 5% уровню значимости ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** Изучение асимметрии значений переменных жёсткости у одноименных артерий каротидного бассейна делала излишним стандартизацию обследованных по каким либо признакам и позволяла его проведение на всём массиве обследованных без подразделения на ГК и больных ГБ. Но поскольку в ГК у пациентов по определению могла быть только НГ артерий и их состояние, не соответствовало ситуации ремоделирования, анализ проведен на контингенте только больных ГБ.

ТКИМ ОСА слева (ОСАлв) и справа (ОСАпр) ( $Me$ ;  $Q_1$ ;  $Q_3$ ) выражались числами 0,90; 0,70:1,00 и 0,80; 0,70:1,00 мм соответственно. Распределение значений ТКИМ обеих ОСА по критерию Колмогорова-Смирнова для независимых парных выборок было однозначным ( $p = 0,997$ ).

Различия средних значений показателей жесткости (АМ, ТКИМ, ДС, Ер, Es, ИЖ и ЦН) между ОСАлв и ОСАпр по критерию Манна-Уитни находились в диапазоне 0,179-0,947, свидетельствуя, как будто, об однозначной степени выраженности ремоделирования одноименных ОСА. Этому представлению отвечали также однотипные структуры частот ТКИМ ( $\chi^2_{(7)} = 7,071$ ,  $p = 0,422$ ) и ТР обеих ОСА ( $\chi^2_{(3)} = 3,360$ ,  $p = 0,332$ ) (табл. 1 и 2), различия которых также не достигали критического уровня значимости.

Однако билатеральная оценка индивидуальных ТКИМ, а также и ТР парных ОСА обнаружила статистически достоверное различие между ними ( $\chi^2_{(49)} = 230,017$ ,  $p = 0,0001$  и  $\chi^2_{(9)} = 120,495$ ,  $p = 0,0001$  соответственно) (табл. 3, 4).

Таблица 1

**Частоты значений разной величины ТКИМ обеих ОСА у больных ГБ**

| Артерии | ТКИМ ОСА, мм |           |           |           |           |           |           | Всего |           |
|---------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|-----------|
|         | ≤0,5         | >0,5-≤0,6 | >0,6-≤0,7 | >0,7-≤0,8 | >0,8-≤0,9 | >0,9-≤1,0 | >1,0-≤1,1 |       | >1,1-≤1,3 |
| ОСАпр   | 3            | 13        | 18        | 34        | 25        | 19        | 13        | 6     | 131       |
| ОСАлв   | 1            | 12        | 26        | 26        | 24        | 26        | 7         | 9     | 131       |
| Итого   | 4            | 25        | 44        | 60        | 49        | 45        | 20        | 15    | 262       |

Примечание: ОСАлв – общая сонная артерия левая; ОСАпр – общая сонная артерия правая; ТКИМ ОСА – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Таблица 2

**Частоты ТР ОСА у больных ГБ**

| Артерии | ТР ОСА |    |    |     | Всего |
|---------|--------|----|----|-----|-------|
|         | НГ     | КР | КГ | ЭГ  |       |
| ОСАпр   | 49     | 6  | 19 | 57  | 131   |
| ОСАлв   | 40     | 8  | 29 | 54  | 131   |
| Всего   | 89     | 14 | 48 | 111 | 262   |

Примечание: КГ – концентрическая гипертрофия; КР – концентрическое ремоделирование; НГ – нормальная геометрия; ОСАлв – общая сонная артерия левая; ОСАпр – общая сонная артерия правая; ТР ОСА – тип ремоделирования общей сонной артерии; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

Таблица 3

**Сопряженность частот индивидуальных значений ТКИМ обеих ОСА у больных ГБ**

| ТКИМ ОСАлв, мм | ТКИМ ОСАпр, мм |           |           |           |           |           |           | Всего |           |
|----------------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|-----------|
|                | ≤0,5           | >0,5-≤0,6 | >0,6-≤0,7 | >0,7-≤0,8 | >0,8-≤0,9 | >0,9-≤1,0 | >1,0-≤1,1 |       | >1,1-≤1,3 |
| ≤0,5           | 1              | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 0     | 1         |
| >0,5-≤0,6      | 0              | 3         | 7         | 2         | 0         | 0         | 0         | 0     | 12        |
| >0,6-≤0,7      | 1              | 8         | 8         | 9         | 0         | 0         | 0         | 0     | 26        |
| >0,7-≤0,8      | 0              | 1         | 2         | 16        | 7         | 0         | 0         | 0     | 26        |
| >0,8-≤0,9      | 1              | 1         | 1         | 4         | 10        | 3         | 4         | 0     | 24        |
| >0,9-≤1,0      | 0              | 0         | 0         | 2         | 8         | 13        | 2         | 1     | 26        |
| >1,0-≤1,1      | 0              | 0         | 0         | 1         | 0         | 1         | 2         | 3     | 7         |
| >1,1-≤1,3      | 0              | 0         | 0         | 0         | 0         | 2         | 5         | 2     | 9         |
| Всего          | 3              | 13        | 18        | 34        | 25        | 19        | 13        | 6     | 131       |

Примечание: ТКИМ ОСАлв – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии слева; ТКИМ ОСАпр – толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии справа.

Таблица 4

**Сопряженность индивидуальных частот ТР одноименных ОСА у больных ГБ**

| ТР ОСАлв | ТР ОСАпр |    |    |    | Всего |
|----------|----------|----|----|----|-------|
|          | НГ       | КР | КГ | ЭГ |       |
| НГ       | 35       | 0  | 0  | 5  | 40    |
| КР       | 3        | 4  | 1  | 0  | 8     |
| КГ       | 6        | 2  | 10 | 11 | 29    |
| ЭГ       | 5        | 0  | 8  | 41 | 54    |
| Итого    | 49       | 6  | 19 | 57 | 131   |

Примечание: КГ – концентрическая гипертрофия; КР – концентрическое ремоделирование; НГ – нормальная геометрия; ТР ОСАлв – тип ремоделирования общей сонной артерии слева; ТР ОСАпр – тип ремоделирования общей сонной артерии справа; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.



Однозначные величины ТКИМ у обеих ОСА имели лишь 55 (42%) обследованных, а ТР – 90 (69%) обследованных, в связи с чем у индивидуума значение ТКИМ одной ОСА или её ТР не гарантировали аналогичного значения в противоположной.

Об отсутствии содружественности изменений индивидуальных функциональных показателей жесткости обеих ОСА свидетельствовали хотя и статистически значимые, но низкие коэффициенты их детерминации по регрессионному анализу при использовании метода подгонки кривых (табл. 5). Наибольшие значения коэффициента наблюдались в основном при кубической зависимости переменных с уровнем значимости  $p = 0,0001$ , причем однозначность переменных с обеих сторон наблюдалась менее чем в половине случаев.

Таблица 5

**Коэффициенты корреляции (r) и детерминации (R<sup>2</sup>) билатеральных переменных жесткости ОСА**

| Переменные ОСА                                     | r     | R <sup>2</sup> |
|----------------------------------------------------|-------|----------------|
| DC, см/мм рт. ст.                                  | 0,519 | 0,270          |
| Er, мм рт. ст. на единицу относительной деформации | 0,700 | 0,505          |
| Es, мм рт. ст. на единицу относительной деформации | 0,675 | 0,478          |
| PWV, см/сек                                        | 0,694 | 0,492          |
| ИЖ                                                 | 0,637 | 0,427          |
| ЦН, дин/см <sup>2</sup>                            | 0,670 | 0,509          |

*Примечание: ИЖ – индекс жесткости; ОСА – общая сонная артерия; ЦН – циркуферентное напряжение; DC – коэффициент диаметального расширения; Er – эластический модуль Петерсона; Es – статический эластический модуль Юнга; PWV – скорость распространения пульсовой волны.*

Приведенные коэффициенты корреляции выглядят, конечно, внушительными на фоне часто встречающихся в публикациях значений r в 0,20-0,30, используемых как доказательных. Так, представления о маркёрности ТКИМ коронарного атеросклероза, оцененной УЗИ, аргументируется значениями r обычно не выше 0,36 [10]. Однако считающаяся с  $r = 0,7$  сильная корреляционная связь объясняет всё же не более половины случаев ассоциирующихся явлений.

Таким образом, распространенное представление о том, что произвольно выбранная одна ОСА репрезентативно отражает состояние каротидного бассейна, а по ряду публикаций – даже состояние всего артериального дерева, представляется недостаточно аргументированным. Возможно, это представление правомерно для случаев клинически манифестной ИБС и/или ангиографически доказанного коронарного атеросклероза, при которых проявления ремоделирования артерий уже довольно выражены. Однако для случаев начальных стадий ГБ или атерогенеза оно неприемлемо. Возможность создания виртуальной артерии (ОСАвр), интегрально отражающей выраженность процессов ремоделирования в артериальном бассейне в целом, выделась в её формировании

по состояниям ОСА, имеющих более высокий ранг ремоделирования, определяемый последовательностью ЭГ > КГ > КР > НГ. При равенстве ТР предпочтение отдавалось морфологическим переменным, ремоделирующая иерархия которых отражена в последовательности АМ > ТКИМ > ДС. Частоты НГ – КР – КГ – ЭГ ОСАвр были представлены значениями 35-7 – 19-70 соответственно и их различие с частотами ТР ОСАлв и ОСАпр (табл. 2) не достигли должного уровня значимости ( $\chi^2_{(9)} = 3,74$ ,  $p = 0,291$ ;  $\chi^2_{(9)} = 4,55$ ,  $p = 0,208$  соответственно).

Значения переменных жесткости в ОСАвр свидетельствовали о некотором ухудшении упругоэластических свойств относительно ОСАлв и ОСАпр, но различия её средних арифметических значений с таковыми ОСАлв и ОСАпр также были статистически недостоверными. ОСАвр по уменьшившейся частоте НГ демонстративнее, чем ОСАлв и ОСАпр, отражала вовлечённость в ремоделирование артерий каротидного бассейна – 53,4% артерий, против 30,5% (в ОСАлв) и 37,4% (в ОСАпр).

ОСАвр манифестнее отражала представленность ТР с преимуществом ЭГ – 72,9% против 59,3% в ОСАлв и 69,5% в ОСАпр, придающей частотам ТР U-образный профиль. В этой части исследования наши данные соответствует данным литературы об облигатном расширении сосудов эластического типа (лёгочной артерии, аорты и её магистральных артерий) при возрастных изменениях, ГБ и ИБС [3].

U-образный профиль структуры ТР ОСАвр не мог быть производной ТКИМ, непрерывно гипертрофирующейся по мере утяжеления ГБ и выраженности атеросклероза. Этот профиль ремоделирования ставил также под сомнение предположение о решающей роли гемодинамического фактора в его формировании. Во-первых, для трёх ОСА он хотя и был аналогичным, но всё же не тождественным. Во-вторых, при частотах НГ – КГ – КР – ЭГ ОСАвр в I и II + III ст. ГБ: 18-4 – 2-12 и 17-3 – 17-58 соответственно, на долю ЭГ при I ст. пришлось 67% случаев патологических ТР, частота которой не могла объясняться АДср в  $95,6 \pm 2,2$  мм рт. ст. ( $M \pm m$ ).

**Выводы:**

1. При неосложненной ГБ каждый из широко используемых в исследованиях упругоэластических свойств обеих ОСА признак: ТКИМ, DC, Er, Es, PWV, ИЖ и ЦН, а также ТР артерий, обладает статистически достоверной индивидуальной асимметрией, исключающей возможность использования любой из артерии каротидного бассейна как репрезентативно отражающей состояние его ремоделирования.
2. Использование суммарных значений переменных обеих артерий одного сосудистого бассейна или средних арифметических их значений как интегрально отражающих его ремоделирование некорректно, тем более, что ТР артерии как величина категоризованная не могут подвергаться арифметическим операциям.

3. Формирование виртуальной артерии сосудистого бассейна по принципу более высокого ранга типа ремоделирования и/или морфологического критерия жесткости из составляющих его одноименных артерий интегрирует их выраженность ремоделирования, создавая целостное представление о перестройке в сосудистом бассейне.
4. U-образный профиль частот ТР ОСА, как виртуальных, так и билатеральных, связанный со значительной частотой эксцентрической гипертрофии, манифестно представленной уже в I ст. гипертонической болезни, указывает на существование иных, помимо гемодинамических, факторов регулирования процесса ремоделирования в артериях.
5. Развитие морфологических перестроек в артериях уже при I ст. гипертонической болезни должно приниматься во внимание при выборе сроков начала гипотензивной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Агафонов А. В., Туев А. В., Некрутенко Л. А., Бочкова Ю. В. Артериальное ремоделирование у больных гипертонией пожилого и старшего возраста // Росс кардиол журнал. 2005. № (3). С. 25-27.
2. Гончарь А. В., Ковалёва О. Н., Хмара А. Т. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью с ожирением // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2013. № 23 (18). С. 73-78.
3. Андреева С. А. Морфометрические закономерности возрастных изменений в артериальном звене малого круга кровообращения // Вестник новых медицинских технологий. 2011. № XVIII (2). С. 137-138.
4. Задорожная М. П., Разумов В. В. К вопросу о репрезентативности сосудистого бассейна как признака гипертонической болезни // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 2. С. 39-45.
5. Задорожная М. П., Разумов В. В. Типы ремоделирования сосудов разного калибра при артериальной гипертонии // Медицина в Кузбассе, 2019. № 2. С. 30-36.
6. Поветкин С. В., Забелина И. В., Черепова Л. В., Кобзева Г. Д., Шилина Г. Ю. Оценка сопряженности ремоделирования сердца и сонных артерий у больных с артериальной гипертонией // Научные ведомости (Серия Медицина. Фармация). 2014. № 182 (11). С. 50-52.
7. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 // Российский кардиологический журнал 2014. № 1. 94 с.
8. Способ визначення маси судинного сегмента; пат. 50439. Украина (19) UA (13) A (51) 6 A61B8/00, A61B5/00 / Поливода С. М., Черепок О. О., Сичов Р. О. (Украина). – № 2002010269; Заяв. 10.01. 2002; Опубл. 15.10.2002. Бюл. № 10.
9. Adams M. R., Nakagomi A., Keech A., Robinson J., McCredie R., Bailey V. P., Freedman S. B., Celermajer D. S. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease // Circulation. 1995. № 92 (8). P. 2127-2134.
10. Amato M., Montorsi P., Ravani A., Oldani E., Galli S., Ravagnani P. M., Tremoli E., Baldassarre D. Carotid intima-media thickness by B-mode ultrasound as surrogate of coronary atherosclerosis: correlation with quantitative coronary angiography and coronary intravascular ultrasound findings // Eur. Heart J. 2007. № (17). P. 2094-2101.
11. Crouse J. R. III, Raichlen J. S., Riley W. A. et al. Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial // JAMA. 2007. V. 297. N 12. P. 1344-1353.
12. Davidsson L., Fagerberg B., Bergström G., Schmidt C. Ultrasound-assessed plaque occurrence in the carotid and femoral arteries are independent predictors of cardiovascular events in middle-aged men during 10 years of follow-up // Atherosclerosis. 2010. № 209 (2). P. 469-473.
13. Den Ruijter H. W. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. 2012. P. 796-80.
14. Holaj R., Spacil J., Petrasek J., Malik J., Haas T., Aschermann M. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease // Can J Cardiol. 2003. № 19 (6). P. 670-676.
15. Johnsen S. H., Mathiesen E. B., Joakimsen O., Stensland E., Wilsgaard T., Løchen M. L., Njølstad I., Arnesen E. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: The Tromsø Study // Stroke 2007. № 38. P. 2873-2880.
16. Lekakis J. P., Papamichael C. M., Cimponeriu A. T., Stamateopoulos K. S., Papaioannou T. G., Kanakakis J., Alevizaki M. K., Papapanagiotou A., Kalofoutis A. T., Stamateopoulos S. F. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis // Am J Cardiol. 2000. № 85 (8). P. 949-952.
17. Lorenz M. W. et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis // Circulation. 2007. № 115 (4). P. 459-467.
18. Nezami N., Ghabili K., Shokouhi-Gogani B., Mirchi M., Ghojzadeh M., Safa J., Zomorodi A., Gharadaghi A., Mojadidi M. K., Tarzamni M. K., Khajir G., Ghorashi S., Revzin M. The Relationship between Carotid and Femoral Artery Intima-Media Thickness and Histopathologic Grade of Atherosclerosis in Patients with Chronic Kidney Disease // Nephron 2018. № 139. P. 159-169.
19. Neiva Neto E. C., Piatto M. J., Paschôa A. F., Godoy Ide. B., Schlaad S. W., Van Bellen B. Intima-media thickness: correlation between carotids, vertebral artery, aorta and femoral arteries // Int Angiol. 2015. № 34 (3). P. 269-275.
20. Pasiński T., Sosnowski C., Szulczyk A., Leszczyński L., Rewicki M. The role of ultrasonography of the peripheral arteries in diagnosing coronary artery disease // Pol Arch Med Wewn. 2004. № 111 (1). P. 21-25.
21. Stein J. H., Korcarz C. E., Hurst R. T. et al. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine // Journal of the American Society of Echocardiography. 2008. V. 48. P. 93-111.

#### Контактная информация

Задорожная Марина Петровна, тел. +7-923-507-85-88, e-mail: Zmp@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Задорожная Марина Петровна, к. м. н., доцент кафедры функциональной диагностики НГИУВ – Филиал ГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк; зав. отделением функциональной диагностики ГАУЗ КО «Новокузнецкая ГКБ № 1», г. Новокузнецк.

Разумов Владимир Валентинович, профессор, д. м. н., заведующий кафедрой профпатологии НГИУВ – Филиал ГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России, г. Новокузнецк.

Каташева Л. Ю., Баранов А. И., Ярошук С. А.

ГБУЗ КО «Новокузнецкая ГКБ № 29», г. Новокузнецк

НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк

## ОБСТРУКТИВНАЯ РЕЗЕКЦИЯ ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ОСТРОМ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ

**Цель исследования.** Оценить результаты выполнения обструктивной резекции тонкой кишки с формированием отсроченных межкишечных анастомозов у пациентов с острой мезентериальной ишемией при некрозе кишечника.

**Материалы и методы исследования.** Проведен анализ результатов лечения 113 пациентов ГБУЗ КО «НГКБ № 29», ГБУЗ КО «НГКБ № 1» за период с 2011 по 2018 год с острым нарушением брыжеечного кровообращения в стадии некроза тонкой кишки и перитонита. Пациенты разделены на 2 группы: первая – 89 пациент, которым во время первой лапаротомии выполнялась резекция тонкой кишки с формированием первичного межкишечного анастомоза по типу «бок в бок». При наличии интраабдоминальных осложнений выполнялись релапаротомия «по требованию», вторая – 24 больных, которым во время первой лапаротомии выполнялась обструктивная резекция тонкой кишки с ушиванием концов кишки наглухо и погружением в брюшную полость, после ликвидации перитонита формировался межкишечный анастомоз в отсроченном порядке по типу «бок в бок».

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что летальных исходов в проспективной группе было меньше, чем в ретроспективной группе, на 49% ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Многоэтапная хирургическая тактика является методом выбора при некрозе тонкой кишки, позволяющая достоверно снизить уровень несостоятельности межкишечного анастомоза и послеоперационную летальность.

**Ключевые слова:** мезентериальная ишемия, некроз тонкой кишки, межкишечный анастомоз, перитонит, релапаротомия.

**Актуальность.** В последние годы отмечается рост заболеваемости сосудистой болезнью кишечника, количество выполненных операций при мезентериальной ишемии за последние 13 лет увеличилось в 2-3 раза [11] и, несмотря на достижения современной хирургии, результаты лечения пациентов с острой мезентериальной ишемией остаются неудовлетворительными. К настоящему времени нет точной методики в лечении данной патологии. Abdu и соавт. (2014) показали, что использование антикоагулянтов в качестве дополнения к резекции кишечника значительно снижает уровень смертности и повышает выживаемость пациентов [15]. Другие исследователи считают, что на поздних стадиях заболевания показана резекция некротически измененного участка кишки и операции на брыжеечных сосудах. М. Б. Андреева и С. Б. Базлов (2013) утверждают, что более обоснованным методом является резекция некроза кишки, затем выполняется операция на сосудах [1]. Основная проблема заключается в том, что протяженность некроза далеко не всегда соответствует зонам васкуляризации, и при наложении первичного межкишечного анастомоза существует очень высокий риск несостоятельности анастомозов [6]. Оценка жизнеспособности кишки по общепринятым признакам (цвет кишечной стенки, блеск серозной оболочки, пульсация сосудов брыжейки и наличие перистальтики) основана на визуальных и пальпаторных ощущениях и приводит к ошибкам даже у очень опытных хирургов. Основной недоста-

ток – невозможность оценки скрытых от визуального обследования нарушений, так как именно слизистая оболочка наиболее чувствительна к нарушениям кровотока, и в первую очередь в ней развивается некроз [4, 9]. Перед оперирующим хирургом встает вопрос о выборе способа окончания операции – с наложением первичного анастомоза или выполнение резекции с последующими программируемыми лапаротомиями [2, 13]. Результатом является несостоятельность кишечных швов – одно из самых частых осложнений при операциях на кишечнике [4], которое встречается в 40% случаев без значительной тенденции к снижению [12]. Развитие этого осложнения не только утяжеляет течение раннего послеоперационного периода, но и служит основной причиной летальных исходов, которые при общем перитоните достигают 92% [11]. Считается, что риск развития несостоятельности межкишечного анастомоза обусловлен состоянием пациента, характером его основного заболевания, сопутствующей патологией и видом оперативного вмешательства. В доступной литературе не встречаются работы, определяющих алгоритм многоэтапной тактики лечения больных при мезентериальной ишемии. Лечащий врач имеет право самостоятельно принять решение о границах резекции кишки и возможном варианте окончания оперативного вмешательства.

**Цель.** Оценить результаты выполнения обструктивной резекции тонкой кишки с формированием отсроченных межкишечных анастомозов у пациентов

Katasheva L. Yu., Baranov A. I., Yaroshchuk S. A.

**OBSTRUCTIVE RESECTION OF THE SMALL INTESTINE IN ACUTE MESENTERIAL THROMBOSIS**

**Aim.** To evaluate the results of performing obstructive resection of the small intestine with the formation of delayed interintestinal anastomoses in patients with acute mesenteric ischemia with intestinal necrosis.

**Materials and methods.** The analysis of the treatment results of 113 patients of GBUZ KO «NGKB No. 29», GBUZ KO «NGKB No. 1» for the period from 2011 to 2018 with acute violation of mesenteric circulation in the stage of small intestine necrosis and peritonitis was carried out. Patients are divided into 2 groups: the first 89 patients, who, during the first laparotomy, underwent resection of the small intestine with the formation of a primary inter-intestinal anastomosis of the «side to side» type. In the presence of intra-abdominal complications, «on demand» relaparotomy was performed, the second was 24 patients who, during the first laparotomy, underwent obstructive resection of the small intestine with suturing of the ends of the intestine and immersion in the abdominal cavity, after elimination of peritonitis, an inter-intestinal anastomosis was formed in a lateral manner in the form of «side to side» side.

**Results.** It was found that there were less deaths in the prospective group than in the retrospective group, by 49% ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Multistage surgical tactics are the method of choice for small bowel necrosis, which can significantly reduce the level of interintestinal anastomosis insolvency and postoperative mortality.

**Keywords:** mesenteric ischemia, small intestine necrosis, inter-intestinal anastomosis, peritonitis, relaparotomy.

с острой мезентериальной ишемией при некрозе кишечника.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное и ретроспективное исследование результатов лечения пациентов, оперированных по поводу острой мезентериальной ишемии на клинических базах ГБУЗ КО «НГКБ № 29» и ГБУЗ КО «НГКБ № 1» (г. Новокузнецк) в период с 2011 по 2018 г.

Все пациенты были разделены на две группы. В группу сравнения (ретроспективную) включены 89 пациентов, которым выполняли резекцию тонкой кишки с первичным наложением анастомоза по поводу острой мезентериальной ишемии с некрозом тонкой кишки. Основная группа (проспективная) была сформирована из 24 пациентов, которым выполнялась резекция тонкой кишки без наложения первичного анастомоза.

Критериями включения пациентов в исследование являлись: доказанная острая мезентериальная ишемия в стадии инфаркта и перитонита.

Критериями исключения стали: терминальное состояние, сопутствующие патологии в стадии декомпенсации, травматическое поражение мезентериальных сосудов.

В исследовании было проведено сравнение групп по следующим параметрам: гендерные и возрастные характеристики, оценка тяжести по шкале ASA, время от начала заболевания, распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания, объема пораженного участка кишки, Мангеймского индекса перитонита (МИП). Оценка результатов в группах проводилась по количеству послеоперационных осложнений, длительности пребывания пациента в реанимационном отделении, продолжительности стационарного лечения и летальности.

Статистическую обработку проводили с помощью специализированных пакетов прикладных лицензи-

онных программ – SPSS 19.0. Описательная статистика представлена в виде абсолютных чисел и процентных значений для категориальных переменных, а среднее и стандартное отклонение для числовых переменных. Для сравнения двух числовых переменных с неправильным распределением использовался критерий Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков использовался критерий  $\chi^2$  критерий Пирсона. Для определения достоверности различий в сравниваемых группах пациентов проводили расчет уровня значимости ( $p$ ), достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования.** Больные были распределены в зависимости от возраста и пола (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов основной группы с группой сравнения по полу и возрасту**

| Возраст (лет)   | Сравнения |      |         |      | Основная |      |         |      |
|-----------------|-----------|------|---------|------|----------|------|---------|------|
|                 | мужчины   |      | женщины |      | мужчины  |      | женщины |      |
|                 | абс.      | %    | абс.    | %    | абс.     | %    | абс.    | %    |
| 31-40           | 0         | 0    | 1       | 2,0  | 0        | 0    | 1       | 7,7  |
| 41-50           | 1         | 2,6  | 3       | 6,0  | 1        | 9,0  | 1       | 7,7  |
| 51-60           | 6         | 15,8 | 5       | 10,0 | 2        | 18,2 | 3       | 23,0 |
| 61-70           | 8         | 21,1 | 10      | 19,0 | 2        | 18,2 | 2       | 15,4 |
| 71-80           | 15        | 39,4 | 26      | 51,0 | 3        | 27,3 | 5       | 38,5 |
| Старше 81       | 8         | 21,1 | 6       | 12,0 | 3        | 27,3 | 1       | 7,7  |
| Всего           | 38        | 100  | 51      | 100  | 11       | 100  | 13      | 100  |
| Итого пациентов | 89        |      |         |      | 24       |      |         |      |

Как в группе сравнения, так и в основной группе, незначительно преобладали лица женского пола 51 (57,4%) и 13 (54,8%) соответственно. Возраст пациентов, составил от 31 и старше 85 года, средний возраст –  $74,7 \pm 12,3$  года. В возрастной структуре пациентов обеих групп преобладали лица старше 71 года, которые составили в группе сравнения 55 человек (62%), в основной группе – 12 человек (50%) При



статистической обработке представленных данных не было выявлено статистически значимых различий в сравниваемых группах исследований ( $p = 0,64$ ). Большинство пациентов с острой мезентериальной ишемией в группе сравнения обращались за медицинской помощью в стационары на поздних стадиях заболевания. Более половины 65 (73,0%) пациентов обратились в стационары спустя 1-3 суток от начала заболевания. Распределение пациентов в зависимости от стадии заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Распределение пациентов в группах в зависимости от стадии острой мезентериальной ишемии**

| Стадия заболевания | Группа сравнения |      | Основная группа |      | Критерий $\chi^2$ | p     |
|--------------------|------------------|------|-----------------|------|-------------------|-------|
|                    | абс.             | %    | абс.            | %    |                   |       |
| Ишемия             | 0                | 0    | 0               | 0    | 0                 | 0     |
| Инфаркт            | 54               | 60,7 | 10              | 41,6 | 0,39              | 0,531 |
| Перитонит          | 35               | 39,3 | 14              | 58,4 | 5,85              | 0,051 |
| Всего              | 89               | 100  | 24              | 100  |                   |       |

Примечание: различия статистически значимы при  $p < 0,05$ .

В группе сравнения пациентов в стадии ишемии не было, некроз кишки на стадии инфаркта имел место у 54 (60,7%) больных, на стадии перитонита – у 35 человек (39,3%).

Учитывая то обстоятельство, что большинство пациентов были людьми старшего возраста, и имело место их позднее обращение за медицинской помощью в стационар, нами проведено определение степени операционного риска по классификации ASA. Пациентов со шкалами ASA I E, II E и III E – не выявлено, ASA IV E – 5, ASA V E – 84. Таким образом, все пациенты страдали тяжелыми системными заболеваниями. Проведена оценка вероятности летального исхода больных по шкале Charlson. По итогам оценки индекса коморбидности Charlson, 86 (96,6%) пациентов имели вероятность летального исхода 85%, у 3 (3,4%) больных вероятность летального исхода составляла 52%.

Основной областью поражения являлся II сегмент ВБА у 57 (64,0%) пациентов и верхняя брыжеечная вена (ВБВ) у 10 (11,2%) больных. Также поражался III сегмент ВБА в 20 (22,5%) случаев, и III сегменты ВБВ 2 (2,3%). Пораженных брыжеечных сосудов эмболом не выявлено. У 40 пациентов был выявлен некроз тонкой кишки в пределах 150 см, выполнена резекция кишки с наложением илео-илеоанастомоза «бок-в-бок»; у 49 больных – сегментарный некроз тонкой кишки до 70 см с наложением илео-илеоанастомоза «бок-в-бок». Кроме того, была проведена оценка пациентов по МИП. Установлено, что у 83 пациентов МИП соответствовал III степени тяжести, они имели вероятность летального исхода 100%, у 6 пациентов МИП соответствовал II степени тяжести, риск летального исхода у них был равен 29%. Длительность оперативного вмешательства у 13 (18%) пациентов была менее 90 мин., у 76 (82%) больных – свыше 90 мин. У 75 пациентов в послеоперационном периоде определялись

признаки несостоятельности анастомоза, клиника перитонита, прогрессирующего инфаркта кишки с появлением кишечного содержимого по дренажам, была выполнена релапаротомия «по требованию». Основное время несостоятельности межкишечного анастомоза пришлось на период от одних до пяти суток.

Сроки выполнения релапаротомий варьировали от 48 ч до 11 суток. В 75 случаях выполнено от 2 до 4 релапаротомий «по требованию». Из 75 пациентов с признаками несостоятельности анастомоза в послеоперационном периоде у 35 больных в ходе первой релапаротомии «по требованию» был выявлен продолжающийся тромбоз и перитонит. Этим пациентам произведена ререзекция кишки без наложения анастомоза, оба конца кишки заглушались, погружались в брюшную полость, проводилась ее санация и накладывалась лапаростома. Наложение анастомоза не выполнено в связи с наступлением смерти у 12 пациентов на 2-е сутки с момента повторной операции, у 23 больных – на 3-и сутки по причине продолжающегося перитонита и развития полиорганной недостаточности. У 40 пациентов при релапаротомии «по требованию» обнаружена несостоятельность межкишечного анастомоза. Этим больным была выполнена ререзекция кишки без наложения анастомоза, оба конца кишки заглушались, погружались в брюшную полость, проводилась ее санация и накладывалась лапаростома. Через 24 ч всем 40 пациентам накладывался межкишечный анастомоз, у 33 пациентов межкишечный анастомоз накладывался на 4-е сутки, у 4 – на 6-е и 7-е сутки, у 3 больных – на 11-е сутки. У 8 пациентов появилась повторная клиника несостоятельности анастомоза, выполнена вторая релапаротомия с резекцией межкишечного анастомоза, наложение анастомоза не выполнялось в связи с наступлением летального исхода по причине развития полиорганной недостаточности. У оставшихся 32 пациентов после обструктивной резекции некротически измененного участка кишки с первичным наложением межкишечного анастомоза повторных операций не проводилось по причине отсутствия несостоятельности, продолжающегося ретромбоза и перитонита. Из 32 пациентов 5 человек погибли: 2 – от острой сердечно-сосудистой недостаточности, 2 – от пневмонии и в одном случае от тромбоза эмболии легочной артерии. Остальные 27 человек были благополучно выписаны. В итоге в группе сравнения умерло 62 (69,6%) пациента. Время пребывания пациентов в отделении реанимации составило в среднем ( $5,2 \pm 2,2$ ) суток, в стационаре – ( $20,4 \pm 3,2$ ) суток.

В основной группе 24 пациента обратились в стационары в срок от 24 до 48 ч от начала заболевания. В стадии ишемии пациентов не было, некроз кишечника на стадии инфаркта наблюдался у 10 (41,6%) больных, на стадии перитонита – у 14 человек (58,4%).

Пациентов со шкалами ASA I E, II E и III E не было, ASA IV E – 10, ASA V E – 14. Все пациенты страдали тяжелыми системными заболеваниями. Вероятность



летального исхода по шкале Charlson: 2 пациентов (8,4%) имели вероятность летального исхода 52%, у остальных 22 (91,6%) больных вероятность летального исхода составляла 85%. У 10 пациентов основной группы обнаружено поражение некрозом тонкой кишки до 150 см, сделана обструктивная резекция измененного участка. У 14 пациентов при сегментарном некрозе (до 70 см) тонкой кишки была выполнена сегментарная обструктивная резекция. В проксимальном и дистальных направлениях длина отступа от видимой зоны некроза составляла 5-10 см. Оклюзионное поражение II сегмента ВБА имело место у 13 (54,2%) пациентов, ВБВ – у 2 (8,3%). III сегмент ВБА пострадал у 8 (33,3%), ВБВ – у 1 (4,2%) пациентов. Поражений нижней брыжеечной артерии и брыжеечной вены не выявлено. Оценка МИП показала, что 22 (91,6%) пациента имели 100%-ю вероятность летального исхода, и только у 2 (8,4%) больных вероятность такого исхода была равна 29%. У 17 (71,0%) пациентов продолжительность операции не превышала 90 минут, у 7 (29,0%) больных хирургическое вмешательство длилось более 90 минут.

В основной группе летальный исход был зафиксирован у 5 (21,0%) человек: 2 (8,2%) умерли от полиорганной недостаточности, 1 (4,1%) – от острой сердечно-сосудистой недостаточности, 2 (8,2%) пациентов погибли от пневмонии. Время нахождения пациентов в отделении реанимации в среднем составило  $(7,2 \pm 3,2)$  суток, длительность пребывания в стационаре –  $(10,5 \pm 5,4)$  суток.

**Обсуждение.** Нами было рассмотрено три протокола по лечению острой мезентериальной ишемии. Согласно протоколу «American Gastroenterological Association Medical Position Statement 2000», пациентам с признаками перитонита, вызванного некротически измененной кишкой при острой мезентериальной ишемии, показана лапаротомия с резекций кишки или без таковой, с непрерывным введением папаверина в верхнюю брыжеечную артерию. Согласно протоколу М. Bala et al. (2017), при наличии признаков перитонита необходима лапаротомия с резекцией кишки [12]. Лапаротомия «второго взгляда» может помочь избежать резекции кишечника, который окажется жизнеспособным [10]. Третий проект – это клинические рекомендации острых сосудистых болезней кишечника у взрослых, который обсуждался Общероссийским хирургическим форумом в Москве 6 апреля 2018 г. Рекомендовали всем пациентам с острой мезентериальной ишемией, после резекции кишки выполнять повторную лапаротомию для оценки жизнеспособности кишечника и наложения анастомоза, которая должна быть выполнена в течение 24 часов после первого вмешательства. Представленные алгоритмы носят исключительно рекомендательный характер, и лечащий врач имеет право сам принимать решение о возможном варианте окончания оперативного вмешательства. При том отдельные положения протоколов не нашли достаточного обоснования в из-

вестной литературе. В нашем исследовании, средний возраст пациентов составил  $(74,7 \pm 12,3)$  года в группе сравнения, в основной группе –  $(72,8 \pm 13,3)$  года. В нашем исследовании группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов. Так, в группе сравнения насчитывалась 51 женщина (57%), в основной группе – 13 (54,8%). Мужчин было 38 (42,6%) и 11 (45,2%) соответственно. Возраст участников исследования варьировался от 31 до 85 лет. Полученные результаты незначительно отличаются от данных литературных источников. Так, Etem Alhan проводил исследование с участием 107 пациентов, среди которых было 68 мужчин (63,6%) и 39 женщин (36,4%) в возрасте от 39 до 92 лет [7]. В исследованиях S. Salim, Ekber и J. Elf, среди 102 пациентов с диагностированной острой мезентериальной ишемией были 61 мужчина (59,8%) и 41 женщина (40,2%). Средний возраст пациентов составил 58 лет [17]. В исследовании С. А. Прозорова и соавт. (2012) было пролечено 23 больных по поводу острой мезентериальной ишемии. Преобладали мужчины – 15 (65,2%) в возрасте от 46 до 85 лет. Женщин насчитывалось 8 (34,8%), возраст от 47 до 80 лет [11]. По данным исследования М. Б. Андреевой и С. Б. Базлова (2013), среди пролеченных пациентов преобладали женщины – 76 (64,4%). Возраст больных находился в диапазоне от 62 до 87 лет, в среднем – 74,4 года [1]. Согласно исследования К. Liu и соавт. (2015), среди шести пациентов в возрасте от 20 до 59 лет трое были мужчинами, а трое – женщинами, средний возраст –  $(41,0 \pm 14,4)$  года [15].

При проведении сравнения между полученными данными в ходе нашего исследования и сведениями, взятыми из литературных источников, было установлено, что острой мезентериальной ишемией были больше поражены лица женского пола [3]. В нашем исследовании 113 пациентов имели сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца – 75 человек (66,5%), нарушение сердечного ритма – 85 (75,6%), гипертоническая болезнь – 113 (100%), перенесенный инфаркт миокарда – 59 (52,4%). Согласно исследованию, выполненному С. В. Доброквашиним и соавт. (2014), все больные с острой мезентериальной ишемией имели сопутствующие заболевания: различные формы нарушения сердечного ритма, гипертоническую болезнь, ранее перенесенный острый инфаркт миокарда [6]. По данным исследования М. Б. Андреевой (2013), все больные с острой мезентериальной ишемией имели тяжелую кардиальную патологию.

Различные нарушения ритма встречались в 91 случае (77,1%) [1]. По данным литературы, у пациентов с нарушением мезентериального кровообращения нередко встречаются сопутствующие заболевания, такие как гипертоническая болезнь, ИБС, мультифокальный атеросклероз, сахарный диабет, последствия острых нарушений мозгового кровообращения, энцефалопатия, анемия разной степени тяжести [7]. Таким образом, исходя из представленной выше информации, наблюдается тесная взаимосвязь острого нарушения

мезентериального кровообращения с патологией сердечно-сосудистой системы. В нашем исследовании длительность заболевания у пациентов обеих групп с острым нарушением мезентериального кровообращения до поступления в стационар составила от 8 ч до 3 суток. Более половины (65 (72,9%)) пациентов группы сравнения и 12 пациентов (50,0%) основной группы обратились в стационары спустя 1-3 суток от начала заболевания. По продолжительности времени от начала заболевания до момента поступления пациентов в стационар не наблюдалось статистически значимых различий между группой сравнения и основной группой.

Если полученные сведения о сроках госпитализации больных из нашего исследования сравнить с таковыми в литературных источниках, то отчетливо видно, что разницы между ними нет. Так, по данным М. Б. Андреевой и С. Б. Базлова, давность заболевания острой мезентериальной ишемией у пролеченных ими лиц варьировалась в диапазоне от 10 ч до 5 суток. Все пациенты поступали в хирургическое отделение с клиникой перитонита и были прооперированы [1]. Подобная информация отражена и в работе С. А. Прозорова, где показано, что большинство больных поступали в стационар в сроки, превышающие 1 сутки и более после появления первых симптомов заболевания, как правило, с явлениями перитонита [11]. В нашей работе всем больным обеих групп при поступлении проводилось стандартное клиничко-лабораторное и инструментальное исследование. В ряде случаев выполнялась диагностическая лапароскопия. Наше дооперационное обследование пациентов в обеих группах не отличалось от такового, описанного в литературных источниках. Так, в работе С. А. Прозорова предоперационные обследования включали в себя общеклинические, рентгенологические, эндоскопические, морфологические и ультразвуковые методы исследования [11].

В ходе клинического обследования у ряда пациентов были выявлены признаки перитонита, окончательные причины которого установлены при интраоперационной ревизии. Все больные поступали в тяжелом состоянии. Тяжесть состояния была обусловлена основным заболеванием, возрастом пациентов (старше 60 лет), поздней госпитализацией, наличием сопутствующих патологий. Поэтому состояние пациентов на момент операции было тяжелым и требовало немедленного оперативного вмешательства. С целью объективизации тяжести состояния пациентов, нами была использована шкала индекса коморбидности Charlson. Выживаемость больных в группе сравнения в течение 10 лет составила у 3 пациентов – 53% и у 86 пациентов – 21%; в основной группе у 2 пациентов – 53% и у 22 пациентов – 21%. По итогам оценки коморбидности по Charlson группы сравнения 86 (97,5%) пациентов имели вероятность летального исхода 85%, оставшиеся 3 пациента (2,5%) имели вероятность летального исхода 52%.

Два пациента основной группы (4,8%) имели вероятность летального исхода 52%. Вероятность летального исхода у остальных 22 (95,2%) больных составила 85%. Таким образом, 86 пациентов группы сравнения и 22 пациентов основной группы имели вероятность летального исхода 85%. При интраоперационной ревизии высчитывался Мангеймский индекс перитонита. В нашем случае, при использовании МИП, в группе сравнения 83 пациента имели вероятность летального исхода 100% (III степень тяжести, индекс МИП более 30 баллов), 6 пациентов – 29% (II степень тяжести, индекс МИП от 20 до 30 баллов). В основной группе 22 (95,2%) пациента имели вероятность летального исхода 100% (III степень тяжести, индекс МИП более 30 баллов) и только 2 пациента (4,8%) – 29% (II степень тяжести, индекс МИП – от 20 до 30 баллов). Полученные результаты в обеих группах свидетельствуют о тяжелом, обширном поражении брюшины с прогнозируемой летальностью 85-100%. А. В. Кочетковым и М. С. Гудиловым (2015) было установлено, что при МИП более 13 баллов рекомендована этапная программируемая ревизия [8]. Подтверждение сказанному выше нашло свое отражение в исследовании других отечественных авторов, в котором сообщается, что значение индекса более 13 баллов служит показанием к этапной релапаротомии, а менее 10 баллов – к прекращению режима этапных санаций [17]. То есть все 113 пациентов нуждались в проведении этапной релапаротомии. В. И. Демченко утверждает, что достаточно одного диагноза острой мезентериальной ишемии, чтобы приступить к оперативному лечению [5]. Оперативное вмешательство при острой мезентериальной ишемии не однозначно. При остром нарушении мезентериального кровообращения в стадии инфаркта возможны: резекция кишки + операции на сосудах; сосудистые операции + резекция кишки [18].

Сосудистые операции показаны для восстановления кровотока в жизнеспособных отделах кишечника с целью уменьшения объема резекции кишки. При остром нарушении мезентериального кровообращения в стадии перитонита выполняют резекцию кишки с выведением энтеростомы, возможны также программные санационные релапаротомии и лапаростомия. Хирургическое лечение ограничивается резекцией кишки без оперативных вмешательств на сосудах [14]. Кроме оперативных вмешательств на мезентериальных сосудах, доказано положительное влияние вазодилататора (папаверина) в мезентериальные сосуды, как при окклюзивной, так и при неокклюзивной интестинальной ишемии [10].

Также имеются сведения об использовании системного и регионарного тромболитика. Однако для проведения регионарного тромболитика требуется выполнение диагностической ангиографии по стандартной методике Сельдингера [16]. Операции на сосудах ограничены определенными условиями: ранней диагностикой острого нарушения мезентериального

кровообращения, отсутствием явлений перитонита [15]. Согласно нашему исследованию, пациенты поступали в стационары на поздних стадиях заболевания, с клиникой перитонита, в тяжелом состоянии, когда ангиография, консервативные методы лечения и оперативные вмешательства на сосудах не могли быть применимы или были нецелесообразны. Оперативное вмешательство проводилось под эндотрахеальным наркозом. С целью постановки диагноза у 2 пациентов в группе сравнения и у 7 больных в основной группе выполнялась диагностическая лапароскопия с конверсией на лапаротомию.

Интраоперационно оценивалась причина нарушения мезентериального кровоснабжения, также определялся объем поражения кишечника. Оценка проводилась пальпаторно и визуально. Основным местом окклюзии в обеих группах стал II сегмент верхней брыжеечной артерии, что обусловлено анатомическим расположением сосуда. Более редкими причинами нарушения мезентериального кровообращения являлись неокклюзионные поражения. Объем поражения кишечника у пациентов обеих групп был различным. У 40 (45,0%) пациентов определялся некроз тонкой кишки, у них была проведена резекция кишки с наложением илео- илеоанастомоза «бок-в-бок». В 49 случаях (55,0%) наблюдался сегментарный некроз тонкой кишки с наложением илео-илеоанастомоза «бок-в-бок». В основной группе у 10 пациентов (42,0%) определялся некроз тонкой кишки до 150 см, сделана резекция некротически измененного участка. У 14 (58,0%) больных имел место сегментарный некроз тонкой кишки, выполнена сегментарная резекция. Данное отличие никак не повлияло на процесс и исход заболевания. Также отличительной особенностью между группами стали этапы лечения и границы отступа от видимой зоны некроза кишки. В ретроспективной группе использовалась одноэтапная тактика, под которой понималась резекция некротически измененного участка кишечника с первичным наложением межкишечного анастомоза «бок-в-бок». Зона отступа от видимого участка некроза составила в проксимальном направлении 40 см, в дистальном 20 см. Релапаротомия проводилась «по требованию», когда появлялись признаки несостоятельности анастомоза и продолжающегося перитонита. В единичных случаях выполнялась программная релапаротомия с наложением межкишечного анастомоза через 24 ч после первого оперативного вмешательства.

На фоне рекомендуемых способов лечения острой мезентериальной ишемии у 35 пациентов появились признаки несостоятельности анастомоза, клиника перитонита, прогрессирующего инфаркта кишки с появлением кишечного содержимого по дренажам. Больным была выполнена релапаротомия «по требованию» и программная релапаротомия через 24 ч. Из 75 пациентов группы сравнения с признаками несостоятельности анастомоза в послеоперационном периоде у 35 человек в ходе первой релапаротомии

«по требованию» был выявлен продолжающийся тромбоз и перитонит. Полученные осложнения соответствовали таковым, описанным в литературных источниках. В том случае, если неадекватно проведена оценка степени распространенности ишемии кишечника, некроз прогрессирует у каждого второго больного [18].

Избежать ошибки помогают опыт, настороженность хирурга и соблюдение следующего принципа: при малейших сомнениях необходимо производить резекцию кишечника в пределах здоровых тканей [10]. В основной группе у пациентов через 36-48 ч выполнялась релапаротомия «по программе». Выполнялось от 1 до 3 релапаротомий. В основной группе у 9 (37,5%) пациентов в послеоперационном периоде развились осложнения: у 4 (16,7%) пациента – продолжающийся некроз тонкой кишки, у 2 (8,3%) пациентов – нозокомиальная пневмония, у 1 (4,2%) – острая сердечно-сосудистая недостаточность, у 2 (8,3%) – полиорганная недостаточность. 5 пациентов с осложнениями умерли. В основной группе летальный исход был зафиксирован у 5 (21,0%) человек.

Полученные из литературных источников данные, применение в лечении пациентов с острой мезентериальной ишемией плановой релапаротомии позволили авторам снизить послеоперационную летальность с 90,0 до 61,3%, в том числе летальность после резекции кишечника – с 85,7 до 51,0% [5]. Снижение послеоперационной летальности можно объяснить сокращением времени операции, уменьшением операционной травмы, возможностью выявления (во время программированной релапаротомии) продолжающегося тромбоза. Плановая релапаротомия с оценкой жизнеспособности кишечника и созданием отсроченного анастомоза является эффективным элементом в комплексном лечении больных с острой мезентериальной ишемией [13]. После каждого оперативного вмешательства пациенты обеих групп находились в реанимационном отделении, где им проводились инфузионная, антикоагулянтная и антибактериальная терапия, парентеральное питание, установка перидурального блока. Обструктивная резекция кишечника с наложением межкишечного анастомоза в отсроченном порядке в основной группе позволила уменьшить несостоятельность межкишечного анастомоза с 80 до 16,6%, в 2 раза снизить вероятность развития распространенного перитонита (вовремя обнаружить продолжающийся ретромбоз). Осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы было в 1,5 раза больше у пациентов группы сравнения, чем в основной группе. Различия между группами статистически значимы ( $p = 0,05$ ). Частота осложнений со стороны дыхательной системы у пациентов сравниваемых групп была одинаковой.

#### **Выводы:**

1. Формирование межкишечного анастомоза в ходе первичной операции у пациентов с острой мезентериальной ишемией при некрозе кишечника со-

проводяется несостоятельностью межкишечного анастомоза в 84% случаев.

2. Применение в лечении пациентов с острой мезентериальной ишемией при некрозе кишечника многоэтапной хирургической тактики позволило снизить уровень несостоятельности межкишечного анастомоза с 84 до 20,8% (различия статистически значимы:  $Z = 7,19$ ;  $p < 0,001$ ) и послеоперационную летальность с 70% до 21% (различия также статистически значимы:  $Z = 8,78$ ;  $p < 0,001$ ).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева М. Б., Базлов С. Б. Острые портomesентериальные венозные тромбозы // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. Т. 4, № 139. С. 13-15.
2. Аутлев К. М., Дмитриев А. В., Кручинин Е. В., Ефанов А. В., Зайцев Е. Ю., Жабелов Р. О., Дорохина О. И. Современные подходы к диагностике и лечению лейомиом желудка. Описание собственного клинического случая // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 1 (89). С. 61-63.
3. Бархатова Н. А., Бархатов И. В. Клиническое значение синдрома абдоминальной ишемии // Пермский медицинский журнал. 2013. Т. 30, № 5. С. 34-39.
4. Бояринцев М. И., Коваленко И. Б., Капранов М. С. Клинический случай эндоваскулярного лечения острого мезентериального тромбоза // Диагностическая и интервенционная радиология. 2016. Т. 10, № 2. С. 68-74.
5. Демченко В. И., Кукош М. В., Колесников Д. Л. Плановая релапаротомия в лечении пациентов с мезентериальным тромбозом // Новости хирургии. 2014. Т. 22, № 3. С. 332-336.
6. Доброквашин С. В., Волков Д. Е., Измайлов А. Г. Релапаротомии в лечении больных с острым нарушением мезентериального кровообращения // Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7, № 2. С. 62-64.
7. Коровин А. Я. и др. Лечение больных с острой артериальной мезентериальной ишемией // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. Т. 7, № 142. С. 23-25.
8. Кочетков А. В., Гудиллов М. С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости // Новости хирургии. 2015. Т. 23, № 1. С. 105-111.
9. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Зыков Д. В., Лопатин А. А. Влияние бариатрических операций на показатели плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ожирением и риска развития тромбозомболии легочной артерии // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17, № 1 (85). С. 13-16.

10. Накопия Г. Г. Принципы дренирования брюшной полости при перитоните. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения // Медицина и здравоохранение. 2016. № 2. С. 952-955.
11. Прозоров С. А., Гришин А. В. Эндоваскулярные методы лечения при остром нарушении мезентериального кровообращения // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2016. № 2. С. 37-42.
12. Bala M. [et al.] Acute mesenteric ischemia: Guidelines of the World Society of Emergency // World Journal of Emergency Surgery. 2017. № 8. С. 2-11.
13. Henes F. O. CT-angiography in the setting of suspected acute mesenteric ischemia: prevalence of ischemic and alternative diagnoses // Abdom Radiol. 2017. № 42. P. 1152-1161.
14. Kärkkäinen J. M. Acute mesenteric ischemia in elderly patients // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2017. № 9 (10). P. 985-988.
15. Liu K. Transcatheter thrombolysis combined with damage control surgery for treatment of acute mesenteric venous thrombosis associated with bowel necrosis: a retrospective study // World Journal of Emergency Surgery. 2015. № 10. P. 50-61.
16. Ramoncito A. Kalra M. Results of Open and Endovascular. Revascularization for Acute Mesenteric Ischemia // Mesenteric Vascular Disease: Current Therapy. New York: Springer-Verlag, 2015. P. 265-276.
17. Salim S. [et al.] Improved Prognosis and Low Failure Rate with Anticoagulation as First- Line Therapy in Mesenteric Venous Thrombosis // World J Surg. 2018. № 42. P. 3803-3811.
18. Savlania A. Acute mesenteric ischemia: current multidisciplinary approach // Journal of Cardiovascular Surgery. 2017. № 2 (58). P. 339-350.

#### Контактная информация

Лилия Юрьевна Каташева, тел.: +7-923-031-66-84,  
e-mail: lylia\_kem@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Каташева Лилия Юрьевна, аспирант кафедры хирургии, урологии и эндоскопии НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк.

Баранов Андрей Игоревич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой хирургии, урологии и эндоскопии НГИУВ филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк.

Ярошук Сергей Александрович, к. м. н., врач-хирург, ГБУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница 29», г. Новокузнецк.



Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Сметанин Е. И., Ахундова Ш. А., Козлов М. В., Туголуков А. А., Вяткина М. С., Страдчук А. А., Дорохина О. И., Янин Е. Л., Алиев Ф. Ш., Алимов И. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## ДЕТОРОДНАЯ ФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ СО СВЕРХОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

**Цель.** Изучить эффекты восстановления репродуктивного здоровья после бариатрических операций у лиц, страдающих морбидным ожирением.

**Материалы и методы.** В работе рассматриваются эффекты по восстановлению репродуктивной функции после хирургического лечения морбидного ожирения. Для проведения исследования пациенты были разделены по группам: 1 группу составили пациенты с ИМТ 45-54,9 кг/м<sup>2</sup> и 2 группу – пациенты с ИМТ 55-65 кг/м<sup>2</sup>. Исследовали анализы крови на половые гормоны, где исследовалась состоянием репродуктивной системы. Анализировались данные клинических исследований на предоперационном и послеоперационных этапах.

**Результаты.** У 92% больных пациенток после бариатрических операций отмечена нормализация оварияльно-менструального цикла. Длительность менструального кровотечения пришло в норму у 91% пациенток, и меноррагии прекратились у 79% женщин, что коррелируется с содержанием половых гормонов в крови. Так содержание эстрадиола имело устойчивое снижение показателя гормона до  $462 \pm 128,4$  пкмоль/л ( $p < 0,01$ ), а концентрация тестостерона уменьшилась до  $0,89 \pm 0,71$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ); содержание прогестерона после бариатрических операций повышается до  $43 \pm 8,3$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ). У мужчин через год после бариатрических операций концентрация половых гормонов тоже пришло в норму, а именно отмечено увеличение концентрации тестостерона с  $1,53 \pm 0,92$  до  $5,34 \pm 1,91$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ).

**Заключение.** Итак, доказана эффективность бариатрических операций в терапии репродуктивных нарушений, которые возникают в результате морбидного ожирения.

**Ключевые слова:** бариатрическая хирургия, морбидное ожирение, репродуктивное здоровье, детородная функция.

**Актуальность.** В современном обществе ожирение является серьезной патологией и признана ВОЗ «неинфекционной эпидемией 21 века». Так морбидное ожирение приводит к патологии практически всех систем и органов организма. Увеличенная масса жировой ткани в организме в эндокринном плане рассматривается как «эндокринный орган» с хорошо развитой капиллярной сетью и продуцирующей гормоны. В избыточной жировой ткани происходят процессы преобразования веществ, что вызывает изменения гормонального фона и нарушается эндокринная регуляция. У женщин морбидное ожирение нарушает оварияльно-менструальный цикл и снижается детородную функцию [1, 4]. Недостаток прогестерона изменяет течение лютеиновой фазы, что приводит к невозможности наступления беременности [6]. В мужском организме избыточная жировая ткань при сверхожирении усиливает трансформацию тестостерона в эстроген. А снижение концентрации тестостерона сказывается на сперматогенезе и физическом развитии пациента [5]. Так у подростков с морбидным ожирением нередко возникает гинекомастия, гипогонадизм вторичный и патология предстательной железы. Увеличение толщины подкожной клетчатки в мошонке приводит к повышению температуры в яичках и нарушению процесса сперматогенеза. Так же известно, что жировая ткань вырабатывает лептин и ФНО- $\alpha$ , которые

негативно влияют на мужскую половую функцию. Для восстановления детородной функции как мужчин, так и женщин с морбидным ожирением целесообразно снижение массы тела, что максимально можно добиться с применением бариатрических операций. Применяемые в современное время бариатрические операции в отличие от консервативных методик снижения веса имеют ряд преимуществ, такие как: стойкий результат, необратимость снижения веса, высокая эффективность [2]. Доказано, что после бариатрических операций удается максимально избавиться от избыточного веса пациентов, в результате чего компенсируется сахарный диабет 2 типа, нормализуются показатели артериальной гипертензии, нормализуется агрегация тромбоцитов и липидограмма, а также изменяется концентрация гормонов крови. Результат бариатрических операций держится длительное время, что обусловлено реконструктивными изменениями на органах желудочно-кишечного тракта. Данные реконструктивные изменения не позволяют больному усваивать избыточные количества потребляемых питательных веществ.

**Цель.** Изучить эффекты восстановления репродуктивного здоровья после бариатрических операций у лиц страдающих морбидным ожирением.

**Материалы и методы.** В настоящем исследовании принимали участие 270 пациентов, страдающих мор-



Kruchinin E. V., Autlev K. M., Smetanin E. I., Akhundova Sh. A., Kozlov M. V., Tugolukov A. A., Vyatkina M. S., Stradchuk A. A., Dorokhina O. I., Yanin E. L., Aliev F. Sh., Alimov I. A.

## REPRODUCTIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH EXCESSIVE OBESITY AFTER BARIATRIC SURGERY

**Aim.** To study the effects of restoring reproductive health after bariatric surgery in individuals with morbid obesity.

**Materials and methods.** The paper discusses the effects of restoring reproductive function after surgical treatment of morbid obesity. For the study, patients were divided into groups: group 1 consisted of patients with BMI of 45-54.9 kg/m<sup>2</sup> and group 2 – patients with BMI of 55-65 kg/m<sup>2</sup>. Blood tests for sex hormones were studied, the state of reproductive system was investigated. The data of clinical studies at the preoperative and postoperative stages were analyzed.

**Result.** In 92% of patients, after bariatric surgery, normalization of ovarian-menstrual cycle was noted. Duration of menstrual bleeding returned to normal in 91% of patients, and menorrhagia stopped in 79% of women, which correlates with the content of sex hormones in the blood. So the estradiol content had a steady decrease in the hormone index to 462 ± 128.4 pmol/L ( $p < 0.01$ ), and the testosterone concentration decreased to 0.89 ± 0.71 nmol/L ( $p < 0.01$ ); the progesterone content after bariatric surgery rises to 43 ± 8.3 nmol/l ( $p < 0.01$ ). In men, a year after bariatric surgery, the concentration of sex hormones also returned to normal, namely, an increase in testosterone concentration from 1.53 ± 0.92 to 5.34 ± 1.91 nmol/L ( $p < 0.01$ ) was noted.

**Conclusion.** So, the effectiveness of bariatric surgery in the treatment of reproductive disorders that arise as a result of morbid obesity has been proven.

**Keyword:** bariatric surgery, morbid obesity, reproductive health, reproductive function.

бидным ожирением, которым выполнены бариатрические операции. В группе исследования 181 пациентка (67%) и 89 пациентов (33%). Пациенты разделены на две подгруппы: 1 подгруппа – пациенты с ИМТ от 45 до 54,9 кг/м<sup>2</sup> и 2 подгруппа – пациенты с ИМТ от 55 до 65 кг/м<sup>2</sup>. В 1 подгруппе выполнены следующие виды бариатрических операций: билиопанкреатическое шунтирование (БПШ) была выполнена 62 больным; операция лапароскопического регулируемого бандажирования желудка (ЛРБЖ) выполнена 68 больным; и операция продольная резекция желудка (ПРЖ) выполнена 36 больным. Контроль диспансерный за больными производился в течение пяти лет после бариатрических операций.

Во второй подгруппе выполнены следующие бариатрические операции: БПШ была выполнена 38 больным; ЛРБЖ выполнена 32 больным; и ПРЖ выполнена 34 больным. Контроль диспансерный за больными производился в течение пяти лет после бариатрических операций.

Возраст пациенток, перенесших бариатрические операции составил от 18 до 58 лет и 7 из них находились в постменопаузе (3,9% от группы 181 пациентки). У 45 пациенток детородного возраста отмечены жалобы на нарушение овариально-менструального цикла. Мужчин с морбидным ожирением в группе исследования было 89 человек в возрасте от 18 до 60 лет. Для оценки детородной функции изучались концентрации следующих гормонов: эстрогена, тестостерона, прогестерона. Полученные данные сравнивали с первоначальными значениями.

Для определения концентрации эстрадиола и прогестерона использовался метод электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA). При помощи автоматических анализаторов. Диапазон измерения для прогестерона – 0,095-191,0 нмоль/л, а для эстради-

ола – 18,4-15781 пмоль/л. Определение концентрации гормона тестостерона производилось при помощи тест-системы «Elecsys Тестостерон II», основанной на конкурентном анализе с моноклональными антителами. Тест-система способна вычислить концентрацию тестостерона в каждом образце (по выбору в нг/мл, нг/дл или нмоль/л). Диапазон измерения 0,087-52,0 нмоль/л. Сроки обработки крови и доставки ее в лабораторию соответствуют ГОСТ Р 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований».

Для статистической обработки исследовательских результатов применялись статистические прикладные программы, а также программы Microsoft Excel. Оценка количественных показателей с ассиметричным распределением производилась при помощи медианы и перцентиля. Для параметрических показателей, нормально распределенных – применяли среднее арифметическое и среднее квадратичное отклонение. Методом Спирмена с вычислением коэффициента корреляции ( $r$ ) и уровня достоверности ( $p$ ) пользовались при описании статистической взаимосвязи количественных или качественных признаков. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Мана-Уитни. Критерий Вилкоксона применялся для сравнения двух зависимых групп по количественному или качественному признаку с уровнем статистической значимости ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

**Результаты.** Гормоны (эстроген, тестостерон, прогестерон), исследуемые у пациентов с морбидным ожирением, контролируют работу репродуктивной системы. Эстрадиол – основной женский половой гормон, который контролирует множество процессов женского организма во время беременности и вне беременности. Прогестерон – гормон, который отвечает за инициацию развития ткани эндометрия и способ-

стает фиксации в нем оплодотворенной яйцеклетки (при развитии беременности), и вне возникновения беременности регулирует овариально-менструальный цикл. Доказано, что в незначительных концентрациях тестостерон присутствует в женском организме, но его повышение выше минимальной нормы указывает на развитие патологического процесса [3].

Нарушения овариально-менструального цикла, наблюдаемые у наших больных разделены на 3 группы. Первая группа нарушений – пациентки, у которых удлиненный более 35 дней овариально-менструальный цикл (39 пациенток – 87% от группы). Вторая группа нарушений – женщины с удлиненным временем (длительности более 6 дней) менструального кровотечения (34 пациентки – 76% от группы). Третья группа нарушений – женщины с меноррагиями (14 пациенток – 31% от группы).

В результате бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением выявлены клинические признаки улучшения в репродуктивной системе: у 92% (36 пациенток) отмечена нормализация длительности цикла. У 91% пациенток (31) отмечена нормализация длительности менструального кровотечения. У 79% (11 пациенток) исчезли меноррагии. Оперативное лечение морбидного ожирения привело к нормализации концентрации половых гормонов. Так, эстрадиол через 1 год после операции снизился до  $462 \pm 128,4$  пкмоль/л ( $p < 0,01$ ), тестостерон снизился до  $0,89 \pm 0,71$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ); прогестерон повысился до  $43 \pm 8,3$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ).

При изучении клинических и лабораторных данных у 89 мужчин с морбидным ожирением до бариатрического вмешательства отмечено нарушение фона половых гормонов в виде гипотестостеронемии до  $5,34 \pm 1,91$  нмоль/л, гипопрогестеронемии  $0,12 \pm 0,09$  нмоль/л и гиперэстрогенемии  $278 \pm 53,8$  Пкмоль/л.

При контрольном исследовании концентрации половых гормонов у мужчин через 1 год после бариатрической операции отмечена нормализация концентрации половых гормонов. Тестостерон повышается в крови пациентов с  $1,53 \pm 0,92$  нмоль/л до  $5,34 \pm 1,91$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ), увеличивается концентрация прогестерона с  $0,12 \pm 0,09$  нмоль/л до  $2,31 \pm 0,83$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ). Эстрадиол, который является продуктом ароматизации тестостерона и женский половой гормон в результате снижения массы тела значительно снижается. До оперативного лечения эстрадиол у мужчин составлял  $278 \pm 53,8$  Пкмоль/л, но после бариатрической операции через 1 год содержание гормона снизилось до  $72,3 \pm 21,2$  Пкмоль/л ( $p < 0,01$ ).

**Обсуждение.** Ранее доказано улучшение качества жизни пациентов с морбидным ожирением в результате бариатрических операций, таких как операции билиопанкреатического шунтирования, лапароскопического регулируемого бандажирования желудка, лапароскопической продольной резекции желудка [10]. Бариатрические операции спустя 1 год и далее

приходят к нормализации показателей липидного, тромбоцитарного, гормонального фона и так же отмечается восстановление репродуктивной функции [7]. Снижение именно висцерального жира в организме пациентов приводит к восстановлению нормального гормонального фона, что доказывают лабораторные исследования крови пациентов, и как следствие восстановление детородной функции. О восстановлении репродуктивной функции кроме нормализации уровня половых гормонов, так же свидетельствует нормальная овариально-менструального цикла по времени цикла и длительности менструального кровотечения и устранению меноррагий.

Бариатрические операции положительно отразились на здоровье мужчин с морбидным ожирением. Так через 1 год после оперативного лечения отмечается нормализация концентрации половых гормонов у мужчин и соответственно отмечено улучшение репродуктивной функции. У мужчин значительная часть эстрогенов возникает при ароматизации тестостерона, и соответственно, синтез данных половых гормонов связаны друг с другом. Переизбыток женских половых гормонов у мужчины угнетает детородную функцию; происходит перераспределение жировой ткани в организме и возможно возникновение гинекомастии и заболеваний простаты.

Как было доказано, оперативное лечение (бариатрические операции) показывают высокую эффективность на нормализацию уровня половых гормонов у мужчин и женщин с морбидным ожирением.

**Заключение.** Итак, доказана эффективность бариатрических операций в терапии репродуктивных нарушений, которые возникают в результате морбидного ожирения. Снижение массы тела положительно сказалось на эндокринной регуляции детородной функции у пациентов разных полов, а так же снижается риск ассоциированных с ожирением заболеваний. Современная бариатрическая хирургия может решать проблемы бесплодия, связанные с морбидным ожирением и нарушенным гормональным фоном. При планировании беременности у пациентов с морбидным ожирением необходимо брать в расчет особенности организма и необходимость избавления от излишней массы тела.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Трошина Е. А., Ершова Е. В., Яшков Ю. И. Обмен глюкозы и продукция инкретинов у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования в модификации HESS-MARCEAU на ранних сроках послеоперационного наблюдения // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12, № 1. С. 29-39.
2. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Ахундова Ш. А. К., Хашимов Б. Б., Янин Е. Л., Мовчанюк А. А. Патогенетические аспекты морбидного ожирения (обзор литературы) // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18. № 4 (92). С. 194-197.
3. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Зыков Д. В., Лопатин А. А. Влияние бариатрических операций на показатели плазменного и тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов с ожирением

нием и риска развития тромбоза легочной артерии // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17, № 1 (85). С. 13-16.

4. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Медведева И. В., Ахундова Ш. А., Козлов М. В., Дорохина О. И., Матусов В. А., Жабелов Р. О., Гулей М. М. Бариатрические операции в лечении морбидного ожирения и метаболического синдрома (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. 2018. № 5 (160). С. 72-77.
5. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Янин Е. Л. Изменения овариально-менструального цикла у пациенток с морбидным ожирением в результате бариатрических операций // Анналы хирургии. 2015. № 3. С. 24-28.
6. Хациев Б. Б., Кузьминов А. Н., Яшков Ю. И., Узденов Н. А. Бариатрическая хирургия в России в 2011-2013 гг. // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12, № 1. С. 60-61.
7. Юдин В. А., Мельников А. А., Мельникова И. А. Хирургический подход к лечению морбидного ожирения // В сборнике: Современные аспекты хирургической эндокринологии Материалы XXV Российского симпозиума с участием терапевтов-эндокринологов, посвящаются 85-летию клиник Самарского государственного медицинского университета. Под общей редакцией И. В. Макарова, Т. А. Бритвина. 2015. С. 410-413.
8. Юдин В. А., Мельников А. А., Мельникова И. А., Осипов В. В., Усачев И. А., Иванов В. В. Комбинированные бариатрические операции при морбидном ожирении // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. 2015. Т. 10, № 2. С. 877-878.
9. Юдин В. А., Мельников А. А., Усачев И. А., Ершов Н. Г., Мельникова И. А., Усачева О. А. Ведение беременности у пациентки, перенесшей бариатрическую операцию // Лечение и профилактика. 2016. № 2 (18). С. 51-54.
10. Яшков Ю. И., Луцевич О. Э., Бордан Н. С., Ивлева О. В. Эффективность лапароскопической продольной резекции желудка у больных ожирением // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12, № 1. С. 20-28.
11. Kruchinin E. V., Autlev K. M., Smetanin E. I., Akhundova S. A. K., Stradchuk A. A. Research on reproductive function in patients with morbid obesity after bariatric surgeries // International Journal of Pharmaceutical Research. 2018. Т. 10, № 4. P. 665-668.

#### Контактная информация

Кручинин Евгений Викторович, тел.: +7-912-926-82-43, e-mail: drkru@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Кручинин Евгений Викторович, д. м. н., профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Аутлев Казбек Меджидович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сметанин Евгений Игоревич, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Ахундова Шушаханум Агасаф кызы, аспирант кафедры хирургических болезней ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Козлов Максим Владиславович, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Туголуков Алексей Александрович, аспирант кафедры педиатрии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Вяткина Маргарита Станиславовна, студент 4 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Страдчук Андрей Александрович, аспирант кафедры хирургических болезней ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Дорохина Ольга Игоревна, аспирант кафедры хирургических болезней ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Янин Евгений Леонидович, к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Алиев Фуад Шамильевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Алимов Игорь Александрович, к. м. н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Куратов И. А., Нагаева М. О., Кныш О. И., Рябова Е. И.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ СПОСОБА ВАКУУМНО-СТРУЙНОЙ ИРРИГАЦИИ КОРНЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ АПИКАЛЬНЫМ ПЕРИОДОНТИТОМ

**Цель.** Оценка клинико-экономической эффективности применения авторского способа вакуумно-струйной ирригации корневых каналов при лечении пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.

**Материалы и методы.** Клиническая часть исследования проводилась с формированием основной группы из 90 пациентов с диагнозом хронический апикальный периодонтит, у которых при лечении использовалась вакуумно-струйная ирригация, в группу сравнения вошли 90 пациентов, с диагнозом хронический апикальный периодонтит, у которых использовалась техника ирригации из эндодонтического шприца со звуковой активацией. В группах наблюдения было проведено обследование с использованием основных и дополнительных методов и определение ряда стоматологических индексов. Для оценки периапикальных тканей до и после эндодонтического лечения использовался периапикальный индекс PAI. Применялся тип клинико-экономического анализа «затраты – эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA).

**Результаты.** Показатель эффективности медицинской технологии (индекс PAI в контрольной точке 24 месяца в основной группе составил –  $1,99 \pm 0,03$ ; в контрольной группе  $2,88 \pm 0,6$ ). Коэффициент «затраты – эффективность» CER при лечении пациентов с применением способа вакуумно-струйной ирригации и активации составил 422,11 рубля на единицу показателя эффективности (индекса PAI), а при использовании способа звуковой активации ирригационного раствора – 583,33 рубля на единицу эффективности. В процентном соотношении разница в показателях CER составила 27,64%.

**Заключение.** Оценка клинико-экономической эффективности лечения хронического апикального периодонтита с применением авторского способа активации ирригационного раствора показала меньшую стоимость при большей эффективности и позволила признать способ вакуумно-струйной ирригации «строго предпочтительным».

**Ключевые слова:** лечение хронического апикального периодонтита, ирригация корневых каналов, клинико-экономическая эффективность.

**Актуальность.** Согласно данным обращаемости за неотложной стоматологической помощью в лечебные стоматологические учреждения, пациенты с острым и обострившимся хроническим периодонтитом составляют 75%. Установлено, что успех лечения при наличии очага деструкции достигается в 74-80% случаев [3, 4, 7]. В настоящее время не вызывает сомнения ведущая роль микробиоты в этиологии и патогенезе апикального периодонтита [2]. И всё большее внимание уделяется совершенствованию процессов ирригации корневых каналов, в процессе эндодонтического лечения, так как микроорганизмы, скрытые в анатомически сложных каналах, с помощью только механического очищения и антисептических средств, устранить практически невозможно [9]. Для ирригации корневых каналов наиболее часто применяется стандартная техника положительного давления [6, 10].

Данная методика не обеспечивает удовлетворительную обработку апикальной части канала и вызывает риск возникновения осложнений, связанных с выведением ирригационного раствора за пределы апекса. Применение ультразвуковых и звуковых устройств для активации ирригационного раствора существенно увеличивает эффективность ирригации.

Однако при работе с ультразвуковыми насадками необходимо учитывать возможность образования ступенек, перфорации и поломки инструмента в корневом канале. Кроме того, эффективность активации ирриганта снижается при контакте насадки активирующих устройств со стенкой корневого канала, так как снижается амплитуда движения [5]. В связи с перечисленными недостатками используемых методов активации ирригационного раствора, разработка новых, научно обоснованных способов санации системы корневых каналов является актуальной. Разработан новый способ вакуумно-струйной ирригации корневых каналов при котором в корневом канале создаётся отрицательное давление, и лекарственный раствор подаётся гидродинамически. Происходит одновременная вакуумная аспирация и подача новой порции раствора за счет разности давления (вакуума и атмосферного) [1]. Немаловажным аспектом в выборе метода лечения является и экономическая целесообразность.

**Цель.** Оценка клинико-экономической эффективности применения авторского способа вакуумно-струйной ирригации корневых каналов при лечении пациентов с хроническим апикальным периодонтитом.



Kuratov I. A., Nagaeva M. O., Knish O. I., Riabova E. I.

## CLINICAL AND ECONOMIC ASSESSMENT OF THE USE OF THE METHOD OF VACUUM-JET ROOT CANAL IRRIGATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC APICAL PERIODONTITIS

**Aim.** Our purpose is to assess the clinical and economic efficiency of the original method of vacuum-jet root canal irrigation applied for the treatment of patients with chronic apical periodontitis.

**Materials and methods.** The main group, formed for the clinical part of the research, consisted of 90 patients with chronic apical periodontitis who were treated with the use of vacuum-jet irrigation. The control group included 90 patients with chronic apical periodontitis who were submitted to an irrigation procedure with the use of an endodontic syringe with sonic activation. The study groups were examined with the help of main and additional methods, several dental indices were determined. The periapical index (PAI) was used to assess periradicular tissues before and after the endodontic treatment. The cost-effectiveness analysis (CEA) was used to assess clinical and economic efficiency.

**Results.** The efficiency of medical technology (PAI index) in the main group amounted to  $1.99 \pm 0.03$  at the control point after a 24-month follow-up; the index in the control group amounted to  $2.88 \pm 0.6$ . The cost-effectiveness ratio (CER) for the patients treated with the vacuum-jet irrigation and activation amounted to 422.11 roubles per efficiency unit (PAI index), and 583.33 roubles per efficiency unit when the rinsing liquid was activated by the sonic activation method. In percentage terms, the difference in CER totaled 27.64%.

**Conclusion.** As a result, the treatment of chronic apical periodontitis with the use of the original method of activation of rinsing liquid turned out to have lower cost while being more efficient which allow us to insistently recommend the method of vacuum-jet irrigation.

**Keywords:** treatment of chronic apical periodontitis, root canal irrigation, clinical and economic efficiency.

**Материалы и методы.** Клиническая часть исследования проведена на базе кафедры терапевтической и детской стоматологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (зав. каф. – к. м. н., доцент Нагаева М. О.), а также в стоматологической клинике ООО «АльянсМед», г. Тюмень. Протокол клинического исследования одобрен локальным этическим комитетом (выписка из протокола № 63 заседания Комитета по этике ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России от 28 февраля 2015 г.). Критерии включения – лица обоего пола в возрасте от 25 до 44 лет с диагнозом «Хронический апикальный периодонтит» (K04.5) (ХАП), подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Средний возраст принявших участие в исследовании, составлял  $37 \pm 2,1$  лет. Критериями исключения являлись – обострение хронических заболеваний внутренних органов у пациентов, необходимость применения системных антибактериальных препаратов, отказ от участия в исследовании на любом из этапов его проведения. Критериями невключения являлись – острое или декомпенсированное течение системных заболеваний, сахарный диабет, беременность, период лактации, злоупотребление алкоголем, прием наркотических и психотропных веществ, наличие у пациента сочетанного эндодонто-пародонтального поражения, наличие фрагментов инородных тел в корневых каналах, перфорации на различных уровнях полости зуба, непонимание цели исследования и отказ от подписания добровольного информированного согласия.

Основная группа сформирована из 90 пациентов, с диагнозом ХАП, у которых при лечении исполь-

зовалась вакуумно-струйная ирригация, в группу сравнения вошли так же 90 пациентов, с диагнозом ХАП, у которых использовалась техника ирригации из эндодонтического шприца со звуковой активацией.

В группах наблюдения было проведено обследование с использованием основных и дополнительных методов и определение ряда стоматологических индексов. Для оценки перирадикулярных тканей до и после эндодонтического лечения использовался периапикальный индекс PAI по Orstavik (1986) [8]. Динамическое наблюдение за пациентами осуществляли в течение 24 месяцев. Расчет клинико-экономической эффективности лечения больных ХАП с применением вакуумно-струйной ирригации и звуковой активацией ирригационного раствора в процессе эндодонтического лечения осуществлялся в соответствии с ГОСТ Р 57525-2017 «Национальный стандарт Российской Федерации. Клинико-экономические исследования. Общие требования» (утв. и введен в действие Приказом Росстандарта от 06.07.2017 N 655-ст). Применялся тип клинико-экономического анализа «затраты – эффективность» (cost-effectiveness analysis, CEA), который позволяет провести сравнительную оценку результатов и затрат при двух и более медицинских технологиях, эффективность которых различна. Эффективность оценивают с позиции результатов, отражающих течение болезни – суррогатные точки – симптомы болезни, лабораторные показатели и т.д. Обязательным требованием является использование идентичных показателей результативности и затратности для сравниваемых технологий. За основной показатель эффективности (суррогатную точку) был принят показатель PAI. Анализ «затраты – эффективность» осуществлялся с применением формулы:



$$CER = Cost / Ef,$$

где: CER – коэффициент «затраты – эффективность»; Cost – затраты на медицинскую технологию, руб.; Ef – показатель эффективности медицинской технологии.

Таким образом определяется стоимость единицы эффективности, представляемой сравниваемыми технологиями. Интерпретируются полученные результаты следующим образом. С позиции анализа «затраты – эффективность» медицинская технология может быть признана:

- «строго предпочтительной» в том случае, если она демонстрирует лучшую эффективность при более низких затратах (характеризуется меньшим значением коэффициента «затраты – эффективность» и экономией средств перед альтернативными технологиями);
- «затратно-эффективной» в случае, когда медицинская технология при более низком значении коэффициента «затраты – эффективность» требует расходования дополнительных средств в сравнении с альтернативами или же, если медицинская технология, демонстрирующая лучшую терапевтическую эффективность, находится в рамках принятого в условиях данной системы здравоохранения порога готовности платить (характеризуется инкрементальным коэффициентом «затраты – эффективность», не превышающим значение порога готовности платить);
- «неэффективной» – в случае, если медицинская технология имеет большее значение коэффициента «затраты – эффективность» при меньшей терапевтической эффективности, или если её инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность»

превышает принятый в условиях данной системы здравоохранения порог готовности платить.

**Результаты и обсуждение.** Динамика индекса PAI в исследуемых группах на протяжении периода наблюдения 24 месяца представлена в таблицах 1 и на рисунке 1.

Анализ «затраты – эффективность» осуществлялся в контрольной точке 24 месяца с применением формулы:  $CER = Cost / Ef$ , где: CER – коэффициент «затраты-эффективность»; Cost – затраты на медицинскую технологию, руб.; Ef – показатель эффективности медицинской технологии (индекс PAI в контрольной точке 24 месяца в основной группе, где в процессе эндодонтического лечения применялся авторский способ вакуумно-струйной ирригации корневых каналов составил  $1,99 \pm 0,03$ ; в контрольной группе  $2,88 \pm 0,6$ ).

Оценка затрат включала прямые медицинские затраты, для определения которых в денежном выражении использовали тарифы на медицинские услуги, действующие в регионе в рамках системы обязательного медицинского страхования с учетом условных единиц трудоемкости врачей стоматологов (выписка из приказа Департамента здравоохранения Тюменской области № 817 от 24.10.2016), а также стоимость расходных материалов и оборудования. Затраты на лечение пациентов с ХАП (на один корневой канал) с учетом необходимого оборудования и его амортизации (амортизационные группы основных средств определяли в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 01.01.2002 N 1 (ред. от 28.04.2018) «О Классификации основных средств, включаемых в амортизационные группы») составили в основной группе – 1966 руб., а в контрольной – 2806 руб. Таким

Таблица 1

Периапикальный индекс PAI у пациентов на этапах наблюдения (в %)

| PAI (баллы)      | Пациенты основной группы (n = 90) |       |      |      |       | Пациенты группы сравнения (n = 90) |       |       |       |       | χ <sup>2</sup> -тест |                 |                  |
|------------------|-----------------------------------|-------|------|------|-------|------------------------------------|-------|-------|-------|-------|----------------------|-----------------|------------------|
|                  | 1                                 | 2     | 3    | 4    | 5     | 1                                  | 2     | 3     | 4     | 5     |                      |                 |                  |
| До лечения       | -                                 | -     | 12,2 | 22,2 | 65,49 | -                                  | -     | 9,99  | 25,53 | 65,49 | до лечения           | через 6 месяцев | через 12 месяцев |
| Через 6 месяцев  | -                                 | 12,2  | 7,77 | 3,33 | 6,66  | -                                  | 9,99  | 45,51 | 19,98 | 25,53 | p < 0,001            |                 |                  |
| Через 12 месяцев | 6,66                              | 84,36 | 6,66 | 3,33 | -     | 2,2                                | 35,52 | 45,51 | 13,34 | 5,55  | p < 0,001            | p < 0,001       |                  |
| Через 24 месяца  | 7,77                              | 86,58 | 4,44 | 1,11 | -     | 2,2                                | 32,10 | 51,06 | 13,32 | 2,24  | p < 0,001            | p < 0,001       | p > 0,05         |

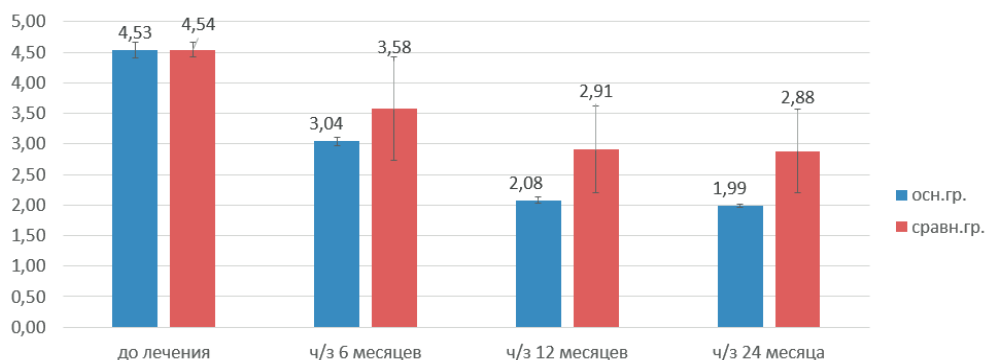


Рис. 1. Динамика индекса PAI у пациентов с ХАП в процессе лечения и наблюдения (M ± ДИ)

образом, коэффициент «затраты – эффективность» CER при лечении пациентов с ХАП с применением способа вакуумно-струйной ирригации и активации составил 422,11 рубля на единицу показателя эффективности (индекса PAI), а при использовании способа звуковой активации ирригационного раствора – 583,33 рубля на единицу эффективности. С позиции анализа «затраты – эффективность» вакуумно-струйный способ ирригации и активации ирригационного раствора может быть признан «строго предпочтительным», так как он демонстрирует лучшую эффективность при более низких затратах (характеризуется меньшим значением коэффициента «затраты – эффективность» и экономией средств перед звуковой активацией ирригационного раствора). В процентном соотношении разница в показателях CER составила 27,64%. В соответствии с Положением об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядок направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 июля 2015 г. N 433н, применение авторского способа ирригации корневых каналов приводит к среднему снижению объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 пациенту, так как находится в градации  $\leq 15\%$  –  $\leq 39\%$ .

**Заключение.** Оценка клинико-экономической эффективности лечения хронического апикального периодонтита с применением авторского способа активации ирригационного раствора показала меньшую стоимость при большей эффективности и позволила признать способ вакуумно-струйной ирригации «строго предпочтительным».

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Куратов И. А., Нагаева М. О. Клинико-рентгенологическая оценка эффективности лечения апикального периодонтита с применением авторской методики вакуумно-струйной ирригации корневых каналов // Проблемы стоматологии. 2016. Т. 12, № 1. С. 31-38.
2. Куратов И. А., Нагаева М. О., Тимохина Т. Х., Сурков М. А. Спектр микробиоты корневого канала при апикальном периодонтите // Университетская медицина Урала. 2018. № 3 (14). С. 15-16.
3. Манак Т. Н. Динамическая оценка эффективности различных протоколов эндодонтического лечения при помощи периапикального индекса // Современная стоматология. 2016. № 4 (65). С. 35-39.
4. Манак Т. Н. Заболевания пульпы и апикального периодонта: эпидемиология, диагностика и классификация // Медицинские новости. 2017. № 5 (272). С. 42-45.
5. Сорокоумова Д. В., Григорьев С. С., Лаптев К. А., Шабалина Д. С., Киселева Д. В., Шагалов Е. С., Леонова Л. В. Сравнительная оценка эффективности ультразвуковых и звуковых методов активации ирригационного раствора в корневых каналах с простой и сложной анатомией (экспериментальное исследование) // Проблемы стоматологии. 2019. Т. 15. № 1. С. 57-62.
6. Brignardello-Petersen R. Cold irrigation results in less severe pain after root canal treatment than conventional irrigation in teeth with symptomatic apical periodontitis, but the difference may be negligible after the first day // J. Am Dent Assoc. 2018. Vol. 149, № 2. P. 48.
7. Chuong Ho, Charlene Argáez Endodontic Therapy Interventions for Root Canal Failure in Permanent Dentition: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines // Rapid Response Service. 2017. № 1. P. 9.
8. Orstavik D. The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis/ D. Orstavik, K. Kerekes, H. M. Eriksen // Endod. Dent. Traumatol. 1986. P. 20-34.
9. Pladisai P., Ampornaramveth R. S., Chivatxaranukul P., Clin Sci G. D. Effectiveness of Different Disinfection Protocols on the Reduction of Bacteria in Enterococcus faecalis Biofilm in Teeth with Large Root Canals // Journal of Endodontics. 2016. Vol. 42, Iss. 3. P. 460-464.
10. Tziafas D., Alraeesi D., Al Hormoodi R., Ataya M., Fezai H., Aga N. Preparation prerequisites for effective irrigation of apical root canal: a critical review // J. Clin. Exp. Dent. 2017. Vol. 9, № 10. P. e1256-e1263.

#### Контактная информация

Куратов Илья Александрович, e-mail: alliance-med@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Куратов Илья Александрович, ассистент кафедры ортопедической и хирургической стоматологии с курсом ЛОР-болезней ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Нагаева Марина Олеговна, к. м. н., доцент, заведующая кафедрой терапевтической и детской стоматологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кныш Ольга Ивановна, д. б. н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Рябова Елена Игоревна, к. ф. н., доцент, доцент кафедры фармацевтических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Перфилова О. В., Храмова Е. Б., Шайтарова А. В., Крамаренко В. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОЦЕНКИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

**Цель исследования.** Оценить биохимические показатели белкового обмена у детей с ЦП, имеющих нутритивную недостаточность до и после применения дополнительного энтерального питания.

**Материалы и методы.** 89 детей со спастической формой церебрального паралича. Медиана возраста в группе составила  $10,24 \pm 3,6$  лет. Определены показатели антропометрии и биохимические показатели нарушения метаболизма белка при недостаточности питания: общий белок, альбумин, трансферрин, инсулиноподобный фактор роста – 1. Оценка состояния иммунной системы проводилась методом подсчета абсолютного числа лимфоцитов. У 18 детей в группе антропометрия и сывороточные маркеры метаболизма белка определены до начала и через 9 мес. дополнительного энтерального питания.

**Результаты.** Сывороточные маркеры нарушения метаболизма белка в группе детей с церебральным параличом не отражают наличие недостаточности питания и не зависят от степени белково-энергетической недостаточности, определенной по антропометрическим показателям.

**Выводы:** нецелесообразно изолированное определение показателей белкового обмена для диагностики нутритивной недостаточности и мониторинга нутритивного статуса у пациентов с церебральным параличом.

**Ключевые слова:** дети, церебральный паралич, белково-энергетическая недостаточность, нутритивная недостаточность.

**Актуальность.** Нутритивная недостаточность у ребенка с хроническим заболеванием, помимо очевидной задержки физического развития, приводит к снижению когнитивного потенциала, способствует развитию иммунных нарушений, снижению силы дыхательной мускулатуры и, как следствие, частым респираторным инфекциям [6, 9, 12]. По данным литературы (Dahl M., Thommessen M., 1996; Marchand V., Motil K. J. et al., 2006), в группе детей с церебральным параличом распространенность нутритивной недостаточности достигает 90%, ассоциирована с возрастом ребенка, степенью двигательных нарушений и снижением интеллекта.

В рутинной клинической практике для оценки состояния питания используют метод физикального осмотра, антропометрию с оценкой индекса массы тела (ИМТ), ряд лабораторных показателей, иммунологические и функциональные данные. Лабораторные исследования дают возможность не только выявлять нарушения метаболических процессов, но и оценивать содержание соматического и висцерального (преимущественно) пула белка в организме. Наиболее часто используемыми биохимическими маркерами нарушения метаболизма белка при недостаточности питания являются общий белок, альбумин, трансферрин, преальбумин [3]. Следует отметить, что общий белок как суммарный показатель, зависящий от большого числа различных слагаемых, является низкочувствительным маркером недостаточности питания. У ребенка обмен белков характеризуется более высокой интенсивностью в сравнении со взрослыми, а время

полужизни некоторых белковых молекул колеблется от нескольких часов до нескольких суток [2]. В связи с этим, большая роль в оценке состояния питания отводится короткоживущим белкам как более чувствительным к изменениям нутритивного статуса ребенка. Снижение концентрации трансферрина в сыворотке крови, период полужизни которого составляет 8 дней, вероятно, позволяет определить наиболее ранние изменения состояния белкового питания [3]. В то же время, в научной литературе обсуждается информативность альбумина как маркера висцерального пула белка, поскольку концентрация альбумина зависит от достаточно длительного времени его существования и возможности перемещения интерстициального альбумина во внутрисосудистый пул.

Состояние иммунитета больного ребенка непосредственно зависит от его белково-энергетических возможностей. Простым в применении методом оценки состояния иммунной системы является подсчет абсолютного числа лимфоцитов [1].

В последнее время в научной литературе появляются работы, в которых обсуждается возможность использования инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) для диагностики нарушения белкового метаболизма при недостаточности питания [6]. ИФР-1 играет центральную роль в процессах регуляции развития и дифференцировки тканей и оказывает непосредственное влияние на рост ребенка. Показано, что даже кратковременное снижение потребления белка в рационе обратимо уменьшает концентрацию ИФР-1 в сыворотке крови [7]. В научных дискуссиях

Perfilova O. V., Khramova E. B., Shaitarova A. V., Kramarenko V. V.

## BIOCHEMICAL MARKERS FOR ASSESSING NUTRITIONAL STATUS IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

**Aim.** To evaluate the biochemical parameters of protein metabolism in children with CP inherent in nutritional deficiency before and after the use of additional enteral nutrition.

**Methods.** The children with CP spastic forms ( $n = 89$ ) were examined at the mean of age  $10,24 \pm 3,6$  years. The anthropometric indicators of children with cerebral palsy and nutritional deficiency were studied. Biochemical indices of protein metabolism disorders in case of malnutrition were determined: total protein, albumin, transferrin, insulin-like growth factor – 1. To assess the immune status, the absolute number of lymphocytes was calculated. Evaluation of anthropometric indicators and markers of protein metabolism was performed in children with CP ( $n = 18$ ) before and 9 months after nutritional support.

**Results.** Indicators of protein metabolism do not provide accurate information about the presence of malnutrition and its degree in children with cerebral palsy.

**Conclusions:** the determination of only indicators of protein metabolism should not be used to diagnose nutritional deficiency and monitor nutritional status in children with cerebral palsy.

**Keywords:** children, cerebral palsy, protein-energy malnutrition, nutritional deficiency.

обсуждаются возможности использования ИФР-1 в качестве маркера дефицита мышечной массы у детей с выраженной задержкой массо-ростовых показателей при различных хронических соматических заболеваниях (MacRae V. E., Wong S. C., 2006; Ahmed S. F., Farquharson C., 2010).

Противоречивость мнений в отношении возможностей использования различных биохимических показателей белкового обмена в качестве маркеров нутритивного дефицита определило актуальность изучения проблемы в группе детей с церебральным параличом, имеющих белково-энергетическую недостаточность.

**Цель исследования.** Оценить биохимические показатели белкового обмена у детей с ЦП, имеющих нутритивную недостаточность до и после применения дополнительного энтерального питания.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 89 детей от 6 до 17 лет с ЦП, медиана возраста в группе составила  $10,24 \pm 3,6$  лет. Получено письменное информированное добровольное согласие родителей или других законных представителей детей, включенных в исследование. Проведение исследования одобрено Комитетом по этике при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 87 от 31.10.2019).

Для оценки состояния питания проведены антропометрические измерения: рост (см), масса тела (кг), индекс массы тела (ИМТ,  $\text{кг}/\text{м}^2$ ). Масса тела вычислялась с помощью весов для неподвижных пациентов SECA 954, с максимальной точностью измерений 20-100 гр. Рост измерялся в положении лежа гибкой сантиметровой лентой по менее поврежденной стороне [4]. Оценка физического развития проводилась по специализированным диаграммам роста, разработанных специально для детей с ЦП, учитывающих вес, рост, пол, способ кормления, а так же степень двигательных ограничений по шкале GMFCS [5]. Индекс массы тела рассчитывался по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м})$ ,

определялось стандартное отклонение от нормы (sds) [3]. Перцентильные значения полученных показателей определяли по стандартным номограммам Всемирной организации здравоохранения [9]. У 49 детей в группе исследования определена острая белково-энергетическая недостаточность различной степени (sds ИМТ от -1 до -2 – легкая степень, от -2 до -3 – среднетяжелая, более -3 – тяжелая БЭН).

Обследование детей проводили на базе ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1» (главный врач Ярцев С. Е.). Общий анализ крови выполнен на гематологическом анализаторе Hemalite-5500. Концентрацию общего белка и альбумина определяли колориметрическим методом на биохимическом анализаторе AU480, трансферрин – методом гомогенного иммуноанализа на биохимическом анализаторе AU480 (Beckman Coulter AU, США). Уровень ИФР-1 определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Immulite 2000 XPi.

У 18 детей в исследовании проводили оценку биохимических показателей белкового обмена до начала дополнительного энтерального питания (ДЭП) и по истечению 9 месяцев ежедневного приема специализированной стандартной полимерной формулы в изокалорийном разведении (1 ккал / 1 мл) методом «сиппинга» (пероральный дробный прием питательной смеси в регулярном режиме), в расчете 20% дополнительно к основной калорийности суточного рациона. Все дети получали основной рацион в протертом виде и дополнительное энтеральное питание пероральным способом без использования назогастрального зонда или гастростомы.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных статистических программ IBM «SPSS Statistic 21». Распределение изучаемых показателей было отличным от нормального и для оценки различий в связанных группах использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона. Значимость различий между группами определяли



Таблица 1

**Сравнительная характеристика метаболических показателей у детей с ЦП в зависимости от степени белково-энергетической недостаточности [Ме, Q1; Q3]**

| Показатели              | Референсный интервал | БЭН (n = 49)        |                       |                      | P <sub>1-2</sub> | P <sub>1-3</sub> | P <sub>2-3</sub> |
|-------------------------|----------------------|---------------------|-----------------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
|                         |                      | легкая степень      | среднетяжелая степень | тяжелая степень      |                  |                  |                  |
| Общий белок, г/л        | 60,0-80,0            | 70,15 [63,05; 83,2] | 70,3 [64,8; 79,9]     | 70,5 [64,9; 75,6]    | 0,99             | 0,62             | 0,96             |
| Альбумин, г/л           | 35,0-52,0            | 42,6 [17,50; 52,6]  | 42,7 [40,9; 46,5]     | 41,7 [0,0; 49,1]     | 0,91             | 0,58             | 0,63             |
| Трансферрин, г/л        | 2,0-3,6              | 3,37 [2,93; 4,09]   | 3,4 [2,8; 4,23]       | 2,6 [2,28; 4,32]     | 0,69             | 0,14             | 0,13             |
| АЧЛ, 10 <sup>9</sup> /л | 1,20-3,50            | 3,08 [2,31; 4,7]    | 2,82 [2,44; 5,70]     | 3,4 [2,3; 6,1]       | 0,82             | 0,37             | 0,65             |
| ИФР-1, нг/мл            | 49-327               | 82,25 [45,0; 238,0] | 44,0 [39,1; 293,0]    | 122,98 [72,2; 412,0] | 0,96             | 0,13             | 0,15             |

Примечание: \* – p < 0,05.

по критерию Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

**Результаты.** Для оценки нутритивного статуса у детей с ЦП определены концентрации сывороточных маркеров белкового обмена (общий белок, альбумин, трансферрин), ИФР-1 и абсолютного количества лимфоцитов (АЧЛ). Проведено сравнение результатов исследования в группах пациентов в зависимости от степени белково-энергетической недостаточности. Данные представлены в таблице 1.

Таким образом, не получено статистически значимых различий биохимических показателей белкового обмена у детей с ЦП с различной степенью белково-энергетической недостаточности. Медианы уровней общего белка в подгруппах пациентов практически не различались между собой. Медианы значений альбумина и трансферрина были ниже у детей в подгруппе с БЭН тяжелой степени, но достоверно не отличались от показателей пациентов с легкой и среднетяжелой БЭН. Показатели ИФР-1 и АЧЛ так же находились в пределах референсных значений и не отражали степень тяжести нутритивной недостаточности.

Отсутствии статистически значимых различий метаболических показателей у детей с БЭН различной степени позволили объединить пациентов в одну статистическую группу детей с недостаточностью питания. Проведено сравнение параметров белкового обмена в группах детей с нутритивной недостаточностью (НН) различной степени тяжести и пациентов, не имеющих нутритивную недостаточность по показателю индекса массы тела, приведенного к полу и возрасту ребенка. Результаты представлены в таблице 2.

При сравнении двух групп пациентов отмечено, что показатели общего белка и альбумина находились в пределах нормативных значений и статистически не различались между группами. Уровень трансферрина был несколько выше у детей из группы без недостаточности питания. Абсолютное количество лимфоцитов в обеих группах были сопоставимы и находились в диапазоне нормы. Показатели ИФР-1 в группе детей с нутритивным были ниже, чем в группе пациентов без недостаточности питания. Различия всех изучаемых показателей белкового обмена не были достоверными.

Применение продуктов лечебного питания у пациентов с нутритивной недостаточностью должно спо-

собствовать набору массы тела и оказывать влияние на концентрацию короткоживущих белков в динамике. Возможно ли повышение концентрации трансферина и ИФР-1 у ребенка с БЭН при дополнительной дотации белка? Отражают ли изучаемые показатели белкового обмена изменения нутритивного статуса пациента с БЭН на фоне дополнительного энтерального питания во временном аспекте?

В таблице 3 представлены результаты оценки показателей белкового обмена у 18 детей с БЭН до начала и спустя 9 мес. применения ДЭП.

Таблица 2

**Сравнительная характеристика метаболических показателей у детей с ЦП в зависимости от наличия недостаточности питания [Ме, Q1; Q3]**

| Показатели              | Референсный интервал | Дети с ЦП без НН (n = 40) | Дети с ЦП с НН (n = 49) | P    |
|-------------------------|----------------------|---------------------------|-------------------------|------|
| Общий белок, г/л        | 60,0-80,0            | 70,9 [68,0; 74,3]         | 70,9 [67,10; 75,0]      | 0,47 |
| Альбумин, г/л           | 35,0-52,0            | 45,7 [41,8; 48,6]         | 43,5 [41,70; 46,70]     | 0,76 |
| Трансферрин, г/л        | 2,0-3,6              | 3,2 [2,67; 3,37]          | 2,84 [2,46; 3,71]       | 0,87 |
| АЧЛ, 10 <sup>9</sup> /л | 1,20-3,50            | 2,97 [2,51; 4,13]         | 3,09 [2,25; 4,34]       | 0,62 |
| ИФР-1, нг/мл            | 49-327               | 116,0 [93,10; 238,0]      | 91,95 [51,75; 158,0]    | 0,22 |

Примечание: \* – p < 0,05.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика метаболических показателей у детей с тяжелой нутритивной недостаточностью на фоне дополнительного энтерального питания [Ме, Q1; Q3]**

| Показатели              | До начала ДЭП        | Спустя 9 мес ДЭП     | P      |
|-------------------------|----------------------|----------------------|--------|
| Рост, см                | 119,6 ± 18,7         | 122,78 ± 18,7        | 0,08   |
| Масса тела, кг          | 15,4 ± 4,7           | 18,50 ± 6,92         | 0,008* |
| ИМТ, кг/см <sup>2</sup> | 10,19 ± 1,41         | 12,13 ± 1,30         | 0,011* |
| SDS ИМТ                 | -2,5 ± 0,8           | -1,68 ± 1,11         | 0,213  |
| Общий белок, г/л        | 70,90 [69,25; 75,15] | 71,95 [68,27; 74,70] | 0,575  |
| Альбумин, г/л           | 45,85 [43,20; 47,90] | 46,55 [43,10; 48,20] | 0,674  |
| Трансферрин, г/л        | 2,88 [2,56; 3,31]    | 3,05 [2,45; 3,63]    | 0,345  |
| АЧЛ, 10 <sup>9</sup> /л | 3,60 [2,13; 5,34]    | 2,60 [2,36; 4,27]    | 0,249  |
| ИФР-1, нг/мл            | 147,0 [44,8; 358,50] | 105,0 [105,0; 181,0] | 0,180  |

Примечание: \* – p < 0,05.

При статистически значимой прибавке в массе тела и изменении ИМТ получено недостоверное увеличение показателей белкового обмена в динамике. Следует отметить, что значения изучаемых маркеров белкового обмена находились в соответствующих референсных интервалах.

**Обсуждение.** В клинической практике для объективизации оценки нутритивного статуса наряду с антропометрическими показателями применяют и методы исследования показателей белкового обмена. Результаты исследований, посвященные оценке биохимических маркеров нутритивного статуса у детей с ЦП, немногочисленны и противоречивы. Обсуждается возможность оценки концентрации короткоживущих белков как более чувствительным к изменениям нутритивного статуса ребенка; информативность определения альбумина как маркера висцерального пула белка; ИФР-1 при изменениях рациона питания, а также изменения абсолютного числа лимфоцитов как маркера иммунологического статуса пациента при нутритивной недостаточности.

Результаты проведенного нами исследования продемонстрировали, что сывороточные маркеры нарушения метаболизма белка в группе детей с ЦП не отражают наличие недостаточности питания и не зависят от степени БЭН, определенной по антропометрическим показателям. Полученные в работе данные согласуются с результатами исследования других авторов. Так, в работе Sangermano M. с соавт. сывороточные концентрации альбумина и преальбумина у детей с ЦП и нутритивной недостаточностью в большинстве случаев находились в пределах референсных значений и не коррелировали с антропометрическими показателями [8].

Не вызывает сомнения, что комплексная оценка нутритивного статуса является необходимым звеном в алгоритме ведения ребенка с ЦП. Возможно, отдельные показатели компонентного состава тела, получаемые методом биоимпедансметрии, будут коррелировать с сывороточными показателями белкового обмена, что позволит объективизировать методологию оценки нутритивного статуса у детей с церебральным параличом.

**Выводы.** Показатели общего белка, альбумина, трансферина, ИФР-1 и АЧЛ, рассматриваемые в качестве вероятных маркеров нутритивной недостаточности, не отражают степень тяжести БЭН, достоверно не увеличиваются на фоне дотации ДЭП стандартной полимерной смесью. Полученные нами данные ставят под сомнение целесообразность изолированного использования изучаемых показателей белкового обмена для диагностики нутритивной недостаточности

и мониторинга нутритивного статуса у пациентов с церебральным параличом, требуют дальнейшего поиска объективных лабораторных и инструментальных маркеров белково-энергетической недостаточности.

*Конфликт интересов.* Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Костюкевич О. И., Свиридов С. В., Рылова А. К. и соавт. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения // *Терапевтический архив*. 2017, выпуск 2. С. 216-225.
2. Литвицкий П. Ф., Мальцева Л. Д. Нарушения обмена белков, аминокислот и нуклеиновых кислот // *Вопросы современной педиатрии*. 2015. № 14 (1). С. 95-107.
3. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. Учебное пособие для врачей-педиатров / Под ред. Новиковой В. П., Юрьева В. В., С-Пб: СпецЛит, 2014. 143 с.
4. Оценка физического развития детей и подростков. Российская ассоциация эндокринологов. Методические рекомендации. Москва, 2017. 94 с.
5. Brooks J., Day S., Shavelle R., Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts // *Pediatrics*. 2011. № 128. P. 299-307.
6. Hawkes C. P., Grimberg A. Insulin-Like Growth Factor-I is a marker for the nutritional state // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2015. № 13 (2). P. 499-511.
7. Smith W. J., Underwood L. E., Clemmons D. R. Effects of caloric or protein restriction on insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children and adults // *J Clin Endocrinol Metab.* 1995. № 80 (2). P. 443-449.
8. Sangermano M., D'Aniello R., Massa G., Albano R. et al. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities: an Italian case series // *Ital J. Pediatr.* 2014. № 40. P. 61.
9. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development [Internet]. France: WHO; 2006. p. 312 [cited 2018 Nov 15]. Available at: [https://www.who.int/childgrowth/standards/technical\\_report/en/](https://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/).

## Контактная информация

Храмова Елена Борисовна, тел.: +7-912-387-00-00, e-mail: doctor.khramova@gmail.com.

## Сведения об авторах

Перфилова Ольга Владимировна, ассистент кафедры педиатрии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Храмова Елена Борисовна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шайтарова Анна Владимировна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Крамаренко Виктория Вячеславовна, руководитель детской консультативной поликлиники ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень.

Садриева Е. В., Зуевская Т. В., Мартемьянова Е. А., Аксенов В. В., Павлов П. И.

БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск

БУ ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ОКБ, г. Ханты-Мансийск

## ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСОВЕРШЕНСТВОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С КОМОРБИДНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ

**Цель.** Рассчитать экономическую эффективность усовершенствованной программы диспансеризации пациентов с бронхиальной астмой и коморбидными состояниями на Севере.

**Материалы и методы.** Обследовано 130 больных бронхиальной астмой со среднетяжелым и тяжелым течением с коморбидными состояниями (артериальная гипертензия 1-2 степени, стабильная стенокардия, нарушение ритма и проводимости, хроническая обструктивная болезнь легких) и с осложнениями (астматический статус, пневмофиброз, эмфизема, хроническое легочное сердце, вторичные бронхоэктазы) ( $n = 130$ ) в основной ( $n = 70$ ) и контрольной ( $n = 60$ ) группах в динамике за 2008-2017 гг. в возрасте от 18 до 74 лет.

**Результаты.** В программе ведения больных бронхиальной астмой с коморбидными состояниями, диспансеризации и реабилитации для повышения качества их жизни необходимо учитывать особенности течения, лечения данных пациентов в условиях урбанизированного Севера. Для оценки интегральной эффективности имеет значение анализ нормативных и фактических затрат на использованную технологию. Расходы, связанные с лечением пациента, состоят из прямых, включающие стоимость лечебно-диагностических услуг, необходимых для выполнения конкретной медицинской технологии и косвенных затрат, обусловленных расходами Фонда социальной защиты на выплату пособий по временной нетрудоспособности и произведенным за этот период валовым внутренним продукте (которые относятся только к лицам, занятым в общественном производстве). Экономические затраты в расчёте на одного пациента в основной группе, полученные нами, составили 233 581,37 руб. в год, а в контрольной 111 065,16 руб. в год. Эти данные свидетельствуют о предпочтении использования предложенной программы диспансеризации пациентов бронхиальной астмой с коморбидными состояниями.

**Заключение.** Традиционные, нерегулярные, неадекватные состоянию больных бронхиальной астмой методы диспансеризации, приводят к снижению качества жизни, к рецидивированию обострений, респираторных, кардиоваскулярных осложнений, к нарастанию дыхательной недостаточности, а также при ухудшении состояния больных к ограничениям в их повседневной деятельности. Это приводит к гораздо большим затратам на лечение пациентов и влекут экономические потери для регионов и страны в целом.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, диспансеризация, эффективность.

**Введение.** Бронхиальная астма (БА) входит в число десяти главных неинфекционных хронических заболеваний, являющихся основной причиной смерти в среднем и пожилом возрасте, сокращает среднюю продолжительность жизни мужчин на 6,6 года, женщин – на 13,5 лет [2]. В настоящее время в мире насчитывается около 300 млн. больных бронхиальной астмой. В России распространенность БА составляет 5,6-7,3%, а среди детей 5,6-12,1%. Растет удельный вес тяжелых форм, в том числе среди молодого населения. На долю тяжелой бронхиальной астмы в России приходится 20%. На каждые 100 000 вызовов бригад «скорой помощи» 5% составляет бронхиальная астма, при этом 12% больных подлежат госпитализации [1]. С этим связана высокая инвалидность и летальность среди больных данным заболеванием. Несмотря на то, что бронхиальная астма неизлечима, адекватная базисная терапия позволяет контролировать клинические проявления заболевания. При контролируемой астме

крайне редко возникают тяжёлые обострения и осложнения [5]. Бронхиальная астма является важной проблемой здравоохранения, решение которой требует больших экономических затрат. Экономический ущерб от болезни связан не только с расходами на оказание медицинской помощи (прямые расходы), но и с временной и стойкой утратой трудоспособности, недополученным доходом в результате обострения заболевания (непрямые расходы). Ежегодно астма обуславливает потерю 15 млн. так называемых DALY (Disability Adjusted Life Year) – дословно «год жизни», потерянный в связи с нетрудоспособностью, что составляет 11% от всех дней нетрудоспособности [6]. Увеличение затрат на базисную терапию в амбулаторных условиях должно вести к снижению затрат на оказание неотложной помощи и расходов на стационарное лечение.

Расходы на лечение бронхиальной астмы в нашей стране соотносимы с мировыми показателями, однако

Sadrieva E. V., Zuevskaya T. V., Martem'ianova E. A., Aksenov V. V., Pavlov P. I.

**COST-EFFECTIVENESS OF AN IMPROVED CLINICAL EXAMINATION PROGRAM FOR PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH COMORBID CONDITIONS**

**Aim.** To calculate the cost-effectiveness of an improved clinical examination program for patients with bronchial asthma and comorbid conditions in the North.

**Materials and methods.** 130 patients were examined, with moderate to severe bronchial asthma and comorbid conditions (arterial hypertension of 1-2 degree, stable stenocardia, rhythm and conduction disturbances, chronic obstructive pulmonary disease) and complications (asthmatic status, pneumofibrosis, emphysema, chronic pulmonary heart, secondary bronchiectasis) ( $n = 130$ ) in the main ( $n = 70$ ) and control ( $n = 60$ ) groups in dynamics for 2008-2017 at the age of 18 to 74 years.

**Results.** In the program for examination and treatment of patients with bronchial asthma with comorbid conditions, rehabilitation for improving the quality of their life, it is necessary to take into account the peculiarities of the course and treatment of these patients in the urbanized North. To assess the integrated efficiency, the analysis of the normative and actual costs of the technology used is important. The costs associated with treating a patient consist of direct costs, including the cost of diagnostic and treatment services necessary for the implementation of specific medical technology and indirect costs arising from the expenses of the Social Protection Fund for the payment of temporary disability benefits and gross domestic product not produced during this period (which include only to persons engaged in social production). The economic costs per patient in the main group amounted to 233,581.37 rubles per year and 111 065.16 rubles per year in the control group. These data indicate a preference for using the proposed clinical examination program for patients with bronchial asthma with comorbid conditions.

**Conclusion.** Traditional, irregular, inadequate medical examination methods for patients with bronchial asthma lead to a decrease in the quality of life, to the recurrence of exacerbations, respiratory and cardiovascular complications and to an increase in respiratory failure. This leads to much higher costs for the treatment of patients and entails economic losses for regions and the country.

**Keywords:** bronchial asthma, clinical examination, effectiveness.

особенностями России являются: самые низкие прямые расходы, самые высокие непрямые и, в итоге, самые высокие общие затраты [2]. В РФ прямые затраты здравоохранения, связанные с лечением БА, составляют около 8,5 млрд. рублей: 66,6% – на стационарное лечение, 21,5% – на закупку лекарственных средств, 10,9% – на амбулаторно-поликлиническое лечение, 0,9% – на вызовы скорой помощи. Суммарные (прямые и непрямые) затраты составляют около 0,75% от всего бюджета здравоохранения РФ [5]. Обращает на себя внимание тот факт, что расходы на медикаменты являются крайне недостаточными и в общей структуре затрат на лечение составляют всего 11,0% (в расчете на одного пациента с БА это составляет 1418,2 рубля в год) [2]. С появлением новых технологий лечения и программ диспансеризации бронхиальной астмы возникает необходимость их оценки с точки зрения медицинской, социальной и экономической эффективности. В настоящее время не существует всеобъемлющего критерия, характеризующего эффективность работы пульмонологической службы [7]. Однако соблюдение и поддержание на определенном уровне некоторых составляющих (выбор рационального лечения и нацеленность на конкретный результат, оптимальное соответствие полученного эффекта и расходованных средств, удовлетворенность пациента и сведение к нулю негативных последствий контакта с медицинским персоналом), способствует неуклонному улучшению качества медицинской помощи.

**Цель.** Рассчитать экономическую эффективность усовершенствованной программы диспансеризации пациентов с БА и КС на Севере.

**Материалы и методы.** Всего обследовано 130 больных БА с КС в возрасте от 18 до 74 лет. Пациенты БА со среднетяжелым и тяжелым течением с КС (АГ 1-2 степени, стабильная стенокардия, нарушение ритма и проводимости, ХОБЛ) и с осложнениями (астматический статус, пневмофиброз, эмфизема, хроническое легочное сердце, вторичные бронхоэктазы) ( $n = 130$ ) в основной ( $n = 70$ ) и контрольной ( $n = 60$ ) группах обследованы в динамике в период 2008-2017 гг. Показатель среднего возраста равен  $49,4 \pm 3,3$  лет. В преобладающем большинстве больными БА с КС являлись пациенты, женского пола – 69,2% (90), при этом, только 40 мужчин (30,8%). Сравнительный анализ в разрезе пола позволил определить отсутствие больших различий (примерно  $p > 0,05$ ), если говорить о контрольной, основной группе. В основную группу ( $n = 70$ ) вошли больные БА и КС и с осложнениями, которые на протяжении 10 лет получали усовершенствованную программу диспансерного ведения пациентов. В соответствии с данной программой, ежемесячно проводили контроль и коррекцию ступенчатой терапии пациентов (на протяжении 1-го года диспансеризации – 8-10 раз, после чего – 6-8 раз в год). Базисную терапию индивидуально подбирали ступенчато, с учетом тяжести астмы, коморбидных состояний. Использовали: будесонид, фенотерол +



ипратропия бромид, формотерол + будесонид либо же сальметерол + флутиказон, монтелукаст, тиотропия бромид, препараты теофиллина. Коморбидные состояния лечили современными методами, в соответствии с клиническими рекомендациями. Гипотензивная терапия пациентов включала телмисартан (40 мг 1-2 раза в день) или лизиноприл (20 мг 1-2 раза в день), пролонгированная форма индапамида, небиволол (1,25-5 мг/сут). Появление ИБС сопровождалось направлением пациентов в кардиоцентр, где проводили коронароангиографию, АКШ, стентирование коронарных артерий; при необходимости пациенты получали имплантацию ЭКС (или электрическую кардиоверсию), катетерную абляцию. По показаниям, назначали розувастатин, ацетилсалициловую кислоту + магния гидрооксид 75/15,2/сут или ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, изосорбида мононитрат 40 мг, амлодипин, амиодарон, пропafenон, бисопролол 5мг, дронедазон. С пациентами ежегодно в школах здоровья проводили беседы о здоровом образе жизни, обучение в «астма-школе». Применяли так же дополнительные физиотерапевтические методики лечения и реабилитации с индивидуальным подбором.

Больные контрольной группы получали ступенчатое лечение и программу диспансеризации согласно методическим рекомендациям (Москва, 2004). По поводу БА получали беклометазон (200-250 мкг 1 вдох 2-3 раза в сутки), но нерегулярно, теофиллин. Некоторые пациенты получали только формотерол или ипратропия бромид + фенотерол по причине страха приема ингаляционных ГКС. Лечение в физиотерапевтическом отделении пациенты контрольной группы получали 1 раз в год. По поводу коморбидных состояний пациенты получали аналогичное лечение основной группе, согласно разработанным современным стандартам оказания медицинской помощи.

В рамках настоящей работы, помимо общеклинического обследования, применялись методики, перечень которых состоит из: иммунологических исследований: посредством автоматического анализатора «ELECSUS 2010/cobas E-411» фирмы «Rosh»; функциональных: посредством спирографии, проведение которой стало возможным благодаря компьютерному спирографу, оснащенный бодикамерами «Masterlab» компании «Erich Jaeger»; а также ЭКГ, проведение которой стало возможным благодаря аппаратам компании «HP», «Philips» и пр.; рентгенологических: цифровой флюорографии, цифровой рентгенографии (благодаря аппарату «Klinodigit» компании «Ital Ray»), мультиспиральной КТ, благодаря аппарату «Hi Speed» компании «GE», «Aquilion» – «Toshiba».

**Результаты и обсуждение.** Для оценки интегральной эффективности имеет большое значение анализ нормативных и фактических затрат на использованную технологию. Расходы, связанные с лечением пациента, состоят из прямых и косвенных затрат. Прямые медицинские затраты включают стоимость лечебно-диагностических услуг, необходимых для выполнения

конкретной медицинской технологии. Для проведения программы усовершенствованной диспансеризации в основной группе одного пациента без осложнений (без учета индивидуально подобранной программы курса физиолечения) в течение года необходимо потратить 11 505,72 руб (ЗП<sub>о</sub>). Эта сумма формируется за счет проведения в среднем 8 раз в год осмотр врача терапевта или пульмонолога (8 × 348,85 руб), ФВД с БДТ 2 раза в год (2 × 843,54 руб), ЭКГ 2 раза в год (2 × 470,96 руб), рентгенографии легких 1 раз в год (418,70 руб), ЭХОКГ 1 раз в год (2134,0 руб), затрат на ежегодные обязательные лабораторные исследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мокроты с бактериологическим посевом, глюкоза крови, иммуноглобулин Е (2 × 1766,97 руб). Для наблюдения одного пациента в год с БА тяжелой или средней степени тяжести и КС нормативная стоимость составляет 4878,13 руб (ЗП<sub>к</sub>). Данная сумма включает в себя осмотр врача терапевта 4 раза в год (4 × 348,85 руб), ФВД с БДТ 1 раз в год (843,54 руб), ЭКГ 1 раз в год (470,96 руб), рентгенографии легких 1 раз в год (418,70 руб), затраты на ежегодные обязательные лабораторные исследования, включающие общий анализ крови, общий анализ мокроты с бактериологическим посевом, глюкоза крови, иммуноглобулин Е (1766,97 руб).

Однако за одногодичный период наблюдения (2017 г.) у пациентов в основной и контрольной группах случались обострения БА (что требовало госпитализаций в стационар) в 31,6% и 75,6% соответственно. Так же развился астматический статус в контрольной группе в 14,6%, ОНМК в 6,6% в основной и в 7,3% в контрольной группе, ИМ – в 3,3% и 7,3% соответственно. Это потребовало дополнительных прямых медицинских расходов на лечение данных пациентов, они рассчитывались по формуле (1):

$$ЗПД_{О/К\ BA/AC/ОНМК/ИМ} = СС_{BA/AC/ОНМК/ИМ} \times ПО_{О/К, BA/AC/ОНМК/ИМ}, \quad (1)$$

где ЗПД<sub>О/Н BA/AC/ОНМК/ИМ</sub> – дополнительные прямые затраты на лечение осложнений и развившихся КС в расчете на одного пациента; СС<sub>BA/AC/ОНМК/ИМ</sub> – стоимость лечения случая в стационаре согласно тарифным соглашениям на 2017 г. (БА – 54 000 руб, астматический статус 49 000 руб, ОНМК – 113 000 руб, ИМ – 63 000 руб); ПО<sub>О/К, BA/AC/ОНМК/ИМ</sub> – показатель обострений БА, астматического статуса, ОНМК или ИМ в основной и контрольной группах. В основной группе этот показатель равен 0,316 (31,6%: 100), 0,0066 (6,6%: 100), и 0,033 (3,3%: 100), соответственно. В контрольной группе данный показатель составил 0,756 (75,6%: 100), 0,146 (14,6%: 100), 0,073 (7,3%: 100), и 0,073 (7,3%: 100), соответственно.

$$ЗПД_{О\ BA} = 54\ 000 \times 0,316 = 17\ 064,$$

$$ЗПД_{О\ ОНМК} = 113\ 000 \times 0,066 = 7\ 458,$$

$$ЗПД_{О\ ИМ} = 63\ 000 \times 0,033 = 2\ 079,$$

$$ЗПД_{К\ BA} = 54\ 000 \times 0,756 = 40\ 824,$$

$$ЗПД_{К\ AC} = 49\ 000 \times 0,146 = 7\ 154,$$

$$ЗПД_{К\ ОНМК} = 113\ 000 \times 0,073 = 8\ 249,$$

$$ЗПД_{К\ ИМ} = 63\ 000 \times 0,073 = 4\ 599.$$

Таким образом, при сложении этих показателей по формуле (2):

$ЗП_{О/К} = ЗП_{О/К\ БА} + ЗП_{О/К\ АС} + ЗП_{О/К\ ОНМК} + ЗП_{О/К}$ , (2)  
получаем стоимость дополнительных затрат в основной и контрольной группах:  $ЗП_{Д_0} = 26\ 701$  (17 164 + 7458 + 2079) и  $ЗП_{Д_к} = 60\ 826$  (40 824 + 7154 + 8249 + 4599).

Таким образом, прямые медицинские затраты ( $ЗП_{О/К} + ЗП_{Д_0/К}$ ) на одного пациента с использованием разработанной нами схемы диспансеризации в основной группе ( $ЗП_0$ ) составили 38 206,72 (11 505,72 + 26 701), а в контрольной группе пациентов с применением традиционной схемы наблюдения ( $ЗП_к$ ) 65 704,13 (4878,13 + 60 826).

Кроме прямых медицинских затрат на программу диспансеризации пациента бронхиальной астмой, весьма существенны косвенные затраты, обусловленные расходами Фонда социальной защиты на выплату пособий по временной нетрудоспособности и произведенным за этот период валовым внутренним продукте (которые относятся только к лицам занятым в общественном производстве).

Необходимо учесть, что выплаты по пособию временной нетрудоспособности проводились не только по поводу обострений БА, но и по поводу осложнений, обострений коморбидных состояний. Наиболее тяжелые и значимыми состояниями для пациента были астматический статус (требующий пребывания пациента в палате интенсивной терапии), развитие острого инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Сравнительный анализ исследуемых групп показал отсутствие достоверных различий по возрастному признаку ( $p > 0,05$ ). Лица трудоспособного возраста в контрольной группе составили 53,8% и в основной 55,5%. Однако удельный вес занятых в народном хозяйстве оказался значительно выше этих показателей (контрольная группа 75,0%, основная 74,2%,  $p > 0,05$ ), поскольку каждый пятый пациент по достижению пенсионного возраста продолжает трудиться. Следовательно, из-за отсутствия достоверно значимых различий этих показателей в дальнейшем учитывалась усредненная цифра в 75,0%.

Стандартный расчет расходов для выплаты пособий по временной нетрудоспособности проводился по формуле (3):

$$ФСЗ_{О/К, БА/АС/ОНМК/ИМ} = ВН_1 \times Д_{БА/АС/ОНМК/ИМ} \times П_3 \times ПО_{О/К, БА/АС/ОНМК/ИМ}, \quad (3)$$

где  $ФСЗ_{О/К, БА/АС/ОНМК/ИМ}$  – расходы Фонда социальной защиты на выплату пособий по временной нетрудоспособности по причине обострения БА, развития астматического статуса, ОНМК или ИМ, в расчете на 1 пациента;  $ВН_1$  – размер пособия по временной нетрудоспособности в день (минимум 370,85 руб, а максимум 2150,86 руб, взята средняя стоимость для расчетов 1260,43 руб);  $Д_{БА/АС/ОНМК/ИМ}$  – количество дней нетрудоспособности на один случай (взята средняя длительность пребывания на ЛВН: при обострении

БА – 60 дней, развитии астматического статуса – 45 дней, ОНМК – 100 дней, ИМ – 70 дней),  $П_3$  – показатель занятости в общественном производстве ( $75\%:100 = 0,75$ ).

Отсюда:

$$\begin{aligned} ФСЗ_{О, БА} &= 1260,43 \times 60 \times 0,75 \times 0,316 = 17\ 923,31, \\ ФСЗ_{О, ОНМК} &= 1260,43 \times 100 \times 0,75 \times 0,066 = 6\ 239,13, \\ ФСЗ_{О, ИМ} &= 1260,43 \times 70 \times 0,75 \times 0,033 = 2\ 183,70. \\ ФСЗ_{к, БА} &= 1260,43 \times 60 \times 0,75 \times 0,756 = 42\ 879,83, \\ ФСЗ_{к, АС} &= 1260,43 \times 45 \times 0,75 \times 0,146 = 6\ 210,77, \\ ФСЗ_{к, ОНМК} &= 1260,43 \times 100 \times 0,75 \times 0,073 = 6\ 900,85, \\ ФСЗ_{к, ИМ} &= 1260,43 \times 70 \times 0,75 \times 0,073 = 4\ 508,56. \end{aligned}$$

Итоговые затраты на выплаты пособий по нетрудоспособности в обеих группах рассчитывались по формуле (4):

$$\begin{aligned} ФСЗ_{О/К} &= ФСЗ_{О/К, БА} + ФСЗ_{О/К, АС} + ФСЗ_{О/К, ОНМК} + ФСЗ_{О/К, ИМ} \quad (4) \\ ФСЗ_0 &= 17\ 923,31 + 6\ 239,13 + 2\ 183,70 = 26\ 346,14, \\ ФСЗ_к &= 42\ 879,83 + 6\ 210,77 + 6\ 900,85 + 4\ 508,56 = 60\ 500,05. \end{aligned}$$

Косвенные затраты также обусловлены произведенным валовым внутренним продуктом, который определяется по формуле (5):

$$ВВП_{О/К, БА/ОНМК/ИМ/АС} = ВВП_1 \times Д_{БА/АС/ОНМК/ИМ} \times П_3 \times ПО_{О/К, БА/АС/ОНМК/ИМ}, \quad (5)$$

где  $ВВП_{О/К, БА/ОНМК/ИМ/АС}$  – произведенный валовый внутренний продукт одним пациентом в связи с временной нетрудоспособностью по причине обострения БА, или астматического статуса или развития ИМ, или ОНМК в основной или контрольной группах;  $ВВП_1$  – валовый внутренний продукт на одного занятого в производстве за один день (2225 руб. 20 коп. на 2017 г).

Следовательно, рассчитали произведенный валовый внутренний продукт одним пациентом при обострении БА, развитии ОНМК и ИМ в обеих группах:

$$\begin{aligned} ВВП_{0, БА} &= 2225,20 \times 60 \times 0,75 \times 0,316 = 31\ 642,34, \\ ВВП_{0, ОНМК} &= 2225,20 \times 100 \times 0,75 \times 0,066 = 11\ 014,74, \\ ВВП_{0, ИМ} &= 2225,20 \times 70 \times 0,75 \times 0,033 = 3855,16, \\ ВВП_{к, БА} &= 2225,20 \times 60 \times 0,75 \times 0,756 = 75\ 701,30, \\ ВВП_{к, АС} &= 2225,20 \times 45 \times 0,75 \times 0,146 = 10\ 964,67, \\ ВВП_{к, ОНМК} &= 2225,20 \times 100 \times 0,75 \times 0,073 = 12\ 182,97, \\ ВВП_{к, ИМ} &= 2225,20 \times 70 \times 0,75 \times 0,073 = 8528,08. \end{aligned}$$

Общий произведенный валовый внутренний продукт одним пациентом в основной и контрольной группе складывается из:

$$ВВП_{О/К} = ВВП_{О/К, БА} + ВВП_{О/К, ОНМК} + ВВП_{О/К, ИМ}, \quad (6)$$

и составил:

$$\begin{aligned} ВВП_0 &= 31\ 642,4 + 11\ 014,74 + 3855,16 = 46\ 512,30, \\ ВВП_к &= 75\ 701,30 + 10\ 964,67 + 12\ 182,97 + 8528,08 = 107\ 377,02. \end{aligned}$$

Суммарно прямые и косвенные затраты в расчете на одного пациента, определяемые по формуле (7):

$$З_{О/К} = ЗП_{О/К} + ФСЗ_{О/К} + ВВП_{О/К}, \quad (7)$$

составят:

$$\begin{aligned} З_0 &= 38\ 206,72 + 26\ 346,14 + 46\ 512,30 = 111\ 065,16 \text{ руб.} \\ З_к &= 65\ 704,13 + 60\ 500,05 + 107\ 377,02 = 233\ 581,37 \text{ руб.} \end{aligned}$$

Исходя из полученных данных, коэффициент экономичности ( $K_{эк}$ ) в основной группе определяется по формуле (8):

$$K_{эк} = ЗП : З, (8)$$

$$K_{эк, о} = 11\ 505,72 : 111\ 065,16 = 0,10$$

$$K_{эк, к} = 4878,13 : 233\ 581,37 = 0,02.$$

В основной группе коэффициент экономичности значительно выше ( $p < 0,05$ ).

Фактически, экономический эффект от применения усовершенствованной программы диспансеризации пациентов БА с КС в два раза выше, чем в контрольной группе пациентов БА с КС, и составляет 122 516 руб. 21 коп. в расчете на одного пациента относительно используемой стандартной схемы диспансеризации в клинической практике.

**Заключение.** Традиционные, нерегулярные, неадекватные состоянию больных БА методы диспансеризации, приводят к снижению КЖ больных БА, к рецидивированию обострений, респираторных, кардиоваскулярных осложнений, к нарастанию ХДН, симптомов БА и КС, к ограничению в своей повседневной деятельности, а также ведут к гораздо большим затратам на лечение пациентов и влекут экономические потери для регионов и страны в целом.

В программе ведения больных с БА и КС, диспансеризации и реабилитации для повышения качества их жизни необходимо учитывать особенности течения, лечения данных пациентов в условиях сурового урбанизированного Севера (Ушаков В. Ф., 2002-2016). Таким образом, достижение необходимой эффективности в пульмонологии возможно при наличии информации о механизмах ее формирования. Экономические затраты в расчёте на одного пациента в основной группе составили 233 581,37 руб. в год, а в контрольной 111 065,16 руб. в год. Полученные данные свидетельствуют о предпочтении использования предложенной программы диспансеризации пациентов БА с КС еще и с точки зрения экономической эффективности, а это в свою очередь подтверждает преимущество предлагаемой усовершенствованной технологии диспансеризации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Демко И. В. Оптимизация диагностических и лечебных программ для больных бронхиальной астмой на модели крупного промышленного города: автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2007. 23 с.
2. Зырянов С. К., Галева Ж. А., Белоусов Ю. Б. Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть! // Лечащий врач. 2014. № 11. С. 72-74.
3. Социально-экономические потери от бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни лёгких в Российской Федерации. Сводный отчет. М.: РБОФ «Качество жизни». 125 с.
4. Ушаков В. Ф. Проблемы северной пульмонологии. Сургут: Изд-во СурГУ, 2006. С. 3-36.
5. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма». С. 2011-2015.
6. Daley-Yates P. T., Parkins D. A. Establishing bioequivalence for inhaled drug; weighing the evidence // Expert Opin. Drug Deliv. 2011.
7. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-effektivnosti-terapii-bronhialnoy-astmy-na-terapevticheskom-uchastke>.

## Контактная информация

Садриева Елена Валерьевна, тел.: +7-900-388-88-18, e-mail: [cvetok26@mail.ru](mailto:cvetok26@mail.ru).

## Сведения об авторах

Садриева Елена Валерьевна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Зуевская Татьяна Валерьевна, д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» г. Ханты-Мансийск.

Мартемьянова Елена Алексеевна, врач-терапевт БУ «Ханты-Мансийская окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийск.

Аксёнов Василий Васильевич, к. м. н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» г. Ханты-Мансийск.

Павлов Прохор Игоревич, к. м. н., зав. отделением рентгенохирургии БУ «Ханты-Мансийская окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийск.

**Фомин И. В., Зуевская Т. В., Аксенов В. В., Павлов П. И.**

БУ ХМАО-Югры ОКД Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии, г. Сургут

БУ ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск

БУ ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ОКБ, г. Ханты-Мансийск

## ПРИМЕНЕНИЕ МАНЕВРА РЕКРУТИРОВАНИЯ АЛЬВЕОЛ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ НА ФОНЕ ГРИППА А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)

**Цель.** Оценить эффективность применения маневра рекрутирования альвеол (рекрутмент-маневр) по «щадящей» методике у пациентов с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>).

**Материал и методы.** Больные с тяжёлой вирусно-бактериальной пневмонией (n = 46) с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), разделенные на две группы. Основную (1-ю) группу составили 23 больных тяжёлой вирусно-бактериальной пневмонией с ОРДС на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) (13 женщин, 10 мужчин в возрасте 38,5 ± 2,6 лет). Во 2-ю контрольную группу вошли 23 больных (14 женщин, 9 мужчин в возрасте 37,9 ± 2,4). Все больные получали противовирусную терапию осельтамивир (Тамифлю) или имидазолилэтанамид пентандиновой кислоты (Ингавирин), по показаниям, этиотропную антибактериальную терапию (по результатам бактериологических исследований), рестриктивную инфузионную терапию, симптоматическую терапию. В контрольной (2-й) группе ИВЛ проводилась по традиционной методике, в основной (1-й) группе проводились сеансы рекрутмент-маневра (РМ) по «щадящей» методике.

**Результаты.** В статье представлено обоснование применения «щадящей» методики рекрутмент-маневра и данные об ее эффективности у больных с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Терапевтический эффект использования современной стратегии респираторной терапии (рекрутмент-маневр по «щадящей» методике) показал улучшение механики дыхания и более раннее регрессирование гипоксемии, что привело к снижению летальности, уменьшению времени нахождения на ИВЛ, и снижению показателя койко-дня.

**Заключение.** Положительный терапевтический эффект был более выраженным (летальность была в два раза ниже) в группе больных тяжёлой вирусно-бактериальной пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), получавших сеансы рекрутирования альвеол в «щадящем» режиме и адекватное комплексное лечение.

**Ключевые слова:** тяжелая вирусно-бактериальная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, грипп А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), рекрутмент-маневр.

**Актуальность.** Грипп и пневмония в настоящее время являются наиболее жизнеугрожающими заболеваниями человека. Так, согласно данным ВОЗ, в странах со средним уровнем доходов именно инфекции нижних дыхательных путей – пневмония и грипп занимают четвертое место среди ведущих причин смерти от различных заболеваний, уступая лишь инфарктам и сосудистым катастрофам, забирая на себя более 3 млн. летальных исходов по всему миру [1].

Известно, что пневмония диагностируется у 5-38% пациентов с гриппом А и у 10% с гриппом В, в случае А/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>/09 – в 50-96% [6, 7, 11, 12]. При этом в последние годы вирусы гриппа вследствие мутаций с образованием новых высокопатогенных подтипов смогли преодолеть межвидовой барьер, и это обусловило развитие целого ряда эпидемий по всему миру («птичий» грипп – А/H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> в 1997 году, эпидемия «свиного» гриппа – А/H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> в 2009-м и 2016-м) [2]. Следует признать, что развитие пневмонии на фоне гриппа является непростой клинической задачей для практического врача и требует внедрения целого

ряда подходов, способных привести к оптимизации оказания помощи в подобного рода ситуациях [3, 6].

Учитывая высокую летальность пациентов с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), мы решили усовершенствовать комплексное лечение этих пациентов и использовать современную методику респираторной терапии (рекрутмент-маневр по «щадящей» методике), учитывая особенности и характер повреждения легких при пневмонии с ОРДС на фоне гриппа.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 46 больных проживающих в Югре в возрасте от 18 до 59 лет. Больные с тяжёлой вирусно-бактериальной пневмонией (n = 46) с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), разделенные на две группы. Основную (1-ю) группу составили 23 больных тяжёлой вирусно-бактериальной пневмонией с ОРДС на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) (13 женщин, 10 мужчин в возрасте 38,5 ± 2,6 лет). Во 2-ю контрольную группу вошли 23 больных (14 женщин,



Fomin I. V., Zuevskaya T. V., Aksenov V. V., Pavlov P. I.

## USE OF THE ALVEOLI RECRUITMENT MANEUVER IN PATIENTS WITH SEVERE VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIA WITH AN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH THE BACKGROUND INFLUENZA A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>)

**Aim.** To evaluate the effectiveness of the alveoli recruitment maneuver using the «soft» method in patients with severe viral-bacterial pneumonia with acute respiratory distress syndrome with the background of influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>).

**Material and methods.** Patients with severe viral-bacterial pneumonia (n = 46) with acute respiratory distress syndrome with Influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), divided into two groups. The main (1st) group consisted of 23 patients with severe viral-bacterial pneumonia with ARDS with the background Influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) (13 women, 10 men aged 38.5 ± 2.6 years). The 2nd control group included 23 patients (14 women, 9 men aged 37.9 ± 2.4). All patients received antiviral therapy with Oseltamivir (Tamiflu) or imidazolyl ethanamide pentandinic acid (Ingavirin) (if necessary), etiotropic antibacterial therapy (based on bacteriological studies), restrictive infusion therapy, symptomatic therapy. In the control (2nd) group, the artificial lung ventilation was performed according to the traditional method, in the main (1st) group, recruitment-maneuver (RM) sessions were conducted according to the «soft» method.

**Results.** The article presents the rationale for the use of «soft» recruitment maneuver methods and data on its effectiveness in patients with severe viral and bacterial pneumonia with acute respiratory distress syndrome with the background influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). The therapeutic effect of the use of modern strategies of respiratory therapy (recruitment maneuver by «soft» method) showed an improvement in the mechanics of breathing and earlier regression of hypoxemia, which led to a decrease in mortality, a decrease in the time spent on the artificial lung ventilation, and a decrease in the bed day rate.

**Conclusion.** The positive therapeutic effect was more pronounced (the mortality rate was two times lower) in the group of patients with severe viral and bacterial pneumonia with acute respiratory distress syndrome with influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) who received alveoli recruitment sessions in a «soft» mode and adequate complex treatment.

**Keywords:** severe viral-bacterial pneumonia, acute respiratory distress syndrome, influenza A (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), recruitment maneuver.

9 мужчин в возрасте 37,9 ± 2,4). Все больные получали противовирусную терапию осельтамивир (Тамифлю) или имидазолилэтанамид пентандиновой кислоты (Ингавирин), по показаниям, этиотропную антибактериальную терапию (по результатам бактериологических исследований), рестриктивную инфузионную терапию, симптоматическую терапию. В контрольной (2-й) группе ИВЛ проводилась по традиционной методике, в основной (1-й) группе проводились сеансы рекрутмент-маневра (РМ) по «щадящей» методике.

У всех больных диагностирован грипп А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) при идентификации антигена РНК в назофарингеальных смывах или аспирата из верхних дыхательных путей методом ПЦР.

Диагноз ОРДС выставляли на основании так называемой «Берлинской дефиниции» – результатах согласительной конференции в Берлине 2011 года [15]. Степень повреждения легких и эффективность респираторной терапии определяли по шкале LIS (Lung Injury Score). Результаты получены на сертифицированном оборудовании: мультиспиральная КТ (64 срезов) на аппарате «Aquilion» фирмы «Toshiba» и «HiSpeed» фирмы «GE», респираторы «Savina-300» фирмы DRAGER (Германия), лабораторный контроль газового и кислотно-щелочного состава крови «ABL 835 Flex» (Дания), прикроватный мониторинг «Infiniti» фирмы DRAGER (Германия). Использованы методики сбора и обработки исходной информации с использованием

пакета прикладных компьютерных программ Microsoft Statistica for Windows 2000, «Biostat» с применением критериев Фридмана, Стьюдента (при p < 0,05).

Обоснование применения рекрутмент-маневра (РМ) у больных тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>). Несмотря на прогресс медицины критических состояний, летальность при остром респираторном дистресс-синдроме остается высокой и составляет более 40% [13].

У пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) легкие состоят из зон аэрации и зон альвеолярного коллапса, которые приводят к внутрилегочному шунтированию и гипоксемии. ИВЛ может усиливать коллабирование альвеол и потенциально приводить к повреждению легких, возникающими из-за напряжения при сдвиге поверхностей между аэрированными и коллабированными частями легкого и повторного открытия и закрытия альвеол. На основании стратегии «открытых легких» рекрутмент-маневр может быть использован для достижения альвеолярного рекрутирования, в то время как РЕЕР предотвращает альвеолярный коллапс [5].

Маневр рекрутмента – это преднамеренный динамический процесс временного повышения транспульмонального давления, целью которого является открытие нестабильных безвоздушных (коллабированных) альвеол [5].

Применение маневра открытия у больных с ОРДС позволяет открыть (рекрутировать спавшиеся альвеолы) за счет временного повышения транспульмонального давления и препятствовать последующему спадению (дерекрутменту) альвеол за счет адекватно подобранного РЕЕР. Отсутствие подходящего РЕЕР приводит к быстрому ателектазированию спавшихся альвеол и сводит на нет проведение маневра [10]. Фактором, влияющим на успешность проведения маневра, является вид повреждения легких.

При прямом (легочном) повреждении легких первично поражается альвеолярный эпителий, приводя к альвеолярному отеку, отложению фибрина и агрегации нейтрофилов. При непрямом (внелегочном) повреждении воспалительные медиаторы выделяются из экстрапульмонарных очагов, приводя к нарушению микроциркуляции, интерстициальному отеку и относительно скудному альвеолярному отеку [16].

Описано большое количество разных способов проведения рекрутмента. Наиболее широко используемый тип РМ это СРАР 20-40 см вод. ст. на 20-120 с [9, 14]. В последнее время внимание исследователей направлено на применение PCV с увеличением РЕЕР (пошаговая методика) как более эффективный метод РМ, обеспечивающий декрементный подбор оптимального РЕЕР, что позволяет не только открыть нестабильные альвеолы, а (что важно!) поддерживать их стабильность [8].

Учитывая прямой характер повреждения и развития ОРДС, следовательно низкий потенциал рекрутабельности, было принято решение о применении «щадящей» методики. Мы применяли пошаговую стратегию, в режиме вентиляции с управлением по давлению увеличивали  $P_{ins}$  и РЕЕР на 3 см вод. ст. с шагом 10 аппаратных вдохов под контролем дыхательного объема и податливости, определяли давление открытия альвеол (увеличение дыхательного объема, податливости, рост  $SpO_2$ ), после достижения уровней  $P_{ins}$  и РЕЕР, при которых не происходит дальнейшего увеличения дыхательного объема, податливости и  $SpO_2$ , уменьшали давление в дыхательных путях до величин на предыдущем шаге. Таким образом исключали чрезмерно высокое давление в дыхательных путях и риск баротравмы. Также мы не выполняли поиск давления закрытия альвеол чтобы не подвергать пораженные легкие ателектотравме, при дерекрутировании в момент закрытия альвеол и повторном маневре. Используя данный «щадящий» подход методика стала более индивидуализированной, эффективной и безопасной.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенных исследований установлено, что в исходном состоянии показатель гипоксемии (индекс оксигенации –  $PaO_2/FiO_2$ , мм рт. ст.) как у больных 1-й группы, так и больных контрольной группы существенно не отличались между собой и составил соответственно: 146,5 (84,6; 155,2), 148 (131,8; 160)  $p < 0,05$ . Используя «щадящую» методику маневра рекрутмента в 1-й

группе уже через 24 часа удавалось стабилизировать состояние пациентов, а через 6 суток установлена нормализация (по сравнению с исходными) показателей оксигенации  $PaO_2/FiO_2$  (мм рт. ст.), которые составляли соответственно 250 (224,7; 260,2); 317 (260; 340,6)  $p < 0,05$ .

Иная картина наблюдалась у лиц контрольной группы (2-й), у которых улучшение показателей оксигенации отмечалось лишь к 6-м суткам (которые не достигали границы норм)  $PaO_2/FiO_2$  (мм рт. ст.) и составляли соответственно: 170 (129,9; 192,1), 231 (189; 260)  $p < 0,05$ . Установлено, что у больных основной группы на фоне комплексного этио-патогенетического лечения, с использованием «щадящей» методики рекрутмента отмечалось более быстрое улучшение биомеханических показателей лёгких: через 24 часа повышение статической растяжимости (Cstat) лёгких (мл/см. вод. ст.) с  $23,2 \pm 1,3$  до  $32,6 \pm 1,4$  с постепенным нарастанием через 12 суток до  $45,2 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ). При этом на фоне возврата в газообмен рекрутируемых альвеол наблюдалось постепенное снижение (в см вод. ст.) пикового давления (PIP) и среднего давления в дыхательных путях через 24 часа соответственно: с  $35,0 \pm 1,3$  до  $34,2 \pm 2,1$ , и  $25,2 \pm 1,5$  до  $22,3 \pm 1,3$ , с более значимым снижением через 6 суток соответственно до  $26,3 \pm 1,9$  и  $18,2 \pm 1,2$  а через 12 суток до  $23,4 \pm 1,8$  и  $15,4 \pm 1,1$  ( $p < 0,05$ ).

В то же время у больных контрольной подгруппы отмечалось более медленное улучшение показателей механики дыхания. Так, (Cstat) статическая растяжимость (мл/см вод. ст.) у лиц контрольной подгруппы увеличилась по сравнению с исходными данными только через 16 суток (с  $25,4 \pm 1,2$  до  $34,5 \pm 1,4$ ). Показатели (см вод. ст.) пикового давления (PIP) и среднего давления в дыхательных путях снижались в процессе лечения в затыжном режиме, достоверно изменились только через 12 суток и снизились соответственно: с  $34,6 \pm 1,6$  до  $25,2 \pm 1,8$ , с  $24,6 \pm 1,8$  до  $18,6 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ).

Оценка динамики степени повреждения легких по LIS (Lung Injury Score) так же показала эффективность использования маневра рекрутмента в «щадящем» режиме. Так в основной 1-й группе с исходных 3,4 баллов к 6-м суткам составляла 3,0 балла, а через 12 дней составила 1,4 балла. Во 2-й контрольной группе с исходных 3,4 баллов, лишь к 12-м суткам составляла 3,0 балла, и снизилась до 2,0 баллов только через 16 дней.

Таким образом, полученные данные: улучшение показателей биомеханики легких, регрессирование гипоксемии, уменьшение степени повреждения легких со стабилизацией состояния пациентов, свидетельствуют об эффективности использования маневра рекрутмента по «щадящей» методике, на фоне этиотропного лечения. Выполняя достаточно агрессивный метод респираторной терапии, маневр рекрутмента, мы исключили дополнительное повреждение легких и риск осложнений (баротравма, ателектотравма) применив «щадящий» режим рекрутирования колла-

бированных альвеол (не проводили поиск закрытия альвеол и повторный рекрутмент после определения давления закрытия), что позволило проводить маневр более индивидуально, эффективно и безопасно. Длительность ИВЛ составила в основной группе 14 дней, в контрольной группе – 22 дня. Проведено койко-дней в стационаре – 27 дней в 1-й группе, 44 дня во 2-й группе. Летальность в основной группе составила 3-е больных (13%), в контрольной группе – 6 больных (26%).

**Заключение.** Полученные данные позволяют сказать, что применение маневра рекрутмента в «щадящем» режиме на фоне этиотропного лечения, своевременной диагностики и начала интенсивной терапии, эффективно у пациентов с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией с острым респираторным дистресс-синдромом на фоне гриппа А (H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Доступно на: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/).
2. Зайцев А. А. Пневмония у больного гриппом: ключевые вопросы диагностики, лечения и профилактики // Медицинский алфавит. 2018. Т. 3, № 28. С. 5.
3. Зайцев А. А., Овчинников Ю. В., Чернов С. А., Кондратьева Т. В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста // Военно-медицинский журнал. 2014. Т. 335, № 3. С. 31-38.
4. Малюгина О. А., Куимова Ж. В. Особенности диагностики, лечения и профилактики пневмоний на фоне ОРВИ у больных пожилого и старческого возраста // Научный форум. Сибирь. 2016. Т. 2, № 2. С. 20-22.
5. Марченков Ю. В., Мороз В. В., Измайлов В. В. Патфизиология рекрутирующей вентиляции и ее влияние на биомеханику дыхания (обзор литературы) // Анестезиология и реаниматология. 2012. № 3. С. 34-35.
6. Овчинников Ю. В., Зайцев А. А., Синопальников А. И., Крюков Е. В., Харитонов М. Ю., Чернов С. А., Макаревич А. М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия // Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337, № 3. С. 4-14.
7. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Черняев А. Л. с соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. 2013.
8. Barbas C. S. V., de Matos G. F. J., Pincelli M. P. et al. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary // Curr. Opin. Crit. Care 2005. № 11 (1). P. 18-28.
9. Fan E., Wilcox M. E., Brower R. G. et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2008. № 178. P. 1156-1163.
10. Girgis K., Hamed H., Khater Y., Kacmarek R. M. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment // Respir. Care 2006. № 51 (10). P. 1132-1139.
11. Nicholson K. Managing influenza in primary care // Blackwell Science. 1999. P. 106.
12. Offenstadt G., Bonmarin I., Guidet B. et al. Severity of pH1N1 influenza A // Crit Care Med. 2011. V. 39 (4). P. 925-6.
13. Phua J., Badia J. R., Adhikari N. K.J. et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. № 179. P. 220-227.
14. Piacentini E., Villagra A., Lopez-Aguilar J., Blanch L. Clinical review: The implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury // Crit. Care 2004. № 8. P. 115-121.
15. Ranieri V. M., Rubenfeld G. D., Thompson B. T., Ferguson N. D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A. S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition // JAMA 2012. № 307 (23). P. 2526-33.
16. Rocco P. R.M., Pelosi P. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality? // Cyrr. Opin. Crit. Care Med. 2008. № 14. P. 50-55.

#### Контактная информация

Зуевская Татьяна Валерьевна, тел.: +7-904-878-11-91,  
e-mail: z-alnair@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Фомин Илья Владимирович, врач БУ ХМАО-Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут.

Зуевская Татьяна Валерьевна, д. м. н., доцент профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и факультетской терапии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» г. Ханты-Мансийск.

Аксёнов Василий Васильевич, к. м. н., доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии БУ ВПО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Павлов Прохор Игоревич, к. м. н., зав. отделением рентгенохирургии БУ «Ханты-Мансийская окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск.

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кириллов Ю. А., Козлова М. А., Чернов И. А., Макарецва Л. А.,  
Арешидзе Д. А., Штемплевская Е. В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва  
ГОУ ВО МО «Московский государственный областной университет», г. Москва  
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ОРГАНИЗАЦИЮ ЦИРКАДНЫХ РИТМОВ НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У САМЦОВ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР В ВОЗРАСТЕ 6 МЕСЯЦЕВ

**Цель.** Изучить влияние хронической алкогольной интоксикации на суточную ритмичность ряда микро-морфометрических показателей, характеризующих морфофункциональное состояние печени, а также некоторых биохимических констант.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 80 самцах крыс линии Вистар в возрасте 6 месяцев, массой  $300 \pm 20$  г, разделенных на 2 равные группы. Первая группа служила контролем. Крысы второй группы (эксперимент) содержались в аналогичных условиях, но вместо воды получали 15% раствор этанола *ad libitum*. Через три недели эксперимента, после измерения температуры тела животных проведена их эвтаназия в углекислотной камере в 9.00, 15.00, 21.00 и 3.00 часа. Для исследования отобранные образцы крови, извлечена печень. Осуществляли патоморфологическое исследование печени, оценивали суточную динамику ядра и клетки (по площади и ядерно-цитоплазматическому отношению), ректальной температуры, общего белка, альбумина и глюкозы крови. Достоверность циркадной ритмичности (ЦР) определяли посредством косинор-анализа.

**Результаты.** Гистологическое исследование выявило в печени крыс экспериментальной группы ряд изменений, характерных для хронической алкогольной интоксикации: мелко- и крупнокапельный стеатоз, расширение и клеточную инфильтрацию портальных трактов, очаговые некрозы. Исследование свидетельствует о комплексных изменениях в организации ритмостаза в эксперименте как на клеточном, так и на системном уровнях. Среди рассмотренных микроморфометрических параметров ЦР сохраняются только для ядра, однако претерпевают существенную перестройку. О хронодеструктивном влиянии хронической интоксикации алкоголем свидетельствует разрушение ЦР температуры в эксперименте. При этом ЦР содержания глюкозы, общего белка и альбумина в плазме крови в эксперименте сохраняются, претерпевая существенные амплитудно-фазовые изменения по сравнению с контролем.

**Заключение.** Интоксикация алкоголем в описанных условиях приводит к существенному изменению ритмостаза млекопитающих, проявляющемуся в десинхронозе, разрушении и перестройке ЦР исследованных параметров, характеризующих морфофункциональное состояние печени.

**Ключевые слова:** циркадные ритмы, алкоголь, десинхроноз, световой режим.

**Актуальность.** Ритмичность функционирования является одним из фундаментальных свойств всех живых систем различного уровня организации. Из биологических ритмов наиболее значимыми для млекопитающих являются циркадные ритмы (ЦР) [19]. Временная организация систем организма млекопитающих, являясь генетически обусловленной, тем не менее, достаточно пластично модулируется под действием периодических факторов внешней среды – синхронизаторов, или пейсмейкеров [3, 7], ведущую роль среди которых играет световой режим. Следующие друг за другом циклы жизненных процессов различаются

по своим параметрам – амплитуде, фазе. В тех случаях, когда адаптационные процессы протекают нормально, степень воздействия стрессоров на циркадные ритмы незначительна. В противном случае ритмические процессы организма утрачивают свою правильность, регулярность, возникает десинхроноз, который может привести к развитию заболеваний и патологических состояний [6, 8].

Одним из антропогенных факторов среды, к которому приходится адаптироваться организму, является алкоголь, а точнее – алкогольная интоксикация. Как любая болезнь, алкоголизм может нарушать синхрон-



Kirillov Yu. A., Kozlova M. A., Chernov I. A., Makartseva L. A., Areshidze D. A., Shtemplevskaya E. V.

## INFLUENCE OF CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION ON THE ORGANIZATION OF CIRCADIAN RHYTHMS OF SOME BIOLOGICAL PARAMETERS IN MALE WISTAR RATS AT THE AGE OF 6 MONTHS

**Aim.** Studying the effect of chronic alcohol intoxication on the daily rhythm of micromorphometric and other parameters characterizing the morphofunctional state of the liver.

**Materials and methods.** The study was conducted on 80 male Wistar rats aged 6 months, weighing  $300 \pm 20$  g, divided into 2 equal groups. The first group served as control, rats of second group (experiment) were kept under similar conditions but received a 15% solution of ethanol ad libitum instead of water. After three weeks, after measuring the body temperature animals were euthanized at 9.00, 15.00, 21.00 and 3.00 hours. Blood samples were taken, the liver was extracted. A pathomorphological study of the liver was carried out, the daily dynamics of the nucleus and cell (by area and nuclear-cytoplasmic ratio), rectal temperature, total protein, albumin and blood glucose were evaluated. Reliability of circadian rhythm (CR) was determined by cosinor analysis.

**Results.** Some changes characteristic for chronic alcohol intoxication are revealed in experiment: steatosis, dilatation and cellular infiltration of portal tracts, focal necrosis. The study indicates complex changes in the organization of rhythmogenesis in the experiment at both the cellular and systemic levels. Among the micromorphometric parameters considered, CRs are preserved only for the nucleus, however, they undergo significant rearrangement. The chronodestructive effect of chronic alcohol intoxication is evidenced by the destruction of temperature CR in the experiment. In this case, the CRs of the content of glucose, total protein and albumin in the blood plasma in the experiment is preserved, undergoing significant amplitude-phase changes compared to the control.

**Conclusion.** Alcohol intoxication under the described conditions leads to a significant change in the rhythmogenesis of mammals, which manifests itself in desynchronization, destruction and rearrangement of the CR of the studied parameters characterizing the morphofunctional state of the liver.

**Keywords:** circadian rhythms, alcohol, desynchronization, light regime.

ность многих нормальных физиологических циклов и регулирующих их механизмов. Алкоголь является наиболее широко известным психоактивным веществом в мире, влияющим практически на все органы и физиологические функции, включая хроноструктуру млекопитающих [16].

Хроническое употребление алкоголя, как правило, сопровождается нарушением ряда циркадных ритмов как у людей, так и лабораторных животных [12]. Показано, что более чем у 50% лиц с алкогольной зависимостью отмечаются крайне низкие показатели секреции ночного мелатонина – менее 30 пг/мл [15]. У этих больных существует очевидная инверсия фазы выработки мелатонина как в период алкоголизации, так и при абстинентном синдроме, в том числе и осложненном алкогольным делирием [17]. Даже однократный прием этанола может вызывать существенные хронобиологические сдвиги: как амплитудно-фазовые нарушения ритмов, так и десинхроноз. Признаки последнего сохраняются после полной элиминации алкоголя в течение нескольких суток [18]. У части пациентов с алкогольной зависимостью даже при длительном воздержании так и не происходит нормализации суточных биоритмов, в связи с чем была высказана гипотеза о первичности уже самого десинхроноза в патогенезе алкогольной болезни [20].

В то же время, известно, что развитие и прогрессирование алкогольной болезни во многом зависят от уровня базального метаболизма этанола в печени, обусловленного генетически и носящего индивидуальный характер [2]. Это объясняется тем, что печени

принадлежит важнейшая роль в межсистемной кооперации, она является основным регулятором обмена веществ в организме млекопитающих, и именно это обуславливает её значение в качестве основного органа, поддерживающего гомеостаз, а её морфофункциональное состояние во многом определяет и компенсаторные возможности организма. В то же время печень является наиболее уязвимой при алкоголизме, а патологические процессы, возникающие в ней, существенно изменяют метаболизм других органов и систем, поскольку даже при пьянстве – второй стадии алкогольной болезни формируются прямые и обратные патологические связи между печенью, сердцем и головным мозгом.

Естественно, что при алкогольной болезни происходит изменение уровня значительного ряда биологических констант, в том числе и характеризующих морфофункциональное состояние печени. Вместе с тем, данные о влиянии хронической алкогольной интоксикации на суточную ритмичность показателей состояния печени немногочисленны.

В связи с этим представлялось актуальным исследовать влияние хронической алкогольной интоксикации на суточную ритмичность ряда микроморфометрических показателей, характеризующих морфофункциональное состояние печени, и ряда других констант: ректальной температуры, общего белка, альбумина и глюкозы.

**Цель.** Изучить влияние хронической алкогольной интоксикации на суточную ритмичность ряда микроморфометрических показателей, характеризующих

морфофункциональное состояние печени, а также некоторых биохимических констант.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 80 самцах крыс линии Вистар в возрасте 6 месяцев, массой  $300 \pm 20$  г. Животные были получены из питомника филиала «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Крысы были разделены на 2 равные группы. Животные первой группы служили контролем. Особей содержали в пластиковых клетках при свободном доступе к воде в условиях фиксированного светового режима «свет-темнота» (10:14 часов) в течение 3 недель. Животных второй группы (эксперимент) содержали в тех же условиях, но вместо воды ежедневно в качестве питья был предложен 15% раствор этанола *ad libitum*.

Критерием отбора крыс в экспериментальную группу, наряду с отсутствием видимых отклонений в состоянии и поведении, являлось исходное предпочтение 15% раствора этилового спирта водопроводной воде. Для этого в течение 3 дней проводили предварительный эксперимент в индивидуальных клетках со свободным доступом к обеим жидкостям.

Эвтаназию осуществляли спустя три недели после начала эксперимента в углекислотной камере, оборудованной устройством для верхней подачи газа (100% CO<sub>2</sub>) в 9.00, 15.00, 21.00 и 3.00. Заполнение объема камеры газом осуществляли со скоростью 20% в минуту во избежание возникновения у животных диспноэ и боли. Перед умерщвлением производили измерение температуры тела животных, а после – отбор образцов крови для биохимических исследований и извлечение печени для морфологического исследования.

Все эксперименты на животных проводили в соответствии с требованиями директивы ЕС 86/609/ ЕЕС и Российского законодательства, их регулирующих.

Для гистологического исследования после фиксации образцов печени 10% нейтральным забуференным формалином осуществляли проводку печени через спирты возрастающей концентрации (50%, 60%, 70%, 80% и 96%) и ксилол с последующей заливкой в гистологическую среду «Гистомикс» (БиоВитрум, Россия). Гистологические серийные срезы толщиной 5-6 мкм были получены на роторном микротоме МПС-2 (СССР). Окраску гематоксилином и эозином осуществляли по общепринятой методике, затем срезы заключали в монтирующую среду БиоМаунт (БиоВитрум, Россия). Микроскопию препаратов проводили на цифровом микроскопе Nikon Eclipse 801 с применением цифровой фотокамеры Nikon DI-FI (Япония), были использованы окуляры  $\times 10$ ,  $\times 15$ , объективы  $\times 4$ ,  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ . С каждого исследованного препарата выполняли по 10 цифровых снимков случайно выбранных полей зрения при увеличении  $\times 400$ ,  $\times 1000$ .

Суточную динамику состояния ядра и клетки оценивали по их площади и ядерно-цитоплазматическому отношению. При морфометрических исследованиях

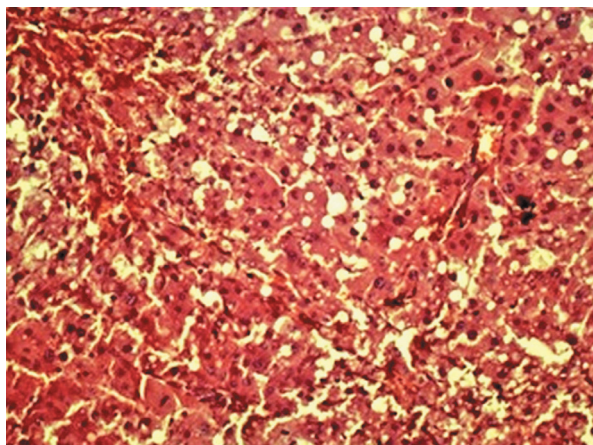
для определения площади поперечного сечения гепатоцитов и площади поперечного сечения их ядер использовали программу «Image J» (США) с соответствующими плагинами [4]. Измерения проводили в микрометрах после предварительной геометрической калибровки по оцифрованной с тем же увеличением шкале объект-микрометра. Рассчитывали ядерно-цитоплазматическое отношение в клетках по формуле:  $ЯЦО = S_n/S_{ц}$ , где:  $S_n$  – площадь ядра клетки;  $S_{ц}$  – площадь цитоплазмы.

В плазме крови с помощью анализатора StatFax-3300 (США) и соответствующих наборов «Spinreact» (Испания) определяли содержание глюкозы, общего белка и альбумина.

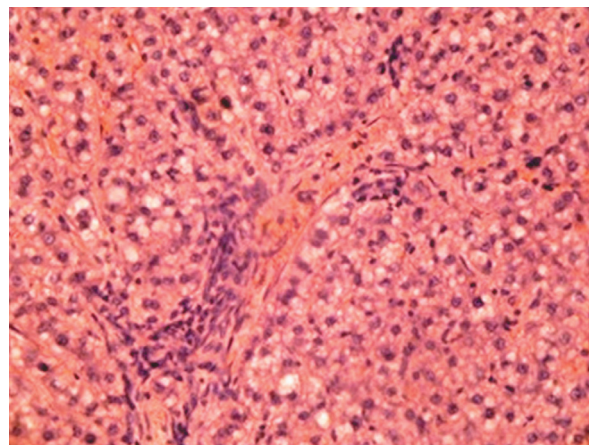
Для измерения ректальной температуры использовали термометр BIO-TK8851 (Bioseb, USA).

Полученные данные анализировали с использованием программы «GraphPad Prism 6.0» путем расчета средних величин, стандартного отклонения, средней ошибки средней арифметической. Цифровые ряды, характеризующие суточные колебания изучаемых физиологических ритмов животных, подвергали математической обработке. В качестве метода унифицированного исследования биологических ритмов применяли косинор-анализ с помощью приложений «Cosinor 2.4 for Excel 2000/XP» и «Cosinor Ellipse 2006». Определяли наличие достоверного циркадного ритма, а также его акрофазы – меры пикового времени общей ритмической изменчивости за 24-часовой период, и амплитуды – половины общей ритмической изменчивости в цикле. Акрофазу выражали в часах, значения амплитуды – в тех же единицах, что и исследуемые переменные.

При использовании метода статистической обработки данных точечные оценки параметров ритмики всех индивидуумов, входящих в отобранную группу, составили некий рой. Учитывая однородность группы и наличие лишь случайной вариабельности, считали точки, нормально распределенные относительно общего (группового) центра. Соотношения амплитуды и акрофазы представляли в форме эллипса ошибок или доверительного эллипса. Учитывали два параметра – отклонение и фазу, а при синусоидальной модели – синусную и косинусную компоненты колебания. Рассчитывали параметры доверительных эллипсов: координаты центра, угол наклона длинной полуоси, величину полуосей, координаты точек контура, внутри которого находится с заданной вероятностью определенная доля точек роя (доверительные границы эллипса). На основании этих данных вычисляли: расстояние от центра эллипса до центра координат, что соответствовало амплитуде (отклонению) группового ритма; углы наклона касательных, проведенных из центра координат к контуру эллипса (погрешность фазы); длину полудиаметра эллипса на линии центров (погрешность амплитуды). В случае, если доверительный эллипс перекрывал центр координат, наличие ритма при заданном уровне значимости считали недостоверным. Степень взаимного пере-



**Рис. 1.** Печень крыс экспериментальной группы. Дискомплексація печеночних балок, жировая дистрофия гепатоцитов в пре- и перипортальной (II) зоне печеночного ацинуса. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$



**Рис. 2.** Печень крыс экспериментальной группы. Клеточная инфильтрация, расширение и полнокровие междольковой вены и жировая дистрофия гепатоцитов в перипортальной (I) зоне печеночного ацинуса. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

Таблица 1

#### Характеристика суточной динамики и ЦР исследованных микроморфометрических параметров печени

| Показатели / группа                           | Суточная динамика исследованных параметров |                   |                   |                   | Амплитудно-фазовые характеристики обнаруженных циркадных ритмов |           |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------|
|                                               | 9 часов                                    | 15 часов          | 21 час            | 3 часа            | акрофаза                                                        | амплитуда |
| Площадь ядра, $\mu\text{м}^2$ , контроль      | 46,2 $\pm$ 3,5                             | 47,95 $\pm$ 4,5   | 34,1 $\pm$ 2,2    | 33,4 $\pm$ 4,7    | 12 <sup>24</sup>                                                | 40,5      |
| Площадь ядра, $\mu\text{м}^2$ , эксперимент   | 38,6 $\pm$ 3,5                             | 43,9 $\pm$ 5,0    | 43,8 $\pm$ 3,9    | 40,3 $\pm$ 3,6    | 17 <sup>54</sup>                                                | 41,7      |
| Площадь клетки, $\mu\text{м}^2$ , контроль    | 215,4 $\pm$ 23,9                           | 176,3 $\pm$ 25,8  | 168,9 $\pm$ 13,8  | 158,9 $\pm$ 31,5  | 10 <sup>04</sup>                                                | 24,8      |
| Площадь клетки, $\mu\text{м}^2$ , эксперимент | 168,8 $\pm$ 27,0                           | 179,1 $\pm$ 22,8  | 201,4 $\pm$ 47,3  | 188,4 $\pm$ 36,0  | —                                                               | —         |
| ЯЦО, контроль                                 | 0,219 $\pm$ 0,028                          | 0,279 $\pm$ 0,059 | 0,203 $\pm$ 0,015 | 0,221 $\pm$ 0,076 | 13 <sup>54</sup>                                                | 0,03      |
| ЯЦО, эксперимент                              | 0,233 $\pm$ 0,039                          | 0,246 $\pm$ 0,015 | 0,231 $\pm$ 0,068 | 0,226 $\pm$ 0,077 | —                                                               | —         |

Примечание: здесь и далее: «—» отсутствие достоверного ЦР.

Таблица 2

#### Характеристика суточной динамики температуры и исследованных биохимических показателей крыс

| Показатели / группа                                      | Суточная динамика исследованных параметров |                  |                  |                  | Амплитудно-фазовые характеристики обнаруженных циркадных ритмов |           |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                          | 9 часов                                    | 15 часов         | 21 час           | 3 часа           | акрофаза                                                        | амплитуда |
| Ректальная температура, $^{\circ}\text{C}$ , контроль    | 36,02 $\pm$ 0,83                           | 35,11 $\pm$ 0,46 | 35,74 $\pm$ 0,58 | 36,47 $\pm$ 0,58 | 3 <sup>48</sup>                                                 | 0,69      |
| Ректальная температура, $^{\circ}\text{C}$ , эксперимент | 36,36 $\pm$ 1,0                            | 35,94 $\pm$ 0,47 | 36,65 $\pm$ 0,73 | 36,18 $\pm$ 0,70 | —                                                               | —         |
| Глюкоза, ммоль/л, контроль                               | 8,0 $\pm$ 1,55                             | 8,16 $\pm$ 1,0   | 6,86 $\pm$ 0,96  | 5,38 $\pm$ 0,60  | 13 <sup>30</sup>                                                | 1,50      |
| Глюкоза, ммоль/л, эксперимент                            | 10,7 $\pm$ 1,48                            | 9,83 $\pm$ 2,03  | 10,65 $\pm$ 2,82 | 5,70 $\pm$ 1,43  | 14 <sup>57</sup>                                                | 2,12      |
| Общий белок, г/л, контроль                               | 66,49 $\pm$ 7,74                           | 76,98 $\pm$ 8,91 | 66,04 $\pm$ 5,34 | 64,70 $\pm$ 4,15 | 14 <sup>48</sup>                                                | 6,14      |
| Общий белок, г/л, эксперимент                            | 42,83 $\pm$ 11,52                          | 75,83 $\pm$ 8,78 | 55,84 $\pm$ 4,88 | 64,41 $\pm$ 7,71 | 18 <sup>10</sup>                                                | 8,72      |
| Альбумин, г/л, контроль                                  | 34,67 $\pm$ 4,17                           | 45,31 $\pm$ 6,04 | 31,3 $\pm$ 7,75  | 26,47 $\pm$ 3,12 | 14 <sup>20</sup>                                                | 4,90      |
| Альбумин, г/л, эксперимент                               | 32,14 $\pm$ 4,0                            | 37,0 $\pm$ 1,46  | 28,19 $\pm$ 3,37 | 30,71 $\pm$ 3,1  | 13 <sup>20</sup>                                                | 2,54      |

крывания двух эллипсов позволила сделать вывод о достоверности различия между двумя ритмическими процессами [5].

**Результаты и обсуждение.** При гистологическом исследовании в печени крыс экспериментальной группы наблюдали изменения, характерные для хронической алкогольной интоксикации: мелко- и крупнокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, расширение и клеточную инфильтрацию портальных трактов, дисконкомпексацію печеночных балок (рис. 1, 2).

Употребление 15% раствора этилового спирта в течение 3 недель приводило к изменению ЦР клетки, ЯЦО и ректальной температуры.

Максимальные значения суточных ритмов площади ядра в исследуемых группах отмечали в дневные часы. Минимальные значения в контрольной группе регистрировали в 3.00, в экспериментальной группе – в 9.00. Акрофазу достоверного ЦР наблюдали как в утренние часы (контроль), так и в вечернее время (эксперимент), при этом амплитуды ритмов



в изучаемых группах были практически идентичными (табл. 1).

Максимальные значения суточной динамики площади клетки у контрольной группы выявляли в утренние часы (9.00), а у экспериментальной, напротив, – в темное время суток (21.00). При этом в первой группе эти параметры неуклонно снижались с достижением абсолютного минимума ночью (3.00), а во второй группе – в утренние часы (9.00).

У крыс, получавших в качестве источника жидкости воду, максимум значений ЯЦО в гепатоцитах фиксировали в 15.00, минимум – в 21.00. У животных, получавших 15% раствор этанола *ad libitum*, величина ЯЦО существенно не изменялась в течение суток.

В группе контроля минимальные значения ректальной температуры отмечали в дневные часы, затем наблюдали существенный рост этого показателя в 3.00, что коррелирует с ночным образом жизни животных. У животных экспериментальной группы регистрировали менее выраженные суточные колебания ректальной температуры с минимумом в 15.00 и максимумом в 21.00 (табл. 2.).

При оценке суточной динамики содержания глюкозы в плазме крови в обеих группах максимальные значения определяли в дневные часы, минимальные – ночью (3.00). Результаты косинор-анализа свидетельствовали о наличии в группах достоверного циркадного ритма.

Максимальные значения концентрации общего белка в крови у всех обследованных животных выявляли в ночное время (3.00). Однако у животных экспериментальной группы регистрировали наличие четко выраженного минимума (9.00), а у представителей контрольной группы – его отсутствие.

Особенностями суточной динамики содержания альбумина в исследованных группах было наличие достоверного ЦР и максимальных значений, определяемых днем (15.00), и минимальных – ночью (3.00).

Проведенное исследование дает основание предполагать, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к комплексным изменениям в организации ритмостаза у самцов крыс в возрасте 6 месяцев как на клеточном, так и на системном уровнях. Среди рассмотренных микроморфометрических параметров циркадная ритмичность сохраняется только у ядра, однако при этом его ритм претерпевает существенную перестройку.

Фактом, подтверждающим хронодеструктивное влияние этанола, является и нарушение циркадного ритма ректальной температуры у животных экспериментальной группы, несмотря на то, что суточная динамика температуры тела является одним из наиболее прочных стереотипов. Очевидно, причиной нарушения ЦР температуры являются изменения базального метаболизма этанола в печени, вызванные нарушением нейроэндокринной регуляции, опосредованной опять-таки злоупотреблением алкоголем содержащей продукции [14].

Изучение ЦР содержания глюкозы показало, что они в обеих группах животных имеют достоверный характер. Вместе с тем при длительном употреблении этанола амплитуда ЦР возрастает в два раза. Такого рода изменения, на наш взгляд, могут быть объяснены реализацией двух морфогенетических механизмов: метаболического (истощение энергетических запасов к концу темного времени суток на фоне активности) и автономно функционирующего циркадного ритма нейрогуморальной регуляции, осуществляемой в основном супрахиазматическими ядрами гипоталамуса [9]. Определенную роль могут играть и колебания уровня соматотропного гормона, зависящего не от пейсмейкеров, а от наступления сна и изменения содержания мелатонина [11].

Циркадные ритмы показателей суточной динамики содержания общего белка и альбумина как в контрольной, так и экспериментальной группах носят достоверный характер. Однако при алкогольной интоксикации им присущи существенные амплитудно-фазовые изменения, выражающиеся в некотором «сглаживании» циркадного ритма, что также свидетельствует о развитии десинхроноза, часто наблюдаемого на начальных этапах токсического повреждения печени [1].

**Заключение.** Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что интоксикация алкоголем в течение трех недель приводит к существенному изменению ритмостаза млекопитающих, проявляющемуся в десинхронозе, разрушении и перестройке ЦР исследованных параметров, характеризующих морфофункциональное состояние печени.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Калько Е. А., Дроговоз С. М., Захарко Н. В., Бездетко Н. В. Десинхроноз белкового и пуринового обмена при парацетамолом гепатите // Вестник фармации. 2016. Т. 1, № 7. С. 91-95.
2. Пауков В. С., Воронина Т. М., Кириллов Ю. А., Малышева Е. М. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. Т. 28, № 5. С. 7-17.
3. Boyce P. R. Human factors in lighting (3rd edition). CRC Press, Boca Raton, FL. 2014. 703 p.
4. Broeke J., Pérez J. M.M., Pascau J. Image Processing with ImageJ, 2nd Edition: Extract and analyze data from complex images with ImageJ. Birmingham, Mumbai: Packt Publishing Ltd. 2015. 256 p.
5. Cornelissen G. Cosinor-based rhythmometry // Theoretical Biology and Medical Modelling. 2014. Vol. 11, № 1. P. 16.
6. Fonken L. K., Workman J. L., Walton J. C., Weil Z. M. et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. Vol. 107, № 43. P. 18664-18669.
7. Foster R. G., Roenneberg T. Human responses to the geophysical daily, annual and lunar cycles // Current biology. 2008. Vol. 18, № 17. P. R784-R794.
8. Jasser S. A., Blask D. E., Brainard G. C. Light during darkness and cancer: relationships in circadian photoreception and tumor



- biology // *Cancer Causes & Control*. 2006. Vol. 17, № 4. P. 515-523.
9. Kohsaka A., Waki H., Cui H., Gouraud S. S. et al. Integration of metabolic and cardiovascular diurnal rhythms by circadian clock // *Endocrine journal*. 2012. Vol. 59, № 6. P. 447-456.
  10. Kühlwein E., Hauger R. L., Irwin M. R. Abnormal nocturnal melatonin secretion and disordered sleep in abstinent alcoholics // *Biological psychiatry*. 2003. Vol. 54, № 12. P. 1437-1443.
  11. Morris C. J., Aeschbach D., Scheer F. A.J.L. Circadian system, sleep and endocrinology // *Molecular and cellular endocrinology*. 2012. Vol. 349, № 1. P. 91-104.
  12. Mukherjee S., Simasko S. M. Chronic alcohol treatment in rats alters sleep by fragmenting periods of vigilance cycling in the light period with extended awakenings // *Behavioural brain research*. 2009. Vol. 198, № 1. P. 113-124.
  13. Rani J. S., Raju D. Influence of light on serum cholesterol levels in complete (by birth) blind people // *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2018. Vol. 6, № 10. P. 3309.
  14. Refinetti R. The circadian rhythm of body temperature // *Front Biosci*. 2010. Vol. 15, № 1. P. 564-594.
  15. Schmitz J. M., Stotts A. L., Sayre S. L., DeLaune K. A. Treatment of cocaine-alcohol dependence with naltrexone and relapse prevention therapy // *American Journal on Addictions*. 2004. Vol. 13, № 4. P. 333-341.
  16. Seggio J. A., Fixaris M. C., Reed J. D., Logan R. W. et al. Chronic ethanol intake alters circadian phase shifting and free-running period in mice // *Journal of Biological Rhythms*. 2009. Vol. 24, № 4. P. 304-312.
  17. Spanagel R. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior // *Physiological reviews*. 2009. Vol. 89, № 2. P. 649-705.
  18. Vinogradova I., Anisimov V. Melatonin prevents the development of the metabolic syndrome in male rats exposed to different light/dark regimens // *Biogerontology*. 2013. Vol. 14, № 4. P. 401-409.
  19. Vitaterna M. H., Takahashi J. S., Turek F. W. Overview of circadian rhythms // *Alcohol Research & Health*. 2001. Vol. 25, № 2. P. 85.
  20. Wang F., Zhang L., Zhang Y., Zhang B. et al. Meta-analysis on night shift work and risk of metabolic syndrome // *Obesity reviews*. 2014. Vol. 15, № 9. P. 709-720.

#### Контактная информация

Штемплевская Евгения Вадимовна, тел.: +7-916-663-33-05, e-mail: evgeniya94-94@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Кириллов Юрий Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва; профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Козлова Мария Александровна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной биологии и биотехнологии научно-образовательного центра ГОУ ВО МО «Московский государственный областной университет», г. Москва.

Чернов Игорь Алексеевич, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Макарцева Людмила Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной биологии и биотехнологии научно-образовательного центра ГОУ ВО МО «Московский государственный областной университет», г. Москва.

Арешидзе Давид Александрович, к. б. н., директор научно-образовательного центра ГОУ ВО МО «Московский государственный областной университет», заведующий лабораторией экспериментальной биологии и биотехнологии научно-образовательного центра ГОУ ВО МО «Московский государственный областной университет», г. Москва.

Штемплевская Евгения Вадимовна, ординатор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва.

Койносов П. Г., Шевнин И. А., Ильющенко Н. А., Рагозин О. Н.

БУ ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ПРОЖИВАЮЩИХ В СЕВЕРНОМ РЕГИОНЕ

**Цель.** Исследовать половозрастные особенности физического развития у детей, с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в северном регионе.

**Материалы и методы.** Для реализации цели исследования, были обследованы 208 учащихся школ г. Ханты-Мансийска в возрасте от 7 до 17 лет с определением уровня физического развития и внешних стигм дисэмбриогенеза.

**Результаты.** У мальчиков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) нет значимых различий в процентном соотношении лиц с гармоничным и дисгармоничным развитием детей с группой сравнения, как во втором детском возрасте, так и в подростковом. В группе девочек с НДСТ значимо большее количество лиц с дисгармоничным уровнем физического развития в сравнении с мальчиками этой же группы. Это соотношение сохраняется от периода второго детского возраста к подростковому. У девочек группы сравнения при взрослении уменьшается количество дисгармоничных детей, тогда как у девочек с НДСТ соотношение гармоничных и дисгармоничных детей сохраняется как в периоде второго детского возраста, так и в подростковом.

**Заключение.** Получены данные о более частой встречаемости недифференцированной дисплазии соединительной ткани в высоких широтах и ее влиянии на степень гармоничности физического развития детей г. Ханты-Мансийска в зависимости от пола и возраста.

**Ключевые слова:** северный регион, физическое развитие, дети, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

**Актуальность.** Физическое развитие детей является одним из существенных показателей состояния здоровья, которое отражает общий уровень жизни различных групп населения и является индикатором чувствительности к изменениям окружающей среды [1, 5, 17, 18, 26].

Под влиянием средовых факторов генотип преобразуется в фенотипические проявления [13, 24]. Фенотипические преобразования происходят в течение всего периода постнатального онтогенеза, отражая возрастную динамику физического развития. Известно, что влияние генетической программы и факторов внешней среды на физическое развитие неодинаково в различные возрастные периоды [2]. При этом изучение процессов развития и роста детей отдельных популяций, проживающих в различных климатогеографических условиях, является одним из актуальных вопросов возрастной антропологии [7] в том числе и в северных регионах России [8, 9, 10, 12, 14, 16]. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) остается значимой проблемой в системе охраны здоровья детей ввиду её широкой распространенности и влияния на формирование хронической патологии. Дети имеющие признаки НДСТ требуют особых подходов к оценке уровня физического развития с учетом не только наличия, но и выраженности диспластического процесса, то есть нуждаются в проведении комплексного исследования, отражающего степень влияния дис-

плазии на гармоничность физического развития [22, 23]. НДСТ – это не единая нозологическая единица, а группа состояний, при которой набор клинических признаков не укладывается ни в одно из наследственных моногенных заболеваний [15]. Генетически изменённый фибриллогенез является одной из основ нарушения структуры и функции различных органов и систем, а развитие организма ребенка протекает в условиях постоянного хронического стресса, вызывая процессы дезадаптации, влекущие за собой изменение структуры коллагена. Коллагенопатии широко распространены среди жителей всех широт, но наибольшее распространение имеют среди лиц, проживающих в условиях экстремальных или субэкстремальных климатических условий [20]. Исходя из вышесказанного, представляется актуальным изучение влияния наличия и степени проявлений НДСТ на уровень физического развития у детей в условиях Севера.

**Цель исследования.** Изучить половозрастные особенности физического развития у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в северном регионе.

**Объекты и методы исследования.** Обследовано 208 детей в возрасте от 7 до 17 лет из них 143 мальчика и 65 девочек. Для изучения возрастных особенностей использовалась схема периодизации постнатального онтогенеза человека, принятой на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии,

Koinosov P. G., Shevni I. A., Ilyushchenko N. A., Ragozin O. N.

**PECULIARITIES OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN WITH UNDEFINED DIALYSIS OF THE CONNECTIVE TISSUE RESIDING IN THE NORTHERN REGION**

**Aim.** To study the inter-gender and age-related features of physical development in children with undifferentiated dysplasia of the connective tissue, living in the northern region.

**Materials and methods.** To achieve the goal of the study, 208 children aged 7 to 17 years of schoolchildren in Khanty-Mansiysk were examined with a determination of the level of physical development and external stigma of dysembryogenesis.

**Results.** In boys with undifferentiated connective tissue dysplasia (NDST) and a comparison group, there are no significant differences in the percentage of persons with harmonious and disharmonious development, both in the second childhood and in adolescence. In the group of girls with NDCT, a significantly larger number of individuals with disharmonious levels of physical development are compared with boys of the same group. This ratio persists from the period of second childhood to adolescence. In comparison group girls, the number of disharmonious children decreases as they grow up, while in girls with NDCT, the ratio of harmonious and disharmonious children persists both during the second childhood and in adolescence.

**Conclusion.** Data were obtained on the more frequent occurrence of undifferentiated connective tissue dysplasia at high latitudes and its effect on the physical development of children in Khanty-Mansiysk depending on gender and age.

**Keywords:** northern region, physical development, children, undifferentiated connective tissue dysplasia.

физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965) [19]. К периоду второго детства относились 105 мальчиков и 43 девочки, к подростковому периоду относились 38 мальчиков и 22 девочки. Исследование проведено на базе среднеобразовательных школ № 3 и № 5, детского оздоровительного лагеря «Югорская долина» (г. Ханты-Мансийск). Обследованные дети, преимущественно представители европеоидной расы, являлись уроженцами северного региона в 1 и 2 поколениях. Для всех обследованных было получено добровольное информированное согласие на проведение опроса и антропометрических исследований, подписанное родителями.

Критерии исключения из исследования: наличие наследственных заболеваний, психические заболевания с изменением личности, наличие острых или обострение хронических соматических заболеваний на момент обследования, онкологические заболевания, отсутствие информированного согласия родителей. Оценка фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани проводилась по варианту карты М. J. Glesby (1989) [25] и Онуфрийчук Ю. О. с соавт. (2009) [20]. Карта была заведена на каждого обследуемого и включала 43 признака-фена, с определением изменений со стороны скелета, кожи и мягких тканей, органа зрения, сосудов.

Уровень физического развития определяли по региональным центильным таблицам для длины тела

(см), веса (кг), окружности грудной клетки (см) [21]. Гармоничность физического развития рассчитывали по максимальной разности между номерами коридоров центильных таблиц после оценки показателей роста, массы тела и окружности грудной клетки. Если разность номеров между двумя из трех показателей не превышала 1, то физическое развитие считалось гармоничным; если разность составляла 2 – развитие оценивалось как дисгармоничное, при разнице в 3 и более – резко дисгармоничное.

**Результаты исследования и обсуждение.** Прежде чем оценивать уровень физического развития группа была разделена по степени стигматизации. Участники исследования с количеством стигм от 0 до 5 выделены в группу сравнения (ГС) (n = 66), остальные (от 6 до 18 стигм) составили группу исследования (ГИ) (n = 142). Возрастной и половой состав ГС и ГИ представлен в таблице 1.

Распространенность детей с НДСТ (6 и более стигм дисэмбриогенеза) в нашем исследовании составляет 142 ребенка (68,2%). В литературе присутствуют данные о различной распространенности НДСТ в российской популяции от 8-9% до 26-30%. По данным И. А. Викторовой [4], НДСТ наблюдается с частотой от 26 до 80%, в том числе у детей и подростков 7-17 лет – в 53,5%. У лиц молодого возраста – от 13% до 35-60% [11]. Распространенность НДСТ у подростков коренного и пришлого населения Приамурья составляет 63,0% [6].

Таблица 1

**Возрастной и половой состав групп исследования (ГИ) и сравнения (ГС) детей г. Ханты-Мансийска**

| Группы       | Общая группа          |                     | Период второго детства |                     | Подростковый возраст |                     |
|--------------|-----------------------|---------------------|------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|              | мальчики<br>(n = 143) | девочки<br>(n = 65) | мальчики<br>(n = 105)  | девочки<br>(n = 47) | мальчики<br>(n = 38) | девочки<br>(n = 18) |
| ГИ (n = 142) | 106 (74,65%)          | 36 (25,35%)         | 74 (70,48%)            | 25 (53,19%)         | 32 (84,21%)          | 11 (61,11%)         |
| ГС (n = 66)  | 37 (56,06%)           | 29 (43,94%)         | 31 (29,52%)            | 22 (46,80%)         | 6 (51,79%)           | 7 (38,88%)          |

Гармоничность физического развития у детей с НДСТ распределяется следующим образом (табл. 2).

Таблица 2

**Половозрастные особенности физического развития у детей с НДСТ (ГИ)**

| Гармоничность физического развития | Группа исследования (ГИ) |                  |                      |                  |
|------------------------------------|--------------------------|------------------|----------------------|------------------|
|                                    | период второго детства   |                  | подростковый возраст |                  |
|                                    | мальчики (n = 74)        | девочки (n = 25) | мальчики (n = 32)    | девочки (n = 11) |
| Гармоничное                        | 51<br>(68,92%)           | 14<br>(56,00%)   | 25<br>(78,13%)       | 5<br>(45,45%)    |
| Дисгармоничное                     | 16<br>(21,62%)           | 6<br>(24,00%)    | 6<br>(18,75%)        | 3<br>(27,27%)    |
| Резко дисгармоничное               | 7<br>(9,46%)             | 5<br>(20,00%)    | 1<br>(3,13%)         | 3<br>(27,27%)    |

Среди детей, имеющих 6 и более стигм дисэмбриогенеза распределение по полу было следующим: 106 мальчиков и 36 девочек составили группу исследования. Группа исследования разделена по половозрастному принципу согласно схеме возрастной периодизации, на 2 возрастные подгруппы – первая подгруппа включала девочек и мальчиков второго периода детства в другой подгруппе находились дети подросткового возраста. У детей второго периода (n = 74) детства гармоничное развитие отмечается у 51 мальчика, что составляет 68,92% от общего числа детей в данной группе. Дисгармоничность физического развития обнаружена у 16 мальчиков, что составляет 21,62%, признаки дисгармоничности физического развития обнаружили 7 или 9,46% детей.

Группу девочек второго периода детства составили 25 девочек, распределение уровня гармоничности физического развития в данной группе выглядело следующим образом у 14 девочек или в 56,0% случаев обнаружен гармоничный уровень физического развития; дисгармоничное развитие обнаружено у 6 девочек или в 24,0%; резко дисгармоничное у 5 девочек или в 20,0% случаев.

Физическое развитие у детей с НДСТ подросткового возраста несколько отличается. Среди детей подросткового возраста так же были выделены две группы согласно половой принадлежности. Общее количество мальчиков подростков составило 32 человека из них 25 человек (78,13%) имели гармоничное физическое развитие, 6 мальчиков (18,75%) дисгармоничное физическое развитие и в 1 случае (3,13%) резко дисгармоничное развитие. В группе девочек подросткового возраста количеством 11 человек распределение по уровню физического развития выглядело следующим образом, гармоничное физическое развитие имели 5 девочек (45,45%), дисгармоничное развитие 3 девочки (27,27%) и резко дисгармоничное – 3 (27,27%).

Таким образом, исходя из полученных данных мы видим, что среди девочек, имеющих значимое количество стигм дисплазии соединительной ткани, заметно увеличение количества лиц, имеющих дисгармоничный и резко дисгармоничный уровень физического

развития, по сравнению с группой мальчиков, как периода первого детства, так и в группе подростков.

У детей с незначимым количеством стигм дисэмбриогенеза показатели физического развития следующие (табл. 3).

Таблица 3

**Половозрастные особенности физического развития детей без НДСТ (ГС)**

| Гармоничность физического развития | Группа сравнения (ГС)  |                  |                      |                 |
|------------------------------------|------------------------|------------------|----------------------|-----------------|
|                                    | период второго детства |                  | подростковый возраст |                 |
|                                    | мальчики (n = 31)      | девочки (n = 22) | мальчики (n = 6)     | девочки (n = 7) |
| Гармоничное                        | 20<br>(64,51%)         | 16<br>(72,72%)   | 4<br>(66,67%)        | 7<br>(100%)     |
| Дисгармоничное                     | 9<br>(29,03%)          | 2<br>(9,09%)     | 2<br>(33,33%)        | 0<br>(0%)       |
| Резко дисгармоничное               | 2<br>(6,45%)           | 4<br>(18,18%)    | 0<br>(0%)            | 0<br>(0%)       |

В ГС значения гармоничности физического развития распределились следующим образом. Мальчики периода второго детства (20 человек) в 64,51% имели гармоничный уровень физического развития, девочки (16 человек) данной группы в 72,72%. В группе подросткового периода у 66,67% мальчиков (4 человека) был гармоничный уровень физического развития, уровень гармоничности физического девочек данной возрастной группы составил 100%. В группе подросткового возраста мальчики (2 человека) в 33,33% случаев имели дисгармоничный уровень физического развития, резко дисгармоничное физическое развитие у обследуемых этой подгруппы не отмечалось как у мальчиков, так и у девочек.

В ГС заметно снижено, по сравнению с ГИ количество детей, имеющих дисгармоничное или резко дисгармоничное физическое развитие, причем с возрастом количество детей, имеющих гармонично физическое развитие возрастает, особенно заметна данная тенденция при сравнении показателей гармоничности у девочек.

**Заключение.** Недифференцированная дисплазия соединительной ткани наблюдается у детей, проживающих в северном регионе, гораздо чаще, чем в умеренных широтах и влияет на уровень физического развития.

У мальчиков с НДСТ и группой сравнения нет значимых различий в процентном соотношении лиц с гармоничным и дисгармоничным развитием. Возрастные различия характеризуются уменьшением количества подростков с резко дисгармоничным развитием в группе с НДСТ.

У девочек группы исследования (НДСТ) значимо большее количество лиц с дисгармоничным уровнем физического развития в сравнении с мальчиками этой же группы. Это соотношение сохраняется от периода второго детства к подростковому. У девочек группы сравнения при взрослении уменьшается количество дисгармоничных детей, тогда как у девочек



с НДСТ соотношение гармоничных и дисгармоничных детей сохраняется как в периоде второго детства, так и в подростковом возрасте.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Баранов А. А., Кучма В. Р., Сухарева Л. М., Рапопорт И. К. Значение здоровья подростков в формировании их гармоничного развития // Гигиена и санитария 2015. 94 (6). С. 58-62.
- Берговина М. Л. Характеристика роста и развития детей 7-16 лет разных широт Севера России: автореф. дис. канд. биол. наук. Архангельск, 2008. 18 с.
- Васильева А. А., Гребенникова В. В., Зудилова С. А., Габаритные размеры и компонентный состав тела детей тувинской национальности // Актуальные вопросы морфологии: матер. науч. конф. Красноярск, 2005. С. 26-27.
- Викторова И. А. Методология курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в аспекте профилактики ранней и внезапной смерти: автореф. дис. д-ра мед. наук. 2004. 43 с.
- Гаврюшин М. Ю., Березин И. И., Сазонова О. В. Особенности физического развития сельских школьников пензенского региона // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 8. С. 281.
- Генова О. А. Распространенность и некоторые клиничко-патогенетические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у подростков: автореф. дис. канд. мед. наук. Хабаровск, 2011. 22 с.
- Година Е. З., Лхагвасурэн Гундэгмаа, Бат-Эрдэнэ Ш., Задорожная Л. В., Пермякова Е. Ю., Уранчимэг Ш., Хомякова И. А. Секюлярные изменения некоторых морфофункциональных показателей у монгольских детей и подростков // Вестник Московского университета. Серия 23. Антропология. 2017. № 1. С. 4-14.
- Гребенникова В. В., Васильева А. А., Зудилова С. А. Сравнительная характеристика антропометрических показателей детей-тувинцев г. Кызыла и русских детей г. Красноярск // Актуальные проблемы морфологии: матер. науч. конф. Красноярск, 2005. С. 25-28.
- Грицинская В. Л., Салчак Н. Ю., Санчат Н. О., Омзар О. С. Комплексная оценка физического развития детей республики Тыва // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013. № 3 (91). Часть 2. С. 60-63.
- Грицинская В. Л., Никитина И. Л. Соматометрические показатели физического развития школьников г. Санкт-Петербурга // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. № 63 (1). С. 66-70.
- Евтушенко С. К., Лисовский Е. В., Евтушенко О. С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Донецк: И. Д. Заславский, 2009. 361 с.
- Ефимова Н. В., Никифорова В. А., Беяева Т. А. Физическое развитие детей и подростков северных городов Восточной Сибири // Вестник СПбГУ. Серия 11. Медицина. 2008. № 3. С. 108-112.
- Жвавый П. Н. Анатомо-антропологические особенности физического развития жителей Среднего Приобья // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 1. С. 46-49.
- Изатулин В. Г., Карабинская О. А., Бородин Г. Н., Калягин А. Н. Физическое развитие детей и подростков Восточной Сибири: проблемы изучения и оценки // Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2015. № 7. С. 121-125.
- Кадурина Т. И., Горбунова В. Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭлбисПб. 2009. 704 с.
- Кирилова И. А., Осипова Е. В. Особенности физического развития детской популяции г. Иркутска // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Том 1, № 5 (111). С. 195-197.
- Койносов А. П., Койносов П. Г., Орлов С. А., Коломыс В. Е., Ионина Е. В. Особенности формирования телосложения у людей с различными вариантами индивидуального развития // Морфология. 2018. Т. 153, № 3. С. 139.
- Койносов П. Г., Койносов Ал. П. Влияние спортивных технологий на физическое развитие студентов // Воспитательно-патриотическая и физкультурно-спортивная деятельность в вузах: решение актуальных проблем. Мат. междунар. научно-практ. конф. Тюмень, 2019. С. 113-118.
- Крылов А. А. Психология: учебник (2-е издание). Издательство Проспект, 2005. 474 с.
- Онуфрийчук Ю. О., Рагозин О. Н., Радыш И. В., Журавлева Ю. С. Дисплазия соединительной ткани: распространенность и спектры фенотипических проявлений в различных климатических поясах // Экология человека. 2009. № 1. С. 29-33.
- Тепляков А. А., Шамилина А. И., Якушина О. А., Мещеряков В. В., Гириш Я. В. Региональные нормативы физического развития детей пришлого населения среднего Приобья и их сравнительный анализ // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/regionalnye-normativy-fizicheskogo-razvitiya-detey-prishlogo-naseleniya-srednego-priobya-i-ih-sravnitelnyy-analiz> (дата обращения: 23.11.2019).
- Торшин И. Ю., Громова О. А. Дисплазия соединительной ткани, магний и нуклеотидные полиморфизмы // Кардиология. 2008. № 10. С. 14-21.
- Чемоданов, В. В., Краснова Е. Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА. 2010. 140 с.
- Щедрина, А. Г. Здоровый образ жизни: методологические, социальные, биологические, медицинские, психологические, педагогические, экологические аспекты. Новосибирск: АльфаВиста, 2007. 144 с.
- Glesby M. J., Pyeritz R. E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA. 1989. № 262 (4). P. 523-8.
- Hunt E. E. Jr., Barton W. H. The inconstancy of physique in adolescent boys and other limitations of somatotyping // Am. J. Phys. Anthropol. 1959. V.17, № 1. P. 27-35.

#### Контактная информация

Койносов Пётр Геннадьевич, тел.: +7-904-499-66-63  
e-mail: [Koynosov@yandex.ru](mailto:Koynosov@yandex.ru).

#### Сведения об авторах

Койносов Пётр Геннадьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой физвоспитания, ЛФК и ВК ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шевнин Игорь Андреевич, ассистент кафедры анатомии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», г. Ханты-Мансийск.  
Ильющенко Наталья Александровна, к. м. н., доцент кафедры анатомии с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», г. Ханты-Мансийск.

Рагозин Олег Николаевич, д. м. н., профессор, кафедры госпитальной терапии БУ ВО ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская ГМА», г. Ханты-Мансийск.

Ляпина М. В., Вахрушев Я. М., Лукашевич А. П.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск

## ИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ГЕНЕЗЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

**Цель.** Комплексная оценка функционального состояния тонкой кишки (ТК) и анализ сопряжённости энтеральных нарушений с отдельными компонентами метаболического синдрома (МС).

**Методы.** Контролируемое нерандомизированное исследование. Критериями включения в исследование были установленный МС, возраст 18-75 лет, подписанное информированное добровольное согласие. В подтверждении диагноза использованы критерии Всероссийского научного общества кардиологов от 2013 года. При обследовании ТК использованы результаты исследования моторно-эвакуаторной, гидролизной и резорбционной функций. Изучены изменения вегетативного и гормонального статуса, липидного и углеводного обмена у больных с МС. В определении избыточного бактериального роста в ТК использован водородный дыхательный тест с лактулозой. Микробиоценоз толстой кишки оценивали путём посева кала на селективные питательные среды.

**Результаты.** Обследовано 108 больных с МС в возрасте 21-74 лет и 35 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. У большинства (82,9%) больных МС отмечены местные и общие клинические признаки энтерального поражения. Выявлены нарушения всех этапов гидролизно-резорбционного процесса на фоне снижения двигательной активности ТК в постпрандиальном периоде и гиперсимпатикотонии. Установлена роль гормонов в нарушении пищеварительной, всасывательной и двигательной функций кишечника при МС. У 70% больных выявлен избыточный бактериальный рост (ИБР) в тонкой и толстой кишке на фоне недостаточности илеоцекального клапана и нарушения пропульсивной моторики кишечника. Установлена взаимосвязь между выраженностью ИБР и нарушением процессов пищеварения, всасывания и моторики ТК.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют полагать, что выявленные изменения функционального состояния ТК являются важным звеном сложного патогенетического круга МС.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, функциональное состояние тонкой кишки, гормоны, вегетативный статус, инсулинорезистентность, микробиота.

**Актуальность.** В настоящее время метаболический синдром (МС) является актуальной медико-социальной проблемой. Это связано, во-первых, с высокой распространённостью МС, в том числе в Российской Федерации, достигая 20-35% среди трудоспособного населения, причём с возрастом число больных увеличивается [19]. Во-вторых, с расширением понятия метаболического синдрома. В него стали включать, помимо предложенных в 1998 году ВОЗ составляющих компонентов МС, гиперандрогению, гипертрофию миокарда, желчнокаменную болезнь, повышение уровня свободных жирных кислот в крови, активизацию симпатической нервной системы и др. [14]. Основные составляющие комплекса нарушений при МС – тканевая инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия тесно взаимосвязаны с функциональным состоянием пищеварительной системы. Органы пищеварения нередко имеют пусковое значение в развитии многих компонентов МС и в то же время сами становятся органами-мишенями [8]. В последние годы значительный интерес вызывает изучение роли тонкой кишки (ТК) в развитии метаболического синдрома, являющейся ключевым органом в координации обменных процессов [5, 16]. ТК имеет важное значение

в формировании специфического динамического действия пищи, благодаря последнему достигается согласование темпов переработки и всасывания пищи, а также адекватный метаболизм нутриентов в целом организме [2]. Однако роль ТК в развитии МС остаётся недостаточно изученной.

**Цель исследования.** Комплексная оценка функционального состояния тонкой кишки и анализ сопряжённости энтеральных нарушений с отдельными компонентами метаболического синдрома.

**Материалы и методы.** Проспективное обсервационное контролируемое нерандомизированное одноцентровое исследование. Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 75 лет и установленный метаболический синдром, подтверждённый согласно критериям диагностики, предложенным Всероссийским научным обществом кардиологов в клинических рекомендациях по ведению больных с метаболическим синдромом от 2013 года [19]. Критерии исключения из исследования: заболевания щитовидной железы и других желез внутренней секреции, установленный сахарный диабет 1 и 2 типа, хронические вирусные гепатиты, циррозы печени, туберкулез и онкологические заболевания, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, целиакия,

Lyapina M. V., Vakhrushev Ya.M., Lukashevich A.P.

## INTESTINAL MECHANISMS IN THE GENESIS OF METABOLIC SYNDROME

**Aim.** Complex assessment of the functional state of the small intestine and analysis of the conjugation of enteral disorders with separate clusters of the metabolic syndrome.

**Materials and methods.** In the confirmation of the metabolic syndrome, the diagnostic criteria proposed by the All-Russian Scientific Society of Cardiologists in 2013 were used. When examining the small intestine, in addition to clinical data, the results of a study of motor, digestive and absorption functions were used. The features of changes in the hormonal and vegetative status, carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome have been studied. In the determination of excess bacterial growth in the small intestine, a hydrogen breath test with lactulose was used. The state of the colon's microbiocenosis was determined by sowing feces on various selective nutrient media.

**Results.** 108 patients aged 21 to 74 with metabolic syndrome and 35 healthy people comparable in age and sex were examined. The majority (82,9%) of patients with metabolic syndrome have local and general clinical signs of small intestine lesions. When studying the functional status of small intestine in patients with metabolic syndrome, violations at all stages of the hydrolysis-resorptive conveyor in the background of hypomotor dyskinesia in the postprandial period and hypersympathicotonia were revealed. Pathogenetic regularities concerning the role of hormones in the disturbance of digestive, absorption and motor functions of the intestine in metabolic syndrome have been revealed. In 70% of patients, excess bacterial growth was detected in the small and large intestine, accompanied by a deficiency of the ileocecal valve and a violation of propulsive intestinal motility. A regularity was established between the severity of excess bacterial growth and the violation of digestion, absorption and motor function of the small intestine.

**Conclusions.** The results of our studies suggest that changes in the functional state of the small intestine, identified with metabolic syndrome, are an important link in the complex pathogenetic circle of the metabolic syndrome.

**Keywords:** metabolic syndrome, functional state of small intestine, hormones, vegetative status, insulin resistance, microbiota.

применение антибактериальных и слабительных препаратов в последние 4 недели.

Для выявления ожирения проводили антропометрию – измерение роста, веса, окружности талии, расчет индекса массы тела (ИМТ). Тонус вегетативной нервной системы у пациентов с метаболическим синдромом оценивали по индексу Кердо, рассчитанному по формуле:  $(1 - \text{диастолическое артериальное давление/пульс}) \times 100$ . Индекс характеризовали по номограмме, значения более +5 оценивали, как превалирование симпатического тонуса, менее -5 – превалирование парасимпатического тонуса. Углеводный обмен изучали с помощью теста толерантности к глюкозе, определяя уровень глюкозы в капиллярной крови натощак и через 1 и 2 часа после перорального приема 75 г глюкозы, растворённой в 200 мл воды. Состояние липидного обмена оценивали по содержанию в плазме общего холестерина (Хс), Хс липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП), триглицеридов (Тг), которые исследовали на анализаторе FP-901 (М) «Labsystems», результаты выражали в ммоль/л. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле  $(Хс - ХсЛПВП) / ХсЛПВП$ , показатель от 3 до 4 указывал на умеренный риск, > 4 – на высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Исследование базального уровня гормонов в периферической крови (кортизола, тиреотропного гормона – ТТГ, свободного тироксина – Т<sub>4</sub>, инсулина, гастрин) проводилось с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе IMMULITE «Siemens». Индекс

инсулинорезистентности HOMA-IR рассчитывался по формуле:  $\text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} : 22,5$ .

В оценке деятельности тонкой кишки использованы клинические данные и нагрузочные пробы. Полостной гидролиз оценивался путем анализа нагрузочного теста с растворимым крахмалом, пристеночный – по степени усвоения дисахарида сахарозы. Для оценки процессов всасывания применялись вещества, не подвергающиеся гидролизу в тонкой кишке: глюкоза и d-ксилоза. Нагрузочные тесты с глюкозой, сахарозой и крахмалом выполнялись у каждого пациента последовательно, с интервалом между пробами в 2-3 дня, аналогично друг другу. Содержание глюкозы в капиллярной крови определяли натощак, затем оценивали прирост гликемии после углеводной нагрузки через 30, 60 и 120 минут. Уровень глюкозы определялся на анализаторе «ЭКСКАН-Г» МГ-1. Уровень d-ксилозы определяли в пятичасовой порции мочи после перорального её приёма в количестве 5 г.

Двигательную функцию желудочно-кишечного тракта изучали с помощью периферической электрогастроэнтерокографии (ПЭГЭКГ) с использованием прибора «Гастроскан-ГЭМ». Исследование проводили в два этапа: 1 – натощак в течение 40 минут; 2 – после пищевой стимуляции (200 мл чая, 4 г сахара, 100 г белого хлеба) в течение 40 минут [21]. Оценивали показатели, характеризующие энергию (суммарную (Pi) и по частотным спектрам (Ps)), процентный вклад каждого отдела желудочно-кишечного тракта в суммар-

ную мощность ( $P_i/P_s$ )), ритмичность сокращений отделов пищеварительного тракта ( $K_{ritm}$ ) и коэффициент соотношения ( $P_i/P_{(i+1)}$ ) – отношение электрической активности вышележащего отдела к нижележащему, характеризующего эвакуаторную функцию.

Определение избыточного бактериального роста в тонкой кишке осуществлялось при помощи водородного дыхательного теста, выполненного на аппарате «ЛактофанН2» компании «АМА» (Санкт-Петербург). Определялось количество водорода в выдыхаемом воздухе натощак, затем через каждые 20 минут после нагрузки 20 г лактулозы в течение 2 часов. Нормальным результатом считался прирост концентрации водорода в выдыхаемом воздухе, начиная не ранее 60 минут исследования, более, чем на 10 ppm, по сравнению с исходным значением [12].

Также у обследуемых оценивали состояние микробиотоза толстой кишки в бактериологической лаборатории в анаэробных условиях, где гомогенизировали материал в фарфоровой ступке с раствором Хенкса из расчёта 10:1 (объём/вес), а затем готовили серийные разведения. Материалом являлись испражнения больных (5-10 г), которые собирали в специальные стерильные баночки и засеивали на различные селективные среды. После инкубирования чашечек с посевами количество микроорганизмов каждого вида в 1 г исследуемого материала подсчитывали по формуле:

$$K = E / k \times v \times n,$$

где  $K$  – количество бактерий,  $E$  – сумма колоний данного вида во всех используемых разведениях,  $k$  – количество чашек данного разведения,  $v$  – объём суспензии, нанесённой на чашку,  $n$  – степень разведения.

Оценка микробиотоза толстой кишки проведена по содержанию в 1 г кала бифидо- и лактобактерий, кишечных палочек, энтеро- и стрептококков, наличию клостридий, дрожжеподобных грибов, протей, клебсилл, золотистого стафилококка, синегнойной палочки и других условно-патогенных микроорганизмов.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft, 2001, США). Определение зависимости между изучаемыми количественными признаками проводилось с помощью коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ).

**Результаты.** Среди 108 больных с МС женщин было 60 (55,6%), мужчин – 48 (44,4%). Средний возраст мужчин –  $48,55 \pm 1,55$  лет, у женщин –  $57,41 \pm 1,80$  лет. Также в исследование были включены 35 практически здоровых лиц контрольной группы (КГ), сопоставимых по полу и возрасту: женщин было 20 (57,1%), мужчин – 15 (42,9%). Средний возраст мужчин в КГ –  $46,38 \pm 1,79$  лет, у женщин –  $54,41 \pm 1,46$  лет.

Обязательный критерий МС – абдоминальное ожирение (окружность талии, превышающая 94 см у мужчин, и больше 80 см у женщин), наблюдался у всех обследуемых больных. Избыточная масса (ИМТ  $25-29,9$  кг/м<sup>2</sup>) отмечена у 20 пациентов (18,5%), ожирение I степени (ИМТ  $30-34,9$  кг/м<sup>2</sup>) – у 60 (55,6%), ожирение

II степени (ИМТ  $35-39,9$  кг/м<sup>2</sup>) – у 20 (18,5%), ожирение III степени (ИМТ  $40$  кг/м<sup>2</sup> и более) – у 8 (7,4%). У всех больных с метаболическим синдромом (100%) наблюдалась артериальная гипертензия: 1 степени – у 32 больных (29,6%), 2 степени – у 58 (53,7%), 3 степени – у 18 (16,7%). У пациентов с МС выявлена «липидная триада» – уменьшение уровня Хс ЛПВП в сочетании с высокой концентрацией общего Хс и Тг. Общий Хс крови в группе наблюдения был более высоким ( $7,06 \pm 0,16$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ), чем в группе контроля ( $4,55 \pm 0,22$  ммоль/л). При этом отмечалась гипертриглицеридемия ( $2,93 \pm 0,44$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ) в сравнении с группой здоровых лиц ( $1,38 \pm 0,19$  ммоль/л) и уменьшение уровня Хс ЛПВП –  $0,86 \pm 0,14$  ммоль/л (в группе контроля –  $1,5 \pm 0,12$  ммоль/л,  $p < 0,05$ ). У 97% больных с МС было выявлено повышение уровня коэффициента атерогенности –  $5,23 \pm 0,27$ , средний риск (коэффициент атерогенности от 3 до 4) наблюдался у 27,4%, высокий риск (коэффициент атерогенности  $> 4$ ) – у 69,6% больных. Изменения углеводного обмена носили различный характер: нарушенная гликемия натощак была выявлена 17,5% больных, у 82,5% больных наблюдалось нарушение толерантности к глюкозе. Повышение индекса HOMA-IR отмечено у всех пациентов метаболическим синдромом, включенных в исследование. Средний уровень индекса HOMA-IR составил  $4,32 \pm 0,7$  и был выше среднего показателя контрольной группы –  $2,01 \pm 0,07$ ,  $p < 0,05$ . Превышение этого показателя более чем в 2 раза отмечалось у 52% пациентов, что свидетельствует о наличии выраженной тканевой инсулинорезистентности.

Клиническими проявлениями энтеропатии при МС констатированы метеоризм (83,9%), тяжесть в животе после еды (44%) и нарушение стула (65%) в виде запора (31%), полифекалии (49%), диареи (30%), чередования запоров и поносов (17%). У 67,5% больных отмечен болевой синдром в умбиликальной области, характерный для поражения тонкой кишки. У пациентов с метаболическим синдромом выявлено угнетение пристеночного и кишечного гидролиза. При нагрузочной пробе с сахарозой прирост гликемии в первые 30 минут в сравнении с контрольной группой ( $2,4 \pm 0,14$  ммоль/л) существенно не отличался ( $2,6 \pm 0,21$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ), а через 60 минут был достоверно ниже ( $1,35 \pm 0,22$  ммоль/л и  $2,8 \pm 0,34$  ммоль/л, соответственно,  $p < 0,05$ ). Изменение гидролиза сахарозы может быть обусловлено не только нарушением собственно кишечного пищеварения, но и уменьшением адсорбции ферментов (в большей степени поджелудочной железы), участвующих в мембранном пищеварении. Эти две системы тесно взаимосвязаны [23]. На фоне более высокого уровня глюкозы крови натощак, прирост после нагрузки крахмалом у больных был достоверно ниже в сравнении с контролем, как через 30 минут ( $0,36 \pm 0,02$  ммоль/л и  $1,57 \pm 0,21$  ммоль/л, соответственно,  $p < 0,01$ ), так и через 60 минут ( $0,32 \pm 0,04$  ммоль/л и  $1,67 \pm 0,31$  ммоль/л, соответ-



ственно,  $p < 0,01$ ), что указывает на угнетение кишечного этапа пищеварения при МС.

При изучении всасывания в ТК с использованием нагрузочного теста с глюкозой в течение 30 минут прирост гликемии был сопоставим с контролем ( $2,72 \pm 0,13$  ммоль/л и  $2,74 \pm 0,18$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ), а через 60 мин был более выраженным, чем в группе контроля ( $3,12 \pm 0,17$  ммоль/л и  $2,77 \pm 0,43$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). Аналогичные нарушения резорбции в ТК отмечены при проведении пробы с d-ксилозой. У больных с МС выявлено повышение всасывания d-ксилозы в сравнении с группой здоровых лиц –  $2,15 \pm 0,07$  г/л и  $1,72 \pm 0,06$  г/л соответственно,  $p < 0,05$ . При изменении пищеварительного процесса в тонкой кишке у больных с патологией желудочно-кишечного тракта активизируются механизмы перераспределения и компенсации нарушенных функций. Этому соответствуют результаты проведённых нами корреляционных исследований между показателями, характеризующими процессы всасывания, пристеночного и полостного пищеварения в ТК. Так между приростом глюкозы крови после нагрузки сахарозой и концентрацией d-ксилозы мочи выявлена обратная связь средней силы ( $r = -0,46$ ;  $p < 0,05$ ), то есть при уменьшении активности пристеночного гидролиза всасывание в ТК повышается. Также отмечена умеренная обратная связь между приростом гликемии после нагрузочного теста с крахмалом и показателями всасывания d-ксилозы ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,05$ ).

По результатам ПЭГЭКГ на аппарате «Гастроскан-ГЭМ» натощак у большинства больных с МС (70%) наблюдается повышение электрической активности двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишки в сравнении с группой здоровых лиц. В постпрандиальном периоде двигательная функция тощей и подвздошной кишки сопоставима с КГ. Электрическая активность двенадцатиперстной кишки после пищевой нагрузки у 74% пациентов снижена, что указывает на ослабление ответа двенадцатиперстной кишки на пищевую стимуляцию при метаболическом синдроме (рис. 1). Дискоординация моторики между двенадцатиперстной кишкой

и желудком также усиливается в постпрандиальном периоде, у 42% пациентов выявлен дуодено-гастральный рефлюкс, который не наблюдался в первую фазу исследования. Коэффициент соотношения двенадцатиперстная кишка/тощая кишка натощак у большинства больных (70%) не изменён, но в пищевую фазу у 60% снижается, что свидетельствует о нарушении эвакуации из двенадцатиперстной кишки в тощую в постпрандиальном периоде. Между подвздошной и толстой кишкой выявлена дискоординация моторики, усиливающаяся после пищевой нагрузки (рис. 2).

Ритмичность сокращений двенадцатиперстной кишки у 44% пациентов ослаблена в обе фазы исследования, у 49% – не изменена и лишь у 7% – повышена. Уменьшение коэффициента ритмичности отмечено на частотах тощей, подвздошной и толстой кишки и натощак, и после пищевой нагрузки, что говорит

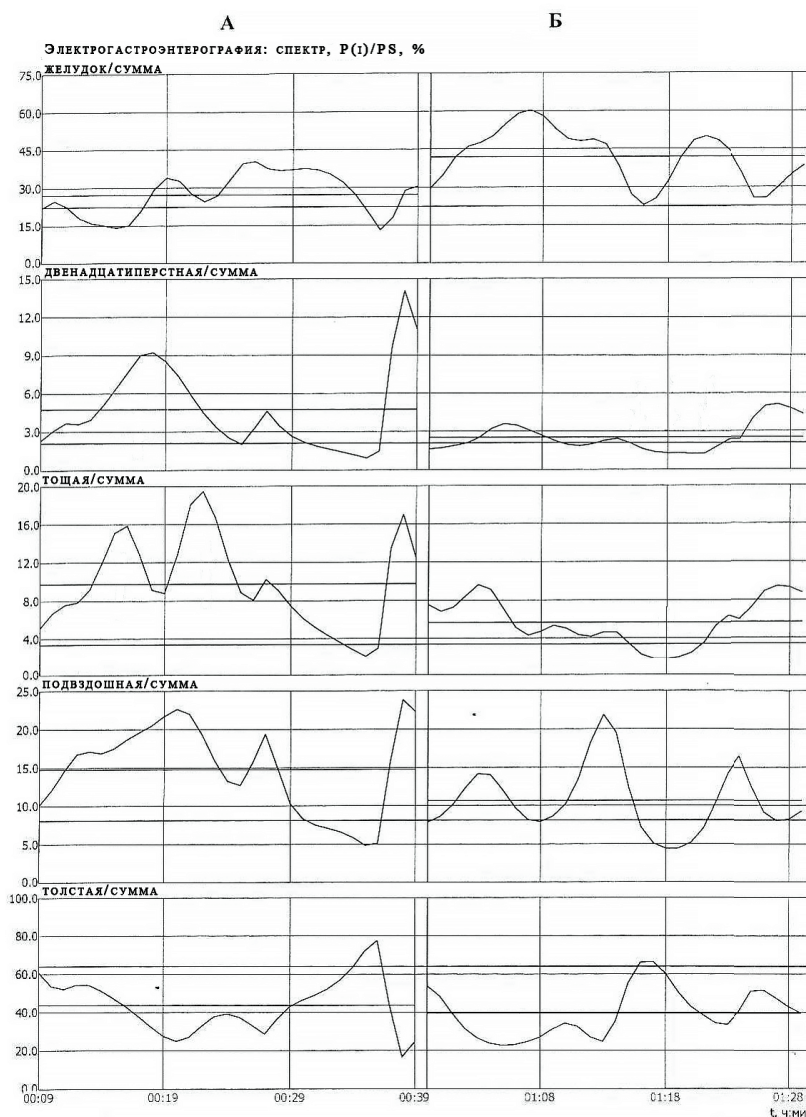
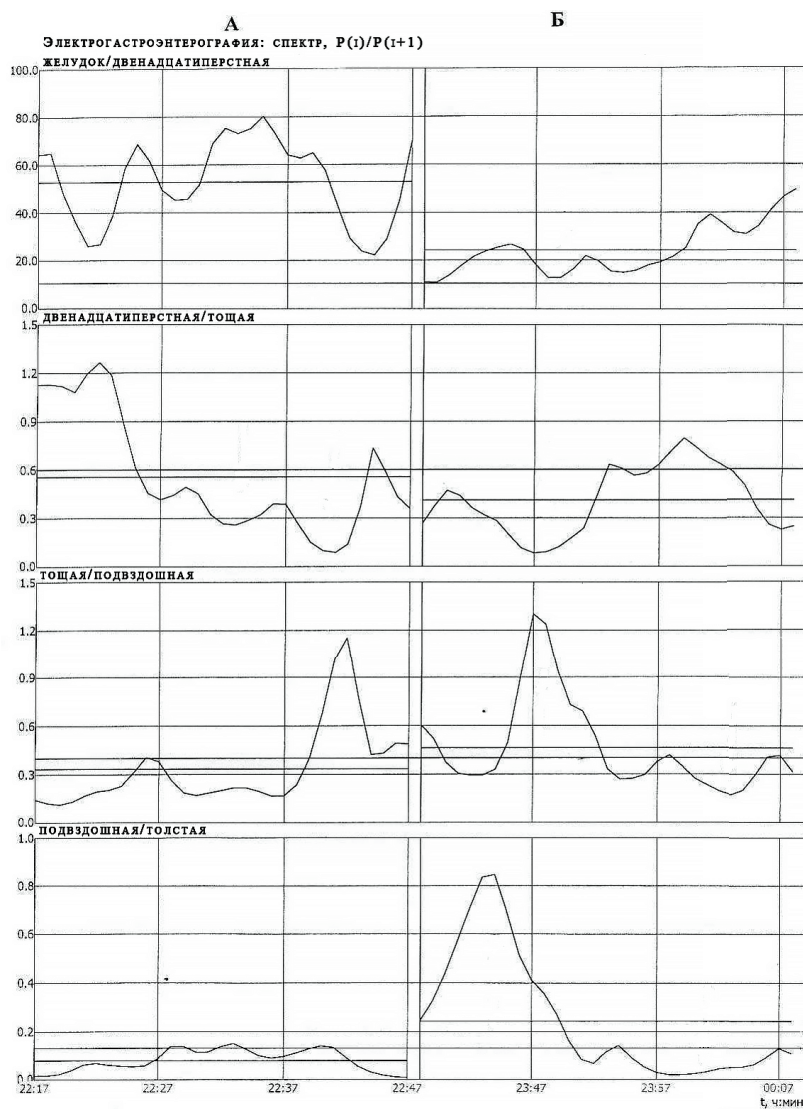


Рис. 1. Периферическая электрогастроэнтероколография: спектр,  $P(i)/P_s$ , %. Исследование натощак (А) – электрическая активность желудка снижена, двенадцатиперстной и тощей кишки – повышена; исследование после пищевой стимуляции (Б) – двигательная активность желудка повышается, двенадцатиперстной и тощей кишки – снижена, электрическая активность подвздошной кишки повышена



**Рис. 2.** Периферическая электрогастроэнтероколография: спектр,  $P_i/P(i+1)$ . Исследование натощак (А) – коэффициент соотношения двенадцатиперстная кишка/тощая кишка понижен; исследование после пищевой стимуляции (Б) – коэффициенты соотношения желудок/двенадцатиперстная кишка, двенадцатиперстная кишка/тощая кишка снижены, дискоординация моторики подвздошной и толстой кишки

о снижение пропульсивной активности кишечника при метаболическом синдроме. Выявлена умеренная отрицательная корреляция между всасыванием d-ксилозы ( $r = -0,69$ ), глюкозы ( $r = -0,43$ ) и частотой сокращений тонкой кишки, отрицательная корреляция средней силы между частотой и амплитудой сокращений ТК и уровнем коэффициента атерогенности ( $r = -0,53$ ,  $r = -0,48$ , соответственно).

У больных с МС выявлено повышение базального уровня инсулина, кортизола, гастрина, и ТТГ, снижение уровня свободного  $T_4$  в плазме крови (табл. 1). Для уточнения роли гормональных факторов в нарушении процессов пищеварения и всасывания у больных с МС, проведены корреляционные исследования между показателями функционального состояния кишечника и гормонами. Выявлена обратная связь между уровнями кортизола и инсулина и полостным

гидролизом, то есть повышение кортизола и инсулина крови сопровождается угнетением полостного пищеварения в тонкой кишке. Между уровнем инсулина и показателями резорбции глюкозы и d-ксилозы отмечена прямая корреляция средней силы (табл. 2). Корреляционный анализ выявил умеренную отрицательную связь между уровнем гастрина и двигательной активностью ( $P_i/P_s$ ) желудка и двенадцатиперстной кишки, между уровнем гастрина и коэффициентом соотношения ( $P_i/P(i+1)$ ) желудка к двенадцатиперстной кишке. Это указывает на снижение скорости эвакуации нутриентов из желудка и двенадцатиперстной кишки и появление дуодено-гастрального рефлюкса сопряжённых с гипергастринемией у пациентов с МС. При повышении уровня кортизола также отмечено угнетение эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки и уменьшение двигательной активности ТК (табл. 3).

При проведении водородных дыхательных тестов с лактулозой у 40% больных с МС установлен избыточный бактериальный рост (ИБР) в ТК. Среди них у 18% больных избыточный бактериальный рост возникал при сохранённой функции илеоцекального клапана, в ходе исследования отмечено 2 пика нарастания концентрации водорода – тонко- и толстокишечный. У 32% больных избыточный бактериальный рост развивался на фоне цекоилеального рефлюкса: наблюдался рост концентрации водорода, начавшийся ранее 60-й минуты исследования, без последующего снижения. У 30% больных МС выявлен ИБР в сочетании с дисбиозом толстой кишки, когда имел место один ранний тонкокишечный пик концентрации водорода, а затем концентрация водорода уменьшалась вплоть до конца исследования. У 30% пациентов с МС выявлен дисбиоз толстой кишки без избыточного бактериального роста. При исследовании корреляции выявлена умеренная отрицательная связь между выраженностью ИБР и приростом глюкозы в течение 30 минут после нагрузочного теста с растворимым крахмалом ( $r = -0,54$ ), то есть чем более выражен ИБР, тем сильнее страдает полостное пищеварение в ТК. Корреляционный ана-

лиз между ИБР и мембранным пищеварением также показал умеренную отрицательную связь ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ), то есть, чем более выражен избыточный бактериальный рост, тем меньше прирост гликемии после нагрузки сахарозой. Связь между ИБР и всасывательной функцией тонкой кишки положительная ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 1  
Результаты исследования уровня гормонов у больных с метаболическим синдромом

| Исследуемые группы               | Кортизол, нмоль/л          | Инсулин, мкМЕ/л          | ТТГ, мкМЕ/л             | T <sub>4</sub> (св), пмоль/л | Гастрин, пг/мл            |
|----------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Больные метаболическим синдромом | 552,9 ± 39,6 **<br>n = 108 | 17,4 ± 1,74 *<br>n = 108 | 3,04 ± 0,12*<br>n = 108 | 15,9 ± 0,2*<br>n = 108       | 184,2 ± 24,1**<br>n = 108 |
| Группа контроля                  | 409,2 ± 12,81<br>n = 35    | 10,39 ± 0,56<br>n = 35   | 2,08 ± 0,09<br>n = 35   | 18,8 ± 0,26<br>n = 35        | 67,04 ± 2,38<br>n = 35    |

Примечание: n – число наблюдений; \* – достоверность по отношению к контрольной группе,  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверность по отношению к контрольной группе,  $p < 0,01$ .

Таблица 2  
Корреляция между показателями функционального состояния тонкой кишки и уровнями гормонов у пациентов с метаболическим синдромом

| Функциональные пробы (прирост гликемии) | Гастрин              | Инсулин              | Кортизол             | ТТГ                  | T <sub>4</sub>       |
|-----------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| После нагрузки глюкозой                 | - 0,76<br>$p < 0,01$ | + 0,59<br>$p < 0,05$ | - 0,21<br>$p > 0,05$ | - 0,65<br>$p < 0,01$ | + 0,22<br>$p > 0,05$ |
| После нагрузки сахарозой                | + 0,12<br>$p > 0,05$ | + 0,48<br>$p < 0,05$ | + 0,48<br>$p < 0,05$ | - 0,22<br>$p > 0,05$ | + 0,63<br>$p > 0,01$ |
| После нагрузки крахмалом                | - 0,41<br>$p < 0,05$ | - 0,25<br>$p > 0,05$ | - 0,39<br>$p < 0,05$ | + 0,04<br>$p > 0,05$ | + 0,41<br>$p < 0,05$ |

Примечание: p – достоверность показателя.

Таблица 3  
Корреляция между показателями моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта и гормонами при метаболическом синдроме

| Гормоны        | Pi/Ps желудка        | Pi/Ps ДПК            | Pi/P (i+1) желудок/ДПК | Pi/P (i+1) ДПК/тощая кишка |
|----------------|----------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|
| Гастрин        | - 0,45<br>$p < 0,05$ | - 0,12<br>$p > 0,05$ | - 0,43<br>$p < 0,05$   | - 0,58<br>$p < 0,05$       |
| Инсулин        | + 0,21<br>$p > 0,05$ | - 0,07<br>$p > 0,05$ | - 0,05<br>$p > 0,05$   | - 0,37<br>$p < 0,05$       |
| Кортизол       | - 0,43<br>$p < 0,05$ | - 0,34<br>$p < 0,05$ | - 0,15<br>$p > 0,05$   | - 0,45<br>$p < 0,05$       |
| ТТГ            | - 0,13<br>$p > 0,05$ | - 0,15<br>$p > 0,05$ | - 0,04<br>$p > 0,05$   | - 0,18<br>$p > 0,05$       |
| T <sub>4</sub> | + 0,34<br>$p < 0,05$ | + 0,03<br>$p > 0,05$ | + 0,02<br>$p > 0,05$   | + 0,15<br>$p > 0,05$       |

Примечание: Pi/Ps – электрическая активность; Pi/P (i+1) – коэффициент соотношения; ДПК – двенадцатиперстная кишка; p – достоверность показателя.

У 30% больных с МС выявлен дисбиоз толстой кишки, при этом у 27% больных имели место различные варианты сочетанного нарушения микробиоты толстой кишки. Отмечено существенное снижение количества лактобактерий (менее  $10^7$  КОЭ/г у 25% больных) и бифидобактерий (менее  $10^7$  КОЭ/г у 19% больных). Обнаружен дисбаланс в качестве и количестве кишечных палочек, отмечено увеличение лактозонегативных (у 22% больных) и гемолитических (у 18% больных) штаммов на фоне уменьшения доли полноценных *E. coli* (у 21% больных).

**Обсуждение.** В организме больного МС одновременно с абдоминальным ожирением развивается нарушение гормонального статуса. Важным клиническим признаком МС выступает гиперкортицизм [22]. Энтеро-надпочечниковая ось не бывает однонаправленной. Проведёнными ранее нами исследованиями [2, 3] установлено, что определённое влияние оказывает на надпочечники и пищеварительный тракт, в том числе кишечник, и гипофизарно-надпочечниковые взаимодействия изменяются при поражении тонкой кишки. Действительно, по результатам наших исследований содержание кортизола в крови у больных с МС было повышено в сравнении с контролем. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем кортизола и полостным пищеварением, то есть при повышении уровня кортизола развивается угнетение полостного пищеварения в кишечнике. При повышении уровня кортизола наблюдается замедление эвакуации из двенадцатиперстной кишки и ослабление моторики ТК. Полученные данные согласуются с исследованиями [8], показавшими, что увеличение эндогенных кортикостероидов вызывает расслабление гладкой мускулатуры органов, вызывая снижение их моторики, амплитуды сокращений, снижение давления в области сфинктеров.

В эксперименте у собак изоляция 2/3 ТК и резекция 2/3 ТК приводят к значительному повышению уровня инсулина в крови. На основании полученных данных впервые отмечено существование энтероинсулярной оси [2, 4]. Аналогичная инсулинемия наблюдается у больных с энтеропатией при сопутствующем МС. При этом установлена сопряжённость между нарушениями пищеварительной и всасывательной функциями ТК, с одной стороны, и повышенным уровнем инсулина, с другой. Продолжительная гиперинсулинемия приводит к сужению артериол из-за пролиферации их гладкомышечных клеток, что имеет важное значение в нарушении кровоснабжения печени, поджелудочной железы, слизистой оболочки желудка и кишечника, богатых сосудами [13]. Кроме того, гиперинсулинемия повышает тонус симпатической нервной системы, что способствует устойчивому сужению сосудов и снижению объёмного кровотока в скелетной мускулатуре, это, в свою очередь, приводит к прогрессированию инсулинорезистентности и дальнейшему росту уровня инсулина [10].



Ранее показано, что гормоны оказывают влияние на периодическую двигательную активность желудка и кишечника [1, 25]. Проведённые нами исследования показали умеренную отрицательную связь между уровнем гастрина и электрической активностью (Pi/Ps) желудка и двенадцатиперстной кишки, между уровнем гастрина и коэффициентом соотношения (Pi/P (i+1)) желудка к двенадцатиперстной кишки, что приводит к замедлению эвакуации из желудка и двенадцатиперстной кишки и возникновению дуодено-гастрального рефлюкса. Повышение уровня кортизола способствует снижению темпа эвакуации из двенадцатиперстной кишки и уменьшению двигательной активности ТК. В изменении моторики ТК нельзя исключить и роль гиперсимпатикотонии [15], являющейся признаком МС [14]. Анализ индекса Кердо показал, что у 85% пациентов с МС имеет место повышение тонуса симпатической нервной системы. Симпатические нервные волокна из сегментов Т9-10 спинного мозга и из синапсов чревного и брыжеечного ганглиев угнетают энтеральную моторику [15]. При гипокинезии ТК в постпрандиальном периоде происходит более длительная экспозиция нутриентов в энтеральной среде, что способствует прогрессированию гиперлипидемии и гипергликемии (преимущественно за счёт моносахаридов) у больных с МС, что на фоне инсулинорезистентности усугубляет формирование висцерального ожирения при МС. Замедление поступления химуса из желудка и двенадцатиперстной кишки в тощую кишку, наряду с нарушением интенсивности полостного ферментативного гидролиза, оказывает существенное влияние на уровень обеспечения организма нутриентами [7]. Снижение скорости эвакуации пищевого химуса по ТК у больных с МС приводит к нарушению соотношения питательных веществ в составе потока, тем самым изменяя темп их переноса из энтеральной во внутреннюю среду, приводя к нарушению обмена углеводов и липидов.

Исследования последних лет убедительно показали, что ТК выполняет не только пищеварительную и всасывательную функции, но и эндокринную, иммунную, метаболическую и механическую барьерную, целостность которых является обязательной для сохранения гомеостаза внутренней среды организма. Угнетение одной из них способствует избыточному бактериальному росту в кишечнике, транслокации микробиоты и развитию полиорганной недостаточности [9, 24]. В результате наших исследований выявлено, что у 70% больных с МС на фоне нарушений полостного пищеварения и пропульсивной моторики кишечника наблюдается ИБР в ТК и дисбиоз в толстой кишке, сопровождающиеся характерными клиническими симптомами интестинального поражения.

Прогрессирование степени нарушений микробиоценоза кишечника сопровождается усугублением инсулинорезистентности, приводящим к дислипидемии [26, 28]. На сегодня имеется несколько гипотез, объ-

ясняющих механизмы влияния микробиоты на обмен холестерина. Во-первых, усиленный бактериальный рост в тонкой кишке способствует повышению деконъюгации связанных желчных кислот, которые всасываются практически до 100% в кишечнике. В гепатоцитах уменьшение синтеза желчных кислот способствует повышению Хс в плазме крови в связи с отсутствием потребности его в образовании желчных кислот [17]. Во-вторых, нарушение микробиоценоза кишечника приводит к эндотоксинемии, которая оказывает негативное действие на метаболизм липидов в печени [11]. Наконец, избыток эндотоксина оказывает влияние на фиброгенез и способствует развитию дислипидемии [10, 27].

Подводя итог, отметим, что функция ТК не только пищеварительная, но, в самом широком смысле, и трофическая. Следовательно, энтеропатия, выявляемая у больных с МС, является важным звеном в патогенезе метаболического синдрома.

**Заключение.** Полученные закономерности подтверждают предположение о том, что истоки МС следует искать в тонкой кишке. При МС наблюдается, помимо нарушения процессов гидролиза и резорбции пищевых веществ, изменение выделения динамизирующих энтеринов, действующих на гипоталамические центры, периферические эндокринные железы и симпато-адреналовую систему. Можно полагать, что в свете понимания общих энтеральных (пищеварительных и энтеринных) эффектов будут открываться новые возможности лечения больных с МС. В работах, оценивающих эффективность терапии МС с позиции коррекции функционального состояния тонкой кишки, получены обнадеживающие результаты [6].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев В. Г. Диабетическая энтеропатия // Фарматека. 2010. № 3. С. 46-49.
2. Вахрушев Я. М. Специфическое динамическое действие пищи. Ижевск: Ижевский гос. мед. институт, 1996. 116 с.
3. Вахрушев Я. М. Состояние нейрогуморальной регуляции при хронических заболеваниях пищеварительной системы // В кн.: «Очерки по нейрогуморальной регуляции дыхательной и пищеварительной систем». Ижевск, 1993. 137 с.
4. Вахрушев Я. М., Лабушева М. А., Уголев А. М. Кишечная гормональная система и механизм специфического динамического действия пищи // Доклады академии наук СССР. 1983. № 6. С. 1509-1512.
5. Вахрушев Я. М., Ляпина М. В. Энтеральная недостаточность и метаболический синдром: общие нейрогормональные механизмы развития, возможности рациональной их терапии // Терапевтический архив. 2017. № 10. С. 91-97.
6. Вахрушев Я. М., Ляпина М. В. Коррекция нарушений функционального состояния тонкой кишки как новое направление лечения больных с метаболическим синдромом // Терапевтический архив. 2017. № 8. С. 43-49.
7. Гальперин Ю. М., Лазарев П. И. Пищеварение и гомеостаз. М.: «Наука», 1986. 304 с.
8. Егорова Е. Г., Звенигородская Л. А., Лазебник Л. Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Российский медицинский журнал. 2005. № 26. С. 1706-1712.



9. Захаренко С. М. Роль микробиоты в жизни человека и перспективы профилактического применения пробиотиков // Медицинский совет. Гастроэнтерология. 2017. № 15. С. 61-67.
10. Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Эволюция представлений о метаболическом синдроме // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2010. № 7. С. 3-5.
11. Звенигородская Л. А., Самсонова Н. Г., Ефремов Л. И. Гастроэнтерологические аспекты атеросклероза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 31-35.
12. Кожевников А. А., Раскина К. В., Мартынова Е. Ю. и соавт. Кишечная микробиота: современные представления о видовом составе, функциях и методах исследования // РМЖ. Гастроэнтерология. 2017. № 17. С. 1244-1247.
13. Корочина И. Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома (обзор литературы) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. № 1. С. 26-37.
14. Лазебник Л. Б. Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
15. Лычкова А. Э. Серотониновая регуляция моторной функции тонкой кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 3. С. 130-135.
16. Парфёнов А. И. Энтерология. М.: Триада-Х, 2009. 744 с.
17. Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. 2004. № 6. С. 406-412.
18. Положенкова Л. А., Герман С. В. Особенности клинической симптоматики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при избытке эндогенных стероидов в организме // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2004. № 5. С. 13.
19. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (клинические рекомендации). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2013 г. [http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations\\_metabolic\\_syndrome.doc](http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc).
20. Рустамова М. С., Бадалова М. Х., Раджабова С. А., Шумилина О. В., Абдурахманова М. А. Маркеры и компоненты метаболического синдрома у женщин репродуктивного и перименопаузального возрастов // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11, № 5. С. 71-73.
21. Смирнова Г. О., Силуянов С. В. Периферическая электрогастроэнтерография в клинической практике. Пособие для врачей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2009. 19 с.
22. Соколов Е. И., Миронова Е. К., Зыкова А. А. Гормональная дезинтеграция при метаболическом синдроме // Клиническая медицина. 2008. № 2. С. 52-56.
23. Уголев А. М. Мембранный гидролиз и транспорт: новые данные и гипотезы. Л., 1986. 240 с.
24. Amar J., Burcelin R., Ruidavets J. B. et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men // Amer. J. Clin. Nutr. 2008. № 5. P. 1219-1223.
25. Chen C. Y., Fujimiya M. J., Laviano A. et al. Modulation of ingestive behavior and gastrointestinal motility by ghrelin in diabetic animals and humans // Chin. Med. Assoc. 2010. № 73. P. 225-229.
26. Egshatyan L., Kashtanova D., Popenko A. et al. Gut microbiota and diet in patients with different glucose tolerance // Endocr. Connect. 2016. № 5. P. 1-9.
27. Van Deventer S. J. Alterations in lipoprotein homeostasis during human experimental endotoxemia and clinical sepsis // Biochim. Biophys. Acta. 2007. № 12. P. 1429-1438.
28. Wei P., Yang Y., Li T. et al. A engineered Bifidobacterium longum secreting a bioactive penetratin-Glucagon-like peptide 1 fusion protein enhances Glucagon-like peptide 1 absorption in the intestine // J. Microbiol. Biotechnol. 2014. № 24. P. 1-9.

---

#### Контактная информация

Ляпина Мария Витальевна, тел.: +7-912-769-33-19, e-mail: marialyapina@yandex.ru.

#### Сведения об авторах

Ляпина Мария Витальевна, к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Вахрушев Яков Максимович, заслуженный врач РФ и МЗ УР, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, г. Ижевск.

Лукашевич Анна Павловна, к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, г. Ижевск.

Оруджева И. Н., Кулиева С. Р., Ягубова В. И., Оруджев А. Г.

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

## ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ НЕКОТОРЫХ ОНКОМАРКЕРОВ И ЦИТОКИНОВ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Цель.** Оценка чувствительности, специфичности и общей диагностической ценности онкомаркеров СА 15-3, СЕА и некоторых цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α) при доброкачественных и злокачественных новообразованиях молочной железы.

**Материалы и методы.** Исследованы 92 пациентки в возрасте 18-79 лет, проходившие обследование по поводу рака молочной железы. Из обследованных пациенток у 48 женщин были обнаружены злокачественные, а у 28 – доброкачественные новообразования молочной железы. 16 практически здоровых женщин были включены в группу контроля. В крови всех женщин, входящих в контингент исследования были изучены сывороточные уровни онкомаркеров СЕА, СА 15-3 и основных про- и противовоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α) иммуноферментным методом анализа.

**Результаты и обсуждение.** При оценке злокачественности опухоли молочной железы чувствительность СА 15-3 составила  $93,8 \pm 3,5\%$ , специфичность –  $89,3 \pm 5,8\%$ . Для СЕА данные параметры составили  $89,6 \pm 4,4\%$  и  $78,6 \pm 7,8\%$ , для IL-2 –  $70,8 \pm 6,6\%$  и  $60,7 \pm 9,2\%$ , для IL-6 –  $85,4 \pm 5,1\%$  и  $82,1 \pm 7,2\%$ , для IL-8 –  $85,4 \pm 5,1\%$  и  $78,6 \pm 7,8\%$ , для IL-10 –  $60,4 \pm 7,1\%$  и  $78,6 \pm 7,8\%$ , для TNF-α –  $56,3 \pm 7,21\%$  и  $82,1 \pm 7,2\%$  соответственно.

**Заключение.** Выявлено, что при раке молочной железы (РМЖ) высокую диагностическую значимость имеет онкомаркер СА-15-3, из цитокинов самой высокой чувствительностью обладали IL-6 и IL-8. Исходя из полученных данных можно прийти к выводу, что эти лабораторные показатели могут играть немаловажную роль при изучении патогенетических путей развития, а также в диагностике и мониторинге РМЖ.

**Ключевые слова:** СА 15-3, СЕА, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α, новообразования молочной железы.

**Актуальность.** Рак молочной железы (РМЖ) является одной из самых актуальных проблем современной клинической онкологии, что обусловлено ведущей ролью данной патологии в структуре женской заболеваемости [4]. Решение проблемы возможно путем выполнения скрининговых программ для максимально ранней диагностики заболевания, а также определения групп высокого риска факторов, чаще всего приводящих к развитию неоплазии [7, 18, 20]. Несмотря на расширение возможностей инструментальной диагностики при РМЖ, лабораторная диагностика также продолжает сохранять свое значение. В настоящее время известен ряд опухолевых маркеров РМЖ: СА 15-3, СЕА, онкопротеины, цитокератины. Среди них наиболее широко используются СЕА и СА 15-3 [1, 5, 9].

Чувствительность опухолевых маркеров у больных с ранним РМЖ очень низкая (15-35%), поэтому их использование в диагностике зачастую затруднительно. Полученные низкие значения маркеров отнюдь не исключают наличие первичного и метастатического очагов, однако высокие уровни маркера почти полностью свидетельствуют о наличии генерализации опухоли и отдельных метастазов. Установлено, что высокие уровни СЕА и СА 15-3 однозначно связаны со стадией РМЖ, размером опухоли и вовлечением в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов [3, 21, 22].

**Цель.** Оценка чувствительности, специфичности и диагностической ценности онкомаркеров СЕА и СА 15-3 и некоторых цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α) при опухолях молочной железы.

**Материалы и методы.** В данной работе представлены результаты исследования 92 пациенток, проходивших обследование по поводу РМЖ в Онкологической Клинике Азербайджанского медицинского университета за период с 2014 по 2017 годы. Возраст пациенток колебался от 18 до 79 лет. Из обследованных пациенток у 48 женщин были обнаружены злокачественные, а у 28 – доброкачественные новообразования молочной железы. 16 практически здоровых женщин были включены в группу контроля. В крови всех женщин, входящих в контингент исследования были изучены сывороточные уровни онкомаркеров СЕА, СА 15-3 и основных про- и противовоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF-α), играющих важную роль в патогенезе РМЖ. Концентрацию исследуемых параметров определяли иммуноферментным методом анализа на аппарате STAT Fax 303Plus (США) с помощью набора реактивов фирмы «Human» (Германия) для определения онкомаркеров и фирмы «VEKTOR-BEST» (Россия) для определения цитокинов. Основой проведения любого варианта ИФА служит определение продуктов ферментативных реакций при исследовании тестируемых образцов в сравнении с негативными и позитивными контролями [5, 8].

Для расчета чувствительности, специфичности и диагностической ценности онкомаркеров и цитокинов предварительно с помощью ROC-анализа в SPSS-20 определена «точка отсечения» («cut of point») и по отношению к этой точке в бинарной классификации вычислялись статистические параметры в MS EXCEL-2013.

Orujova I. N., Kulieva S. R., Yagubova V. I., Orujov A. H.

## ASSESSMENT OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF SOME TUMOR MARKERS AND CYTOKINES IN BREAST TUMORS

**Aim.** To investigate the sensitivity, specificity and diagnostic value of tumor markers CA 15-3, CEA and some cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ ) in patients with breast tumors (benign and malignant neoplasms).

**Materials and methods.** We studied 92 patients aged 18-79 years who were examined for breast cancer. Of the examined patients, malignant tumors were detected in 48 women, and benign breast tumors in 28. 16 practically healthy women were included in the control group. In the blood of all women in the study, serum levels of CEA, CA 15-3 tumor markers and the main pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- $\alpha$ ) were studied by enzyme immunoassay analysis.

**Results and discussion.** When assessing the malignancy of a breast tumor, the sensitivity of CA 15-3 was  $93.8 \pm 3.5\%$ , specificity  $89.3 \pm 5.8\%$ . For CEA, these parameters were  $89.6 \pm 4.4\%$  and  $78.6 \pm 7.8\%$ , for IL-2- $70.8 \pm 6.6\%$  and  $60.7 \pm 9.2\%$ , for IL-6- $85.4 \pm 5.1\%$  and  $82.1 \pm 7.2\%$ , for IL-8- $85.4 \pm 5.1\%$  and  $78.6 \pm 7.8\%$ , for IL-10- $60.4 \pm 7.1\%$  and  $78.6 \pm 7.8\%$ , for TNF- $\alpha$  –  $56.3 \pm 7.21\%$  and  $82.1 \pm 7.2\%$ , respectively.

**Conclusion.** It was revealed that with breast cancer, the tumor marker CA-15-3 has a high diagnostic value, IL-6 and IL-8 had the highest sensitivity. It can be concluded that these laboratory parameters can play an important role in the study of pathogenetic pathways of development in the diagnosis and monitoring of breast cancer.

**Keywords:** CA 15-3, CEA, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , breast tumors.

**Результаты и обсуждение.** Cancer Antigen 15-3 (CA 15-3) относится к высокомолекулярным гликопротеинам муцинового типа с молекулярной массой 300000 Да, продуцируемым клетками карциномы молочной железы. Отмечается прямая корреляция со стадией опухоли, наличием метастазов: уровень будет более высокий при наличии злокачественного процесса в костях, печени и легких. До 80% женщин с метастазами рака молочной железы имеют значительное повышение уровня этого онкомаркера [10, 12, 22, 23].

Известно, что за 3-14 месяцев до появления клинических и рентгенологических признаков рецидива, метастазирования наблюдается повышение уровня СА 15-3, что следует учитывать при интерпретации результатов контрольного обследования после проведенного лечения [15]. При раке молочной железы он достаточно хорошо коррелирует с эффективностью лечения (у 66% происходит снижение), однако не может быть только единственным маркером как эффективности терапии, так и метастазирования. Снижение уровня сывороточного СА 15-3 является показателем реакции на проводимую терапию, в то время как сохранение концентрации связано с прогрессированием заболевания и неадекватным ответом на лечение. Диагностическая ценность СА 15-3 возрастает в комбинации с определением раково-эмбрионального антигена (СЭА) [16, 19].

По результатам настоящего исследования (табл. 1), при оценке злокачественности опухоли молочной железы чувствительность СА 15-3 составила  $93,8 \pm 3,5\%$ , специфичность –  $89,3 \pm 5,8\%$ . Предсказательная полезность положительного результата составила  $93,8 \pm 3,5\%$ , а предсказательная полезность негативного результата –  $89,3 \pm 5,8\%$ . При этом отношение правдоподобия положительного результата составило 8,75 и оценивалось как «хорошо», а негативного

результата 0,07 и оценивалось как «отлично». Общий диагностический вес теста был равен  $92,1 \pm 3,1\%$ .

Таблица 1

### Чувствительность и специфичность онкомаркеров при РМЖ

| Онкомаркеры | Se, %          | Sp, %          | pPV, %         | nPV, %         | LR+  | LR-  |
|-------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|
| CEA         | $89,6 \pm 4,4$ | $78,6 \pm 7,8$ | $87,8 \pm 4,7$ | $92,0 \pm 5,4$ | 4,18 | 0,13 |
| CA-15-3     | $93,8 \pm 3,5$ | $89,3 \pm 5,8$ | $81,5 \pm 7,5$ | $87,5 \pm 6,8$ | 8,75 | 0,07 |

Примечание: Se – чувствительность – истинно (+) результаты; Sp – специфичность – истинно (-) результаты; pPV – предсказательная полезность (+) результата; nPV – предсказательная полезность (-) результата; LR+ – отношение правдоподобия (+) результата; LR- – отношение правдоподобия (-) результата.

Раково-эмбриональный антиген (СЕА) – гликопротеин, относящийся к группе онкофетальных белков. Во внутриутробном периоде он вырабатывается клетками печени, кишечника, поджелудочной железы, после рождения его синтез резко подавляется. Во взрослом здоровом организме его уровень в сыворотке минимален. Повышение содержания может быть обусловлено как злокачественным ростом опухоли, так и различными воспалительными и доброкачественными процессами: у части пациентов с подтвержденным диагнозом карциномы могут отмечаться нормальные уровни СЭА, с другой стороны, повышенный уровень выявляется у курильщиков, пациентов с карциномой и пациентов с другими доброкачественными опухолями и воспалительными процессами. Поэтому однозначно интерпретировать результаты СЭА как наличие или отсутствие карциномы нельзя [6, 16, 19]. По нашим данным при оценке злокачественности опухоли молочной железы чувствительность СЕА составила  $89,6 \pm 4,4\%$ , специфичность –  $78,6 \pm 7,8\%$ .

Предсказательная полезность положительного результата составила  $87,4 \pm 4,7\%$ , предсказательная полезность негативного результата –  $81,5 \pm 7,5\%$ . При этом отношение правдоподобия положительного результата составило 4,18 и оценивалось как «посредственно», а негативного результата 0,13 и оценивалось как «хорошо». Общий диагностический вес теста был равен  $85,5 \pm 4,0\%$ .

Интерлейкин-2 (IL-2) естественным образом вырабатывается активированными Т-клетками. ИЛ-2 увеличивает пролиферацию белых клеток крови, в том числе цитотоксических Т-клеток и естественных клеток-киллеров, приводя к усиленному противоопухолевому иммунному ответу. Установлено, что ИЛ-2 также облегчает производство антител В-клетками, которые в дальнейшем воздействуют на раковые клетки [2]. По результатам наших исследований чувствительность ИЛ-2 при оценке злокачественности опухоли молочной железы составила  $70,8 \pm 6,6\%$ , специфичность –  $60,7 \pm 9,2\%$ . Предсказательная полезность положительного результата составила  $75,6 \pm 6,4\%$ , предсказательная полезность негативного результата –  $54,8 \pm 8,9\%$ . Отношение правдоподобия положительного результата составило 1,80 и оценивалось как «не пригодно», а негативного результата 0,48 и оценивалось как «посредственно». Общий диагностический вес теста был равен  $67,1 \pm 5,4\%$ .

Таблица 2

## Чувствительность и специфичность цитокинов при РМЖ

| Цитокины      | Se,%           | Sp,%           | pPV,%          | nPV,%          | LR+  | LR-  |
|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------|------|
| IL-2          | $70,8 \pm 6,6$ | $60,7 \pm 9,2$ | $75,6 \pm 6,4$ | $54,8 \pm 8,9$ | 1,80 | 0,48 |
| IL-6          | $85,6 \pm 5,1$ | $82,1 \pm 7,2$ | $89,1 \pm 4,6$ | $76,7 \pm 7,7$ | 4,78 | 0,18 |
| IL-8          | $85,4 \pm 5,1$ | $78,6 \pm 7,8$ | $87,2 \pm 4,9$ | $75,9 \pm 7,9$ | 3,99 | 0,19 |
| IL-10         | $60,4 \pm 7,1$ | $78,6 \pm 7,8$ | $82,9 \pm 6,4$ | $53,7 \pm 7,8$ | 2,82 | 0,50 |
| TNF- $\alpha$ | $56,3 \pm 7,2$ | $82,1 \pm 7,2$ | $84,4 \pm 6,4$ | $52,3 \pm 7,5$ | 3,15 | 0,53 |

Интерлейкин-6 (IL-6) – продуцируется лимфоидными и нелимфоидными клетками, регулирует иммунный и острофазные ответы, воспаление, онкогенез и гемопоэз. Высокое содержание ИЛ-6 в сыворотке периферической крови, характерное для больных РМЖ, служит важным диагностическим критерием злокачественности процесса.

По нашим данным, чувствительность ИЛ-6 при оценке злокачественности опухоли молочной железы составила  $85,4 \pm 5,1\%$ , специфичность –  $82,1 \pm 7,2\%$ . Предсказательная полезность положительного результата составила  $89,1 \pm 4,6\%$ , предсказательная полезность негативного результата –  $76,7 \pm 7,7\%$ . Отношение правдоподобия положительного результата составило 4,78 и оценивалось как «посредственно», а негативного результата 0,18 и оценивалось как «хорошо». Общий диагностический вес теста был равен  $84,2 \pm 4,2\%$ . Интерлейкин-8 (IL-8) является ос-

новым хемоаттрактантом для нейтрофилов, которые первыми появляются в очаге воспаления и отвечают за элиминацию микроорганизмов. В случае, когда местное воспаление неэффективно, эти медиаторы продуцируются в тканях в больших количествах, появляются в циркуляции и активируют острофазный ответ или воспалительную реакцию [14].

В нашем исследовании чувствительность ИЛ-8 при оценке злокачественности опухоли молочной железы составила  $85,4 \pm 5,1\%$ , специфичность –  $78,6 \pm 7,8\%$ . Предсказательная полезность положительного результата составила  $87,2 \pm 4,9\%$ , предсказательная полезность негативного результата –  $75,9 \pm 7,9\%$ . При этом отношение правдоподобия положительного результата составило 3,99 и оценивалось как «посредственно», а негативного результата 0,19 и оценивалось как «хорошо». Общий диагностический вес теста был равен  $82,9 \pm 4,3\%$ .

Интерлейкин-10 (IL-10) – плейотропный противовоспалительный цитокин, индуцирует иммуносупрессию и помогает избежать иммунного надзора опухоли. Как и несколько других цитокинов, ИЛ-10 также может оказывать двойное пролиферативное и ингибирующее действие на опухолевые клетки молочной железы, что указывает на сложную роль ИЛ-10 в инициации и прогрессировании рака молочной железы [13]. По нашим данным, чувствительность ИЛ-10 при оценке злокачественности опухоли молочной железы составила  $60,4 \pm 7,1\%$ , специфичность –  $78,6 \pm 7,8\%$ . Предсказательная полезность положительного результата составила  $82,9 \pm 6,4\%$ , предсказательная полезность негативного результата –  $53,7 \pm 7,8\%$ . Отношение правдоподобия положительного результата составило 2,82 и оценивалось как «посредственно», а негативного результата 0,50 и оценивалось как «не пригодно». Общий диагностический вес теста был равен  $67,1 \pm 5,4\%$ .

Фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), также известный как кахектин синтезируется в активированных макрофагах, тучных клетках, Т-хелперах (Th1). Действие TNF- $\alpha$  аналогично действию ИЛ-1, он является антагонистом ИЛ-4, подавляет синтез иммуноглобулина Е, поэтому играет важную роль в ряде процессов (противоопухолевая активность, иммунная модуляция, воспаление, анорексия, кахексия, септический шок, вирусная репликация, гемопоэз, гемостаз). При опухолевых процессах TNF- $\alpha$  вследствие цитотоксичности обеспечивает гибель опухолевых клеток. С другой стороны, он может приводить к стимуляции пролиферации, дифференциации, активации клеток организма с развитием соответствующей клинической картины [11, 17].

По результатам наших исследований чувствительность TNF- $\alpha$  при оценке злокачественности опухоли молочной железы составила  $56,3 \pm 7,21\%$ , специфичность –  $82,1 \pm 7,2\%$ . Предсказательная полезность положительного результата составила  $84,4 \pm 6,4\%$ , предсказательная полезность негативного результа-



та –  $52,3 \pm 7,5\%$ . Отношение правдоподобия положительного результата составило 3,15 и оценивалось как «посредственно», а негативного результата 0,53 и оценивалось как «не пригодно». Общий диагностический вес теста был равен  $65,8 \pm 5,4\%$ .

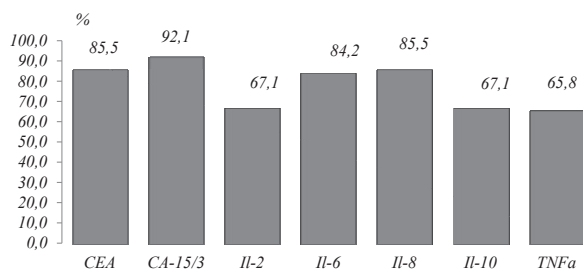


Рис. 1. Общий диагностический вес онкомаркеров и цитокинов при РМЖ

**Заключение.** Установлено, что при РМЖ самой высокой специфичностью и чувствительностью обладает онкомаркер СА 15-3, при котором отношение правдоподобия отрицательного результата оценивалось как «отлично». Из цитокинов самой высокой чувствительностью обладали IL-6 и IL-8, отношение правдоподобия отрицательного результата которых оценивалось как «хорошо», а самой низкой чувствительностью обладали IL-10 и TNF- $\alpha$ , у которых отношение правдоподобия отрицательного результата оценивалось как «не пригодно». Принимая во внимания вышеизложенное, можно прийти к выводу, что эти данные могут играть немаловажную роль при оценке патогенеза РМЖ, а также в диагностике и мониторинге лечения данного заболевания.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Белохвостов А. С., Румянцев А. Г. Онкомаркеры. Пособие для врачей. Москва: МАКС. Пресс, 2003. 92 с.
- Возианов А. Ф., Бутенко А. К., Зак К. П. Цитокины Биологические противоопухолевые свойства. Киев: Наукова думка, 1998. С. 131-153.
- Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. Тканевые маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы // Практическая онкология. 2002. Т. 3, № 1. С. 38-44.
- Давыдов М. И., Летягин В. П. Рак молочной железы. Москва: АБВ-пресс, 2006. 136 с.
- Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 720 с.
- Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Меских Е. В. Диффузные доброкачественные заболевания молочной железы. Диагностика и лечение: руководство для врачей / Под. ред. В. А. Солодкого, Н. И. Рожковой. Москва: Спец. изд-во мед. кн, 2012. 124 с.
- Семиглазов В. В., Топузов Э. Э. Рак молочной железы / Под ред. Семиглазова В. Ф. Москва: Медпресс&информ, 2009. 172 с.
- Таранов А. Г. Диагностические тест-системы. Новосибирск, 2000. 67 с.
- Ткачук В. А. Клиническая биохимия. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2004. 512 с.

- Arslan N., Serdar M., Devenci S., Ozturk B. et al. Use of CA15-3, CEA and prolactin for the primary diagnosis of breast cancer and correlation with the prognostic factors at the time of initial diagnosis // Ann. Nucl. Med. 2000. Vol. 14, N 5. P. 395-399.
- Andersen G. M., Nakata M. T., Dewitte M. Tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and treatment of cancer // Curr. Open Pharmacol. 2004. Vol. 4. P. 314-320.
- Fu Y., Li H. Assessing Clinical Significance of Serum CA15-3 and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis // Med. Sci. Monit. 2016. Vol. 6, N 22. P. 3154-3162.
- Hamidullah Ch. B., Konwar R. Role of interleukin-10 in breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2012. Vol. 133, N 1. P. 11-21. doi: 10.1007/s10549-011-1855-x.
- Kurtzman S. H., Anderson K. H., Wang Y. et al. Cytokines in human breast cancer: IL-8 and IL-10 expression // Oncol. Rep. 1999. Vol. 6. P. 65-70.
- Mauro C., Bagnardi V., Cassatella M. C., Bottari F., Casadio C., Colleoni M. Prognostic role of CA15.3 in 7942 patients with operable breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2012. Vol. 132, N 1. P. 317-326.
- Molina R., Auge J. M., Farrus B., Zanón G., Pahisa J. et al. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15.3 (CA 15.3) in patients with primary locoregional breast cancer // Clin. Chem. 2010. Vol. 56. N 7. P. 1148-1157.
- Mocellin S., Rossi C. R., Pilati I., Nitti D. Tumor necrosis factor, cancer and anticancer therapy // Cytokine Growth Factor Rev. 2005. Vol. 16. P. 35-53.
- Robertson J. F. R., Jaeger W., Szymendera J. J. et al. // European Journal of Cancer. 1999. Vol. 35. P. 47-53.
- Sutterlin M., Bussen S., Trott S., Caffier H. Predictive value of CEA and CA 15-3 in the follow up of invasive breast cancer // Anticancer Res. 1999. Vol. 19. N 4A. P. 2567-2570.
- Tampellini M., Berruti A., Bitossi R. et al. Prognostic significance of changes in CA 15-3 serum levels during chemotherapy in metastatic breast cancer patients // Breast Cancer Research and Treatment. 2006. Vol. 98. P. 241-248.
- Thrivani K., Krishnamoorthy L., Ramaswamy G. Correlation study of Carcino Embryonic Antigen & Cancer Antigen 15.3 in pretreated female breast cancer patients. Indian journal of clinical biochemistry // IJCB. 2007. Vol. 22, N 1. P. 57-60.
- Wu S. G., He Z. Y., Ren H. Y., Yang L. C. et al. Use of CEA and CA15-3 to Predict Axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer // J. Cancer. 2016. Vol. 7, N 1. P. 37-41.
- Wang W., Xu X., Tian B., Wang Y. et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer // Clin. Chim. Acta. 2017. Vol. 470. P. 51-55.

## Контактная информация

Оруджева Илаха Надир кызы, тел.: +994-55-495-92-73, e-mail: orucovailaha@rambler.ru.

## Сведения об авторах

Оруджева Илаха Надир кызы, диссертант кафедры биохимии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

Кулиева Сабина Рафик кызы, к. б. н., старший преподаватель кафедры биохимии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

Ягубова Вафа Ильяс кызы, к. б. н., ассистент кафедры биохимии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

Оруджев Агиль Гасан оглы, к. б. н., доцент кафедры биохимии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку.

Самойлов А. В., Соловьев В. Г., Астахова Т. Ю., Рокина О. А.

БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск

## СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ ЭНДОГЕННОЙ ТРОМБИНЕМИИ НА ФОНЕ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСА ВИТАМИНОВ

**Актуальность.** Известно, что различные температурные режимы вызывают напряжение адаптационных механизмов, вовлекая в их реализацию отдельные звенья системы регуляции агрегатного состояния крови. Учитывая данные о влиянии витаминов на процессы свертывания крови, представлялось интересным изучить состояние тромбоцитарного гемостаза при термических воздействиях на организм животных в условиях различного обеспечения его витаминами.

**Цель.** Изучить состояние тромбоцитарного гемостаза на различных моделях эндогенной тромбинемии при обычном и дополнительном поступлении витаминов А, Е, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> и витаминоида Р.

**Материалы и методы.** В исследованиях использованы белые лабораторные крысы, содержащиеся на полноценном сбалансированном рационе. Опытные животные в составе суточных порций получали дополнительно к рациону витамины в лечебных дозах, адекватных рекомендуемым для человека, продолжительностью 14 суток. Эндогенную тромбинемия воспроизводили на моделях гипо-, гипер- и сочетанного гипер-гипотермического воздействия. Определяли общее количество тромбоцитов и их морфологические формы, число малых и больших агрегатов, активированное время рекальцификации бедной и богатой тромбоцитами плазмы, а также общую коагуляционную активность тромбоцитов.

**Результаты.** При всех изученных видах термического воздействия инициация тромбиногенеза приводила к увеличению коагуляционного потенциала тромбоцитов, приросту содержания активированных форм, появлению клеточных агрегатов. Предварительное введение комплекса витаминов ограничивает последствия эндогенной тромбинемии, ослабляя реакции клеток на появление в кровотоке прокоагулянтов и проагрегантов. Это проявляется сохранением пула дискоцитов, уменьшением прироста активированных форм и коагуляционного резерва клеток.

**Заключение.** Предварительное введение в течение 14 дней комплекса витаминов А, Е, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> и витаминоида Р ограничивает последствия эндогенной тромбинемии, вызванной однократными гипо-, гипер- и комбинированными термическими воздействиями, ослабляя вовлечение тромбоцитов в гемостатические процессы.

**Ключевые слова:** гипотермия, гипотермия, тромбоциты, витамины А, Е, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, витаминоид Р.

**Актуальность.** Как известно, при развитии множества патологических состояний нарушение функционирования системы гемостаза является ключевым моментом в формировании тяжести процесса и увеличении риска неблагоприятных осложнений и фатальных последствий [13, 15, 17].

Изменение скорости непрерывно протекающего свертывания крови происходит и в условиях различных по природе стресс-воздействий [1, 2, 4, 10]. Одним из инициаторов подобных воздействий является температурный фактор, вызывающий напряжение адаптационных механизмов с вовлечением различных звеньев системы регуляции агрегатного состояния крови [5-7, 11, 12, 16, 20].

В качестве средств, применение которых можно было бы использовать для увеличения адаптационного потенциала организма и нивелирования гемостатических изменений под влиянием термических воздействий, обращают на себя внимание витамины, данные о влиянии которых на процессы свертывания крови накоплены в настоящее время в достаточном объеме [3, 8, 9, 14, 18, 19].

В связи с этим, определенный интерес представляет изучение состояния тромбоцитарного гемостаза при различных термических воздействиях на живой организм, при различном обеспечении его витаминами.

**Цель.** Изучить состояние тромбоцитарного гемостаза на различных моделях эндогенной тромбинемии при обычном и дополнительном поступлении витаминов А, Е, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> и витаминоида Р.

**Материалы и методы.** В исследованиях в качестве экспериментальных животных использованы белые лабораторные крысы – самцы в общем количестве 60 особей. Число крыс в группах сравнения составило 12 животных, сопоставимых по возрасту. Животные содержались на полноценном сбалансированном рационе с оптимальным соотношением основных пищевых компонентов. Интактные животные (в отличие от контрольной и опытных групп) стресс-воздействию не подвергались.

Опытные животные в течении 14 суток в составе суточных порций получали дополнительно к рациону витамины в дозах, адекватных рекомендуемым для человека: витамин А (ретинола ацетат – 0,2 мг), ви-

Samoilov A. V., Solovyev V. G., Astakhova T. Yu., Rokina O. A.

## THE STATE OF PLATELET HEMOSTASIS IN CONDITIONS OF ENDOGENOUS THROMBINEMIA ON THE BACKGROUND OF PRELIMINARY ADMINISTRATION OF A VITAMIN COMPLEX

**Relevance.** It is known that various temperature conditions cause tension of adaptive mechanisms, involving in their implementation the individual links of the regulation system of the state of aggregation of blood. Given the data on the effect of vitamins on blood coagulation processes, it was interesting to study the state of platelet hemostasis during thermal effects on the animal organism under conditions of various supply of vitamins.

**Aim.** To study the state of platelet hemostasis in various models of endogenous thrombinemia with the usual and additional intake of vitamins A, E, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> and vitaminoid P.

**Materials and methods.** The studies used white laboratory rats contained in a complete balanced diet. Experimental animals in the composition of daily servings received in addition to the diet vitamins in therapeutic doses adequate to those recommended for humans for a duration of 14 days. Endogenous thrombinemia was reproduced on models of hypo-, hyper- and combined hyper-hypothermic effects. The total number of platelets and their morphological forms, the number of small and large aggregates, the activated recalcification time of poor and platelet-rich plasma, and the total coagulation activity of platelets were determined.

**Results.** For all types of thermal effects studied, the initiation of thrombinogenesis led to an increase in the coagulation potential of platelets, an increase in the content of activated forms, and the appearance of cell aggregates. Preliminary administration of a complex of vitamins limits the effects of endogenous thrombinemia, weakening the response of cells to the appearance of procoagulants and proaggregants in the bloodstream. This is manifested by the preservation of the pool of discocytes, a decrease in the growth of activated forms and coagulation reserve of cells.

**Conclusion.** The preliminary administration of a complex of vitamins A, E, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> and vitaminoid P during 14 days limits the effects of endogenous thrombinemia caused by single hypo-, hyper- and combined thermal effects, weakening the involvement of platelets in hemostatic processes.

**Keywords:** hyperthermia, hypothermia, platelets, vitamins A, E, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, vitaminoid P.

тамин Е (альфа-токоферола ацетат – 1,8 мг), витамин В<sub>6</sub> (пиридоксина гидрохлорид – 0,54 мг), витамин В<sub>9</sub> (фолиевая кислота – 0,09 мг), витамин В<sub>12</sub> (цианокобаламин – 0,081 мг), витаминoid P (рутин – 80 мг) на одну особь. Эндогенную тромбинемия воспроизводили на моделях гипо-, гипер- и сочетанного гипер-гипотермического воздействия. Гипертермическое воздействие (1-я модель) моделировалось помещением животных в воздушный термостат с температурой +45 °С продолжительностью 30 минут, гипотермическое (2-я модель) – погружением животных на 5 минут в ёмкость с водой (+5 °С) с последующим помещением их в воздушную среду с температурой воздуха -15 °С на 15 минут, комбинированное (3-я модель) – путем последовательного воспроизведения гипер- и гипотермического эффектов, описанных выше. Кровь забирали непосредственно после воздействия и с интервалом 30 минут из яремной вены, не нарушая правил забора для коагулологических исследований.

При проведении экспериментов авторы руководствовались «Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях».

Для оценки состояния тромбоцитарного гемостаза определяли общее количество тромбоцитов и их морфологические формы, число малых и больших агрегатов в циркулирующей крови микроскопическим методом в камере Горяева, активированное время рекальцификации бедной (АВРррр) и богатой (АВРрр) тромбоцитами плазмы с использованием набора ре-

активов «Технология-стандарт» (г. Барнаул), а также общую коагуляционную активность тромбоцитов (ОКАТ), выражая ее в процентах как разницу АВРррр от АВРрр, деленную на АВРррр, умноженную на сто процентов  $(\text{АВРррр} - \text{АВРрр} / \text{АВРррр}) \times 100\%$ .

Результаты исследований анализировали статистическими методами при помощи программы Statistica 8.0, Microsoft Excel 2010. Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и степень вероятности (p). Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В таблице 1 представлены показатели тромбоцитарного гемостаза через 0,5 ч после воздействий, отмечены вызываемые изменения и влияние комплекса витаминов на эти изменения.

Как и ожидалось, любая из модельных ситуаций, приводила к активации тромбогенеза. Об этом свидетельствуют признаки активации тромбоцитов – уменьшение относительного содержания дискоцитов и прирост содержания суммы активированных форм (диско- и сфероэритроцитов). Наблюдалось незначительное увеличение числа малых агрегатов и усиление коагуляционного потенциала клеток. Воспроизведение 1-й и 3-й модели привело к перераспределению общего клеточного пула, что не позволило однозначно объяснить тенденции изменений абсолютного содержания отдельных форм.

Предварительная витаминизация в целом (не учитывая, как следует из данных таблицы, цифровых различий между разными моделями, но с учетом

Таблица 1

## Состояние тромбоцитарного гемостаза при моделировании эндогенной тромбоцитозии (по 12 животных в группе)

| Показатели              | Интактные    | Гипертермия                            | Гипотермия                           | Гипо-гипертермия                       |
|-------------------------|--------------|----------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|
| Тц, 10 <sup>9</sup> /л  | 839,0 ± 16,9 | <u>621,5 ± 29,0*</u><br>892,4 ± 31,0** | <u>820,9 ± 26,3</u><br>860,0 ± 24,1  | <u>670,8 ± 36,9*</u><br>877,5 ± 34,1** |
| Дц, 10 <sup>9</sup> /л  | 570,5 ± 11,8 | <u>343,1 ± 26,7*</u><br>556,8 ± 33,9** | <u>479,4 ± 33,0*</u><br>542,6 ± 45,1 | <u>344,4 ± 31,6*</u><br>531,8 ± 22,9** |
| Дц, %                   | 68,0 ± 3,2   | <u>55,2 ± 2,3*</u><br>62,4 ± 2,0**     | <u>58,4 ± 3,0*</u><br>63,1 ± 2,4     | <u>51,4 ± 4,1*</u><br>60,6 ± 3,0**     |
| ДЭц, 10 <sup>9</sup> /л | 122,5 ± 7,3  | <u>119,3 ± 16,9</u><br>143,6 ± 22,8    | <u>184,7 ± 31,3*</u><br>153,9 ± 22,3 | <u>146,9 ± 21,9</u><br>133,4 ± 33,1    |
| ДЭц, %                  | 14,6 ± 3,3   | <u>19,2 ± 1,1*</u><br>16,1 ± 2,9       | <u>22,5 ± 2,0*</u><br>17,9 ± 2,3**   | <u>21,9 ± 1,7*</u><br>15,2 ± 2,4**     |
| СЭц, 10 <sup>9</sup> /л | 69,6 ± 4,8   | <u>95,7 ± 5,9*</u><br>103,5 ± 8,8      | <u>84,5 ± 5,2*</u><br>82,5 ± 4,3     | <u>116,7 ± 16,5*</u><br>131,6 ± 22,8   |
| СЭц, %                  | 8,3 ± 0,9    | <u>15,4 ± 1,8*</u><br>11,6 ± 1,5**     | <u>10,3 ± 0,6*</u><br>9,6 ± 1,2      | <u>17,4 ± 2,6*</u><br>15,0 ± 1,8       |
| Сц, 10 <sup>9</sup> /л  | 76,3 ± 5,1   | <u>63,4 ± 4,2</u><br>88,3 ± 5,8        | <u>72,2 ± 5,9</u><br>80,8 ± 2,9      | <u>62,4 ± 4,8</u><br>80,7 ± 4,8        |
| Сц, %                   | 9,1 ± 1,7    | <u>10,2 ± 1,9</u><br>9,9 ± 1,8         | <u>8,8 ± 2,1</u><br>9,4 ± 2,0        | <u>9,3 ± 2,9</u><br>9,2 ± 0,8          |
| АФ, 10 <sup>9</sup> /л  | 328,2 ± 17,0 | <u>278,4 ± 20,6*</u><br>335,5 ± 27,9   | <u>341,5 ± 23,4</u><br>317,3 ± 17,9  | <u>326,0 ± 33,0</u><br>345,7 ± 22,9    |
| АФ, %                   | 32,0 ± 1,4   | <u>44,8 ± 3,4*</u><br>37,6 ± 3,9**     | <u>41,6 ± 4,0*</u><br>36,9 ± 2,2     | <u>48,6 ± 2,9*</u><br>39,4 ± 1,9**     |
| МА                      | 3,6 ± 0,3    | <u>6,2 ± 1,7*</u><br>3,3 ± 0,4**       | <u>4,8 ± 0,3*</u><br>4,0 ± 0,2**     | <u>7,2 ± 1,9*</u><br>3,6 ± 0,5**       |
| БА                      | 0,6 ± 0,1    | <u>0,8 ± 0,1</u><br>0,6 ± 0,1          | <u>0,9 ± 0,2</u><br>0,7 ± 0,2        | <u>0,7 ± 0,2</u><br>0,7 ± 0,1          |
| ОКАТ, %                 | 100,3 ± 3,4  | <u>121,3 ± 6,5*</u><br>110,5 ± 6,2     | <u>133,9 ± 9,1*</u><br>112,0 ± 5,3** | <u>142 ± 5,9*</u><br>123,9 ± 6,5**     |

Примечанию: Тц – тромбоциты; Дц – дискоциты; ДЭц – дискоэритроциты; СЭц – сфероэритроциты; Сц – сфероциты; АФ – активированные формы, МА и БА – малые и большие агрегаты (на общее число клеток). В ячейках 3-5 столбцов в числителе – витамины не получали, в знаменателе – получали. Знаком «\*» показаны достоверные отличия по сравнению с интактным контролем, знаком «\*\*» – по сравнению с показателями вышестоящей строки.

тенденций) ограничила выше обозначенные сдвиги, о чем свидетельствует нивелирование: уменьшения содержания дискоцитов, увеличения содержания активированных форм, прироста количества малых агрегатов и общей коагуляционной активности клеток.

Таким образом, предварительное введение комплекса витаминов А, Е, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> и витаминоида Р в течение 14 дней ограничивает последствия эндогенной тромбоцитозии, вызванной воздействием гипо-, гипер- и комбинированного термического факторов, что проявляется торможением активации тромбоцитов. Учитывая полученные ранее данные о позитивном влиянии витаминного комплекса (в тех же условиях) на параметры плазмокоагуляции, можно утверждать, что его эффект распространяется на различные компоненты гемостаза.

**Выводы.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что дополнительное введение витаминов А, Е, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> и витаминоида Р в обозначенных дозах уменьшает реакцию тромбоцитарного звена гемостаза на воздействие внешних возмущающих факторов, ослабляя активацию непрерывно протекающего свертывания крови.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бочаров М. И. Терморегуляция организма при холодových воздействиях (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2015. № 1. С. 5-15.
- Бушуева Н. А., Воробьева Н. А. Характеристика системы гемостаза при физических нагрузках (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2015. № 2. С. 62-70.
- Бышевский А. Ш. Витамин В12 и гемостаз // Фундаментальные исследования. 2013. № 2-1. С. 221-226.
- Кутафина Н. В., Медведев И. Н. Влияние физических нагрузок на систему гемостаза // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. 2014. № 3 (30). С. 87-91.
- Литовченко Е. А., Коршунова Н. В., Юречко О. В., Войтус Л. В. Современные представления о механизмах адаптации теплокровного организма к температурному стрессу // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. № 66. С. 108-115.
- Лычева Н. А., Шахматов И. И., Седов А. В., Ковалева И. И. Риск развития тромбоцитарных осложнений при действии гипотермии у крыс // Медицинский академический журнал. 2016. Т. 16, № 4. С. 27-28.
- Лычева Н. А., Шахматов И. И., Москаленко С. В. Сравнительная характеристика состояния системы гемостаза в гипотермическом и раннем реактивном периодах общей холодной травмы у крыс // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, № 6. С. 989-993.
- Матьков К. Г. Витамины. Биохимическая функция. Чебоксары: Изд-во Чувашского ун-та. 2016. С. 55.



9. Намаконова В. С., Штарберг М. А., Красавина Н. П., Целуйко С. С. Природные антиоксиданты и их эффективность в условиях действия низких температур на организм молодых и старых крыс // Амурский медицинский журнал. 2016. Т. 1, № 13. С. 81-84.
10. Николаев В. Ю., Шахматов И. И., Киселев В. И., Москаленко С. В. Состояние системы гемостаза у крыс в раннем восстановительном периоде после острого однократного общего перегревания // Фундаментальные исследования. 2015. № 1 (часть 4). С. 805-809.
11. Руденко И. А., Томилова И. Н., Лычева Н. А. Адаптивные изменения системы гемостаза в различные периоды постгипотермии // Ломоносовские чтения на Алтае: фундаментальные проблемы науки и образования: сб. науч. ст-й междунар. конф. Барнаул, 2017. С. 1422-1425.
12. Салтыкова М. М. Адаптация к холоду как средство усиления антиоксидантной защиты // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2017. Т. 103, № 7. С. 712-726.
13. Стуров В. Г., Сергеева И. Г., Тулупов А. А. Цереброваскулярные заболевания и патология гемостаза. Новосибирск: НГУ, 2015. С. 47.
14. Шаповалова Е. М., Шидин А. В., Бессонова Н. С. Витамин С и антиоксидантная защита // Международный научно-исследовательский журнал. 2017. № 4-1. С. 35-38.
15. Duan K., Yu W., Li N. The Pathophysiology and Management of Acute Traumatic Coagulopathy // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2015. Vol. 21 (7). P. 645-652.
16. Levi M. Hemostasis and Thrombosis in Extreme Temperatures (Hypo- and Hyperthermia) // Semin. Thromb. Hemost. 2018. Vol. 44 (7). P. 651-655.
17. Rogers H. J., Nakashima M. O., Kottke-Marchant K. Hemostasis and Thrombosis // Foundations in Diagnostic Pathology, Hematopathology. 3rd ed. Philadelphia. 2018. P. 57-105.
18. The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health. Gerald F. Combs, Jr., James P. McClung. Academic Press. 2016. 628 p.
19. Vitamin E // Meyler's Side Effects of Drugs. 16th ed. S.L., 2016. P. 488-493.
20. Wiegele M., Schaden E., Koch S., Bauer D., Krall C., Adelman D. Thrombin generation in patients with severe thermal injury // Burns. 2019. Vol. 45 (1). P. 54-62.

**Контактная информация**

Самойлов Антон Викторович, тел.: +7-908-880-66-86,  
e-mail: acid2001@rambler.ru.

**Сведения об авторах**

Самойлов Антон Викторович, аспирант кафедры медицинской и биологической химии БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск.

Соловьев Владимир Георгиевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской и биологической химии, БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск.

Астахова Татьяна Юрьевна, аспирант кафедры медицинской и биологической химии БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск.

Рокина Ольга Александровна, аспирант кафедры медицинской и биологической химии БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск.

Чистилина А. Н., Петрова Ю. А., Дороднева Е. Ф., Вохминцев А. П., Петров И. М.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень

## АССОЦИАЦИЯ РАНГА КОНЦЕНТРАЦИИ ЛИПОПРОТЕИДА (А) С БИОХИМИЧЕСКИМИ МАРКЕРАМИ РИСКА ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Цель исследования.** Определить метаболические факторы, ассоциированные с концентрацией ЛП (а) в Тюменской области на основе данных исследования ЭССЕ-РФ.

**Материалы и методы.** Обследован 1501 человек, в возрасте  $49,25 \pm 11,3$  лет (Ме – 52 года,  $Q_1-Q_3$  – 52; 59 лет), 29,91% мужчин (449/1501) и 70,09% женщин (1052/1501) с избытком массы тела и ожирением в 74,28% (1115/1502) и артериальной гипертензией в 51,07% (766/1501).

**Результаты исследования.** В группе мужчин концентрация ЛП (а)  $\leq 30$  мг/дл регистрировалась в 78% (352/449), в том числе  $\leq 5$  мг/дл у 26% (116/449). При ЛП (а) более 30 мг/дл, значимо выше концентрация АпоВ ( $p < 0,001$ ) и индекс АпоВ/АпоА<sub>1</sub> ( $p = 0,002$ ). В группе с содержанием ЛП (а)  $\geq 90$  мг/дл, в сравнении с группой имеющей ЛП (а)  $\leq 30$  мг/дл также значимо выше уровень ХС ЛПНП ( $p = 0,018$ ) и индекс АпоВ/АпоА<sub>1</sub> ( $p = 0,024$ ), при статистически значимо более низком уровне ДАД ( $p = 0,029$ ) и увеличении NT-pro-BNP на 80%. В группе женщин с ЛП (а)  $\geq 90$  мг/дл, в сравнении с ЛП (а)  $\leq 30$  мг/дл значимо выше уровень ОХС ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p = 0,021$ ), АпоВ ( $p < 0,001$ ), индекс АпоВ/АпоА<sub>1</sub> ( $p = 0,001$ ), при меньшей концентрации Д-димера ( $p = 0,003$ ). В сравнении с группой ЛП (а)  $\leq 5$  мг/дл дополнительно имеется более высокий уровень фибриногена ( $p = 0,008$ ).

**Заключение.** Доля жителей Тюменской области с уровнем ЛП (а)  $\leq 5$  мг/дл соответствует европейским значениям составляя 26% в группе мужчин и 22% в группе женщин. Наиболее тесно концентрация ЛП (а) ассоциируется с повышением атерогенных фракций липидов (более значимо в группе женщин), на фоне этого уровень ЛП (а)  $\geq$  у мужчин ассоциирован с ростом содержания NT-pro-BNP на 80%, и ФГ на 14% у женщин.

**Ключевые слова:** липопротеида (а), фактор риска, биохимические маркеры, хронические неинфекционные заболевания.

**Актуальность.** Современная идеология предиктивной медицины базируется на концепции факторов риска (ФР) развития, как сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) в целом. Арсенал врачей первичного звена здравоохранения включает достаточно проработанные и показавшие эффективность меры первичной и вторичной профилактики, направленные на снижение показателей смертности и увеличения продолжительности жизни населения. При этом в большом количестве случаев профилактические мероприятия не показывают желаемой эффективности, что заставляет искать новые маркера раннего генеза атеросклероза [3, 5].

В пуле перспективных для клиники биомаркеров рассматривается целый ряд молекул, начиная от провоспалительных цитокинов и маркеров повреждения миокарда, заканчивая отдельными параметрами липидного профиля [1-3, 12-14]. Одним из таких параметров является липопротеид (а) (ЛП (а)), содержащий в своем составе уникальный белок аполипопротеин (а) (Апо (а)), который структурно отличается от других аполипопротеинов [3].

Помимо многочисленных исследований по ишемической болезни сердца, несколько исследований в течение последних лет продемонстрировали силь-

ную корреляционную взаимосвязь между высоким уровнем концентрации ЛП (а) и кальцинозом аортального клапана, инсультом [7], стенозом [4], сердечной недостаточностью [6, 8, 17], а также заболеваниями периферических артерий [16]. Указанные данные позволяют рассматривать ЛП (а) среди ФР сердечно-сосудистых заболеваний.

На фоне этого большой практический интерес представляют результаты полученные Шальной С. А. в 2019 году при сравнении уровня ЛП (а) в отдельных регионах Российской Федерации с общим числом наблюдений более 10 000 человек [3]. Анализ ассоциации концентрации ЛП (а) с другими факторами риска на основе квинтилей распределения ЛП (а), показал, что по данным исследования ЭССЕ-РФ отмечаются значимые положительные ассоциации ЛП (а) с уровнем липопротеидов низкой плотности, величиной отношения АпоВ/АпоА<sub>1</sub>, ОХС и вчСРБ, отрицательные – с уровнями глюкозы и ТГ. Установлено, что распределение ЛП (а) в популяции российских мужчин и женщин было скошено вправо, при значении медианы 11,1 мг/дл, тогда как средний уровень составил 22,4 мг/дл, при этом именно в Тюменской области выявлены самые высокие в РФ средние уровни ЛП (а) – 25,8 мг/дл, что требует дополнительного изучения.

Chistilina A. N., Petrova Yu. A., Dorodneva E. F., Vokhmintsev A. P., Petrov I. M.

## ASSOCIATION OF RANK OF CONCENTRATION OF LP (A) WITH BIOCHEMICAL RISK MARKERS OF CHRONIC NON-INFECTIOUS DISEASES

**Aim.** Determine the metabolic factors associated with the concentration of LP (a) in the Tyumen region based on the data of the ESSE-RF study.

**Materials and methods.** 1501 people were examined, aged  $49.25 \pm 11.3$  years (Me - 52 years old,  $Q_1-Q_3 - 52; 59$  years old), 29.91% of men (449/1501) and 70.09% of women (1052/1501) with excess body weight and obesity in 74.28% (1115/1502) and hypertension in 51.07% (766/1501).

**Results.** In the group of men, the concentration of LP (a)  $\leq 30$  mg/dl was recorded in 78% (352/449), including  $\leq 5$  mg/dl in 26% (116/449). With a Lp (a) of more than 30 mg/dl, the concentration of ApoB ( $p < 0.001$ ) and the ApoB/ApoA<sub>1</sub> index ( $p = 0.002$ ) are significantly higher. In the group with the drug content (a)  $\geq 90$  mg/dl, in comparison with the group with the drug (a)  $\leq 30$  mg/dl, the level of LDL cholesterol ( $p = 0.018$ ) and the ApoB/ApoA<sub>1</sub> index ( $p = 0.024$ ) are also significantly with a statistically significantly lower level of DBP ( $p = 0.029$ ) and an increase in NT-pro-BNP by 80%. In the group of women with LD (a)  $\geq 90$  mg/dl, compared with LP (a)  $\leq 30$  mg/dL, the level of total cholesterol ( $p < 0.001$ ), LDL cholesterol ( $p < 0.001$ ), and TG ( $p = 0.021$ ) are significantly higher, ApoB ( $p < 0.001$ ), ApoB/ApoA<sub>1</sub> index ( $p = 0.001$ ), at a lower concentration of D-dimer ( $p = 0.003$ ). Compared with the LP group (a)  $\leq 5$  mg/dl, there is an additional higher fibrinogen level ( $p = 0.008$ ).

**Conclusion.** The proportion of residents of the Tyumen region with a drug level (a)  $\leq 5$  mg/dl corresponds to European values, accounting for 26% in the group of men and 22% in the group of women. The concentration of LP (a) is most closely associated with an increase in atherogenic lipid fractions (more significant in the group of women); against this background, the level of LP (a)  $\geq$  in men is associated with an increase in the content of NT-pro-BNP by 80%, and FG by 14% among women.

**Keywords:** LP (a), risk factor, biochemical markers, chronic noncommunicable diseases.

**Цель исследования.** Определить метаболические факторы, ассоциированные с рангом концентрации ЛП (а) в Тюменской области на основе данных исследования ЭССЕ-РФ.

**Материалы и методы.** Объектом исследования явилась выборка жителей города Тюмени и Тюменской области (систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка по территориальному принципу методом Kish L.) в возрасте от 23 до 67 лет, всего обследован 1501 человек. Возраст на момент включения в исследование составил  $49,25 \pm 11,3$  лет (Me – 52 года,  $Q_1-Q_3 - 52;59$  лет), среди обследованных 29,91% мужчин (449/1501) и 70,09% женщин (1052/1501), индекс массы тела (ИМТ) 25 и более кг/м<sup>2</sup>, имели 74,28% (1115/1502), артериальную гипертензию (АГ) 51,07% (766/1501).

Протокол исследования включал использование анкетирования на основе международных адаптированных опросников с оценкой поведенческих особенностей, анамнестических и социально-демографических характеристик. Лабораторные и инструментальные исследования включали анализ антропометрических данных, липидного профиля, оценку концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), Д-димера, уровня артериального давления (АД). АД измеряли на правой руке сидя с помощью автоматического тонометра OMRON M3 Expert (Япония). Образцы биологического материала замораживали и хранили при температуре не выше -70 °С, проведение исследований осуществляли в НМИЦ ПМ на автоанализаторе Abbott Architect с8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbott Diagnostic» (США).

Все участники исследования подписали добровольное информированное согласие, протокол одобрен Этическим комитетом НМИЦ ПМ.

Сравнительные данные когорты участников исследования по гендерному признаку представлены в таблице 1.

Установлены статистически значимые гендерные различия по таким характеристикам, как возраст, ИМТ, концентрация холестерина (ОХС), липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ЛП (а), аполипопротеида А<sub>1</sub> (АпоА<sub>1</sub>), аполипопротеида В (АпоВ), индекса АпоВ/АпоА<sub>1</sub>, креатинина, мочевины, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена (ФГ), ТТГ, концевой фрагмента мозгового натрийуретического про-пептида (NT-pro-BNP) и Д-димера.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета статистических программ Statistica и SPSS. Переменные представлены в виде медианы (Me) и значений 25-75 перцентилей ( $Q_1-Q_3$ ). Сравнительный анализ двух независимых выборок – непараметрический критерий Манна-Уитни.

**Результаты.** Анализ структуры уровня ЛП (а) в популяции жителей Тюменской области показал (рис. 1), что в группе мужчин концентрация  $\leq 30$  мг/дл регистрировалась в 78% (352/449), в том числе  $\leq 5$  мг/дл у 26% (116/449) респондентов. В группе женщин значения аналогичных параметров составили 72% (745/1052) и 22% (225/1052) соответственно.

При проведении сравнительного анализа возраста, индекса массы тела, артериального давления и концентрации некоторых биохимических маркеров повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний

Сравнительная характеристика гендерных особенностей возраста, индекса массы тела, артериального давления и концентрации биохимических маркеров повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний

| Показатель                    | Всего<br>(n = 1501) | Мужчины<br>(n = 449) | Женщины<br>(n = 1052) | M-U test  |
|-------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|-----------|
| Возраст, лет                  | 52 [42; 59]         | 47 [35; 56]          | 53 [45; 59]           | p < 0,001 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>        | 28,5 [24,8; 32,2]   | 27,5 [24,3; 30,35]   | 29,4 [25,3; 33,3]     | p < 0,001 |
| САД, мм рт. ст.               | 138,5 [126,5; 148]  | 136 [126,5; 147,25]  | 139,5 [126,5; 148,5]  | p = 0,155 |
| ДАД, мм рт. ст.               | 84 [78,5; 89,5]     | 83,5 [78; 89,5]      | 84,5 [78,5; 89,5]     | p = 0,418 |
| ОХС, ммоль/л                  | 5,34 [4,55; 6,04]   | 5,14 [4,35; 5,85]    | 5,43 [4,65; 6,13]     | p < 0,001 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л              | 3,5 [2,82; 4,15]    | 3,38 [2,67; 4,06]    | 3,54 [2,91; 4,2]      | p < 0,001 |
| ТГ, ммоль/л                   | 1,48 [1,27; 1,73]   | 1,35 [1,17; 1,59]    | 1,52 [1,32; 1,77]     | p < 0,001 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л              | 1,19 [0,82; 1,71]   | 1,16 [0,81; 1,74]    | 1,21 [0,83; 1,71]     | p = 0,442 |
| ЛП (а), мг/дл                 | 12,85 [6; 32,95]    | 10,7 [5,3; 27,2]     | 13,9 [6,4; 35,7]      | p < 0,001 |
| АпоА <sub>1</sub> , ммоль/л   | 1,49 [1,29; 1,73]   | 1,48 [1,26; 1,71]    | 1,49 [1,31; 1,74]     | p = 0,004 |
| АпоВ, ммоль/л                 | 1,04 [0,82; 1,25]   | 0,99 [0,78; 1,21]    | 1,06 [0,84; 1,27]     | p = 0,001 |
| Индекс АпоВ/АпоА <sub>1</sub> | 0,69 [0,54; 0,87]   | 0,52 [0,69; 0,88]    | 0,55 [0,69; 0,86]     | p < 0,001 |
| Глюкоза, ммоль/л              | 5,04 [4,63; 5,51]   | 4,99 [4,58; 5,4]     | 5,08 [4,64; 5,53]     | p = 0,053 |
| Креатинин, ммоль/л            | 70,2 [65,08; 77]    | 78,7 [71,35; 88,4]   | 68,1 [63,8; 73]       | p < 0,001 |
| Мочевая кислота ммоль/л       | 280 [230; 340]      | 320 [270; 390]       | 260 [220; 320]        | p < 0,001 |
| СРБ, мг/л                     | 1,62 [0,71; 3,38]   | 1,25 [0,56; 2,88]    | 1,79 [0,84; 3,81]     | p < 0,001 |
| ФГ, г/л                       | 3,55 [2,83; 4,49]   | 3,33 [2,63; 4,2]     | 3,64 [2,95; 4,56]     | p < 0,001 |
| ТТГ, мЕд/л                    | 1,6 [1,13; 2,29]    | 1,45 [1,01; 2]       | 1,68 [1,17; 2,42]     | p < 0,001 |
| NT-pro-BNP, пг/мл             | 13,9 [10; 25,6]     | 11,5 [10; 22,6]      | 15,45 [10; 26,5]      | p < 0,001 |
| Инсулин, ммоль/л              | 8,8 [6,3; 12,9] 1   | 8,6 [6,1; 13,3]      | 8,8 [6,4; 12,7]       | p = 0,914 |
| D-димер, пг/мл                | 183 [153; 226,75]   | 175 [144; 205]       | 189 [156; 236]        | p < 0,001 |

Примечание: M-U test – уровень значимости (p) непараметрического критерия Манна-Уитни.

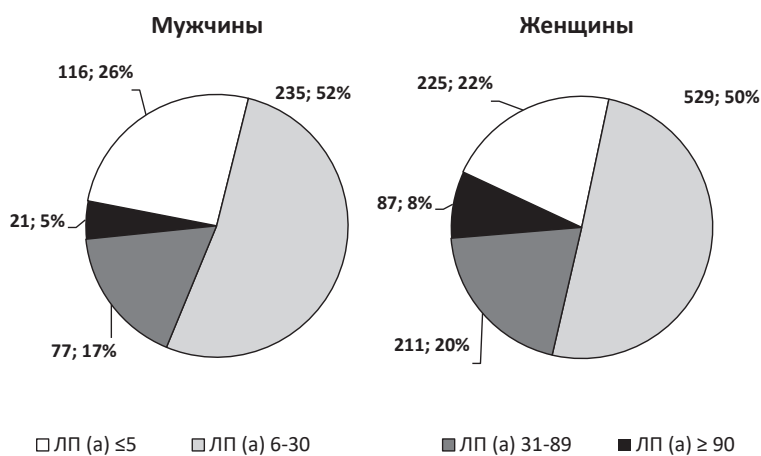


Рис. 1. Гендерные особенности структуры жителей Тюменской области по рангу концентрации ЛП (а)

в зависимости от уровня концентрации ЛП (а), с учетом выявленных гендерной неоднородности участников исследования установлено, в группе мужчин (табл. 2) с ЛП (а) более 30 мг/дл, значимо выше концентрация АпоВ (p < 0,001) и уровень индекса АпоВ/АпоА<sub>1</sub> (p = 0,002). На фоне этого при выделении подгруппы с трех-кратным превышением ЛП (а) рекомендованного уровня, т.е. с содержанием ЛП (а) ≥ 90 мг/дл, в сравнении с группой имеющей ЛП (а) ≤ 30 мг/дл также значимо выше уровень ХС ЛПНП (p = 0,018) и индекс АпоВ/АпоА<sub>1</sub> (p = 0,024), при статистически значимо более низком уровне ДАД (p = 0,029).

В группе женщин с ЛП (а) > 30 мг/дл (табл. 3), значимо выше концентрация ОХС (p < 0,001), ХС ЛПНП (p < 0,001), ТГ (p = 0,037), АпоВ (p < 0,001) и уровень индекса АпоВ/АпоА<sub>1</sub> (p < 0,001), при более низкой концентрации D-димера (p < 0,001).

**Обсуждение.** Имеющийся ранее интерес к роли ЛП (а) как прогностического маркера ССЗ значительно снизился около 25 лет назад после нескольких некорректно проведенных исследований. Однако после внедрения методик молекулярно-генетической диагностики с оценкой роли разных сочетаний однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) гена LPA, мнение о роли высокой концентрации ЛП (а), как предиктора ССЗ значительно

изменилось [10, 13].

Clarke R. и коллеги исследовали 27 SNP в области гена LPA и обнаружили, что такие SNP как rs10455872 и rs3798220 тесно связаны не только с концентрациями ЛП (а), но и с риском развития ишемической болезни сердца [6]. Однако дальнейшие исследования показали, что примерно половина людей с экспрессией малой изоформы Апо (а) не являются носителями минорных аллелей одного или двух из этих SNP [12]. Это означает, что около половины людей, имеющих высокий риск не будут обнаружены, если генотипированы только эти два SNP. Также выявлены значительные



Таблица 2

**Сравнительная характеристика возраста, индекса массы тела, артериального давления и концентрации биохимических маркеров повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от ранга концентрации ЛП (а), в группе мужчин (Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>))**

| Показатель                    | Мужчины (n = 449)     |                      |           |                      |                      |           |            |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------|----------------------|----------------------|-----------|------------|
|                               | ЛП (а) ≤ 30 (n = 351) | ЛП (а) ≥ 31 (n = 98) | M-U test* | ЛП (а) ≤ 5 (n = 116) | ЛП (а) ≥ 90 (n = 21) | M-U test* | M-U test** |
| Возраст, лет                  | 46 [33;56]            | 47 [37;58]           | p = 0,166 | 44 [28;55]           | 45 [39;60]           | p = 0,287 | p = 0,096  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>        | 27,5 [24,1;30,5]      | 2,71 [2,46;2,98]     | p = 0,817 | 27,5 [24,25;30]      | 26,6 [24,8;29,8]     | p = 0,741 | p = 0,931  |
| САД, мм рт. ст.               | 136 [126;147]         | 137,5 [125;149]      | p = 0,994 | 131,5 [125;141,5]    | 132 [125;142,75]     | p = 0,169 | p = 0,747  |
| ДАД, мм рт. ст.               | 83,5 [78;89,5]        | 80,3 [70,3;88,3]     | p = 0,879 | 83 [77,1;87,7]       | 79 [73,75;85,25]     | p = 0,029 | p = 0,084  |
| ОХС, ммоль/л                  | 5,09 [4,25;5,84]      | 5,35 [4,64;5,88]     | p = 0,064 | 4,68 [4,01;5,47]     | 5,18 [4,66;5,76]     | p = 0,351 | p = 0,019  |
| ХС ЛПНП, ммоль/л              | 3,3 [2,63;4,02]       | 3,52 [3,4;12]        | p = 0,025 | 2,88 [2,35;3,62]     | 3,57 [3,21;4,06]     | p = 0,018 | p = 0,003  |
| ХС ЛПВП, ммоль/л              | 1,34 [1,16;1,57]      | 1,4 [1,18;1,65]      | p = 0,213 | 1,35 [1,19;1,56]     | 1,39 [1,24;1,6]      | p = 0,421 | p = 0,57   |
| ТГ, ммоль/л                   | 1,19 [0,8;1,78]       | 1,06 [0,84;1,55]     | p = 0,535 | 1,12 [0,71;1,74]     | 1,06 [0,9;1,29]      | p = 0,427 | p = 0,797  |
| ЛП (а), ммоль/л               | 8,10 [4,4;13,7]       | 66,4 [46,1;85,4]     | p < 0,001 | 3,45 [2,5;4,4]       | 90 [90;90]           | p < 0,001 | p < 0,001  |
| АпоА <sub>1</sub> , ммоль/л   | 1,48 [1,27;1,71]      | 1,46 [1,19;1,7]      | p = 0,381 | 1,56 [1,33;1,75]     | 1,36 [1,18;1,66]     | p = 0,405 | p = 0,044  |
| АпоВ, ммоль/л                 | 0,96 [0,76;1,18]      | 1,13 [0,88;1,29]     | p < 0,001 | 0,93 [0,72;1,13]     | 1,02 [0,82;1,23]     | p = 0,269 | p = 0,327  |
| Индекс АпоВ/АпоА <sub>1</sub> | 0,65 [0,49;0,87]      | 0,75 [0,63;0,91]     | p = 0,002 | 0,63 [0,42;0,76]     | 0,76 [0,64;0,89]     | p = 0,024 | p = 0,02   |
| Глюкоза, ммоль/л              | 4,99 [4,58;5,41]      | 5,04 [4,61;5,37]     | p = 0,727 | 4,97 [4,57;5,57]     | 5,14 [4,71;5,51]     | p = 0,222 | p = 0,327  |
| Креатинин, ммоль/л            | 77,8 [71;88]          | 82,6 [72,7;90,1]     | p = 0,072 | 75,45 [69,1;87]      | 76,5 [65,3;88,3]     | p = 0,609 | p = 0,848  |
| Мочевая кислота ммоль/л       | 320 [280;380]         | 330 [260;410]        | p = 0,697 | 320 [270;380]        | 300 [245;355]        | p = 0,323 | p = 0,464  |
| СРБ, мг/л                     | 1,25 [0,56;2,86]      | 1,21 [0,49;2,88]     | p = 0,973 | 1,15 [1,49;2,31]     | 1,11 [0,8;2,59]      | p = 0,894 | p = 0,498  |
| ФГ, г/л                       | 3,26 [2,61;4,14]      | 3,41 [2,75;4,34]     | p = 0,086 | 3,11 [2,61;4,05]     | 3,41 [2,76;4,6]      | p = 0,373 | p = 0,178  |
| ТТГ, мЕд/л                    | 1,42 [0,99;1,97]      | 1,56 [1,11;2,15]     | p = 0,193 | 1,31 [0,86;1,77]     | 1,56 [1,13;2,1]      | p = 0,736 | p = 0,317  |
| NT-pro-BNP, пг/мл             | 11,45 [10;19,63]      | 12 [10;32,58]        | p = 0,164 | 10,2 [10;16,85]      | 18,8 [10;38,6]       | p = 0,066 | p = 0,014  |
| Инсулин, ммоль/л              | 8,6 [6,15;13,7]       | 8,6 [6;12,9]         | p = 0,597 | 9,6 [6,2;14,5]       | 8,25 [4,3;10,85]     | p = 0,164 | p = 0,073  |
| D-димер, пг/мл                | 175 [146;204,5]       | 171 [135,25;233]     | p = 0,865 | 175 [148;205]        | 174 [132;288]        | p = 0,812 | p = 0,849  |

Примечание: M-U test – уровень значимости (p) непараметрического критерия Манна-Уитни, \* – в сравнении с группой ЛП (а) ≤ 30 мг/дл, \*\* – в сравнении с группой ЛП (а) ≤ 5 мг/дл.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика возраста, индекса массы тела, артериального давления и концентрации биохимических маркеров повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от ранга концентрации ЛП (а), в группе женщин (Ме (Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>))**

| Показатель                    | Женщины (n = 1052)    |                       |           |                        |                        |           |            |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|------------------------|------------------------|-----------|------------|
|                               | ЛП (а) ≤ 30 (n = 754) | ЛП (а) ≥ 31 (n = 298) | M-U test  | ЛП (а) ≤ 5 (n = 116) * | ЛП (а) ≥ 90 (n = 87) * | M-U test* | M-U test** |
| Возраст, лет                  | 53 [45;59]            | 53,5 [47;59]          | p = 0,188 | 52 [40,25;58]          | 54 [48;59]             | p = 0,143 | 0,007      |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>        | 29,5 [25,3;33,4]      | 29,2 [25,3;33]        | p = 0,812 | 28,75 [24,5;32,375]    | 29,1 [25,8;33,3]       | p = 0,651 | 0,173      |
| САД, мм рт. ст.               | 139 [125,9;148]       | 140,5 [129;149]       | p = 0,143 | 137 [122,5;146]        | 139 [128;149,5]        | p = 0,364 | 0,06       |
| ДАД, мм рт. ст.               | 84,25 [78;89]         | 85,5 [80;90]          | p = 0,093 | 83 [77;88,5]           | 83,5 [77,5;88,5]       | p = 0,92  | 0,603      |
| ОХС, ммоль/л                  | 5,31 [4,53;6,01]      | 5,72 [5,02;6,48]      | p < 0,001 | 5,04 [4,36;5,95]       | 5,91 [5,3;6,87]        | p < 0,001 | p < 0,001  |
| ХС ЛПНП, ммоль/л              | 3,44 [2,81;4,08]      | 3,77 [3,2;4,49]       | p < 0,001 | 3,23 [2,56;4,07]       | 4,02 [3,37;4,93]       | p < 0,001 | p < 0,001  |
| ХС ЛПВП, ммоль/л              | 1,52 [1,31;1,77]      | 1,53 [1,32;1,78]      | p = 0,938 | 1,53 [1,36;1,76]       | 1,53 [1,36;1,82]       | p = 0,536 | 0,874      |
| ТГ, ммоль/л                   | 1,18 [0,8;1,68]       | 1,25 [0,89;1,76]      | p = 0,037 | 1,14 [0,76;1,66]       | 1,33 [0,91;2,02]       | p = 0,021 | 0,013      |
| ЛП (а), ммоль/л               | 9,05 [4,9;15,6]       | 69,05 [46,75;90]      | p < 0,001 | 3,6 [2,7;4,6]          | 90 [90;90]             | p < 0,001 | p < 0,001  |
| АпоА <sub>1</sub> , ммоль/л   | 1,49 [1,32;1,73]      | 1,49 [1,29;1,75]      | p = 0,329 | 1,5 [1,34;1,75]        | 1,53 [1,33;1,78]       | p = 0,529 | 0,765      |
| АпоВ, ммоль/л                 | 1,04 [0,83;1,24]      | 1,11 [0,88;1,32]      | p < 0,001 | 1,03 [0,81;1,22]       | 1,17 [0,96;1,39]       | p < 0,001 | p < 0,001  |
| Индекс АпоВ/АпоА <sub>1</sub> | 0,69 [0,54;0,83]      | 0,94 [0,58;0,94]      | p < 0,001 | 0,66 [0,51;0,82]       | 0,78 [0,59;0,98]       | p = 0,001 | p < 0,001  |
| Глюкоза, ммоль/л              | 5,09 [4,65;5,53]      | 5 [4,59;5,53]         | p = 0,394 | 5,09 [4,61;5,49]       | 5,09 [4,7;5,68]        | p = 0,557 | 0,462      |
| Креатинин, ммоль/л            | 67,8 [63,6;72,8]      | 68,5 [63,9;73,5]      | p = 0,460 | 67,9 [63,33;72,75]     | 69,2 [64,6;73,6]       | p = 0,429 | 0,426      |
| Мочевая кислота ммоль/л       | 260 [220;330]         | 270 [230;320]         | p = 0,877 | 260 [220;310]          | 265 [230;330]          | p = 0,813 | 0,746      |
| СРБ, мг/л                     | 1,78 [0,83;3,6]       | 1,95 [0,86;4]         | p = 0,539 | 1,73 [0,77;3,51]       | 1,96 [0,86;4,47]       | p = 0,64  | 0,529      |
| ФГ, г/л                       | 3,59 [2,92;4,49]      | 3,69 [2,98;4,73]      | p = 0,143 | 3,37 [2,68;4,34]       | 3,9 [3,08;4,49]        | p = 0,095 | 0,008      |
| ТТГ, мЕд/л                    | 1,67 [1,16;2,4]       | 1,69 [1,22;2,42]      | p = 0,329 | 1,59 [1,08;2,3]        | 1,76 [1,17;2,33]       | p = 0,573 | 0,227      |
| NT-pro-BNP, пг/мл             | 15,6 [10;27,7]        | 14,75 [10;25,6]       | p = 0,579 | 15,4 [10;26,8]         | 16 [10;25,5]           | p = 0,77  | 0,815      |
| Инсулин, ммоль/л              | 9 [6,3;12,9]          | 8,6 [6,4;12,55]       | p = 0,950 | 8,55 [6,2;12,1]        | 9,5 [6,88;13,9]        | p = 0,208 | 0,128      |
| D-димер, пг/мл                | 192 [162;239,5]       | 174,5 [144;2,75]      | p < 0,001 | 192 [160;236]          | 170 [129,5;224]        | p = 0,003 | 0,007      |

Примечание: M-U test – уровень значимости (p) непараметрического критерия Манна-Уитни, \* – в сравнении с группой ЛП (а) ≤ 30 мг/дл, \*\* – в сравнении с группой ЛП (а) ≤ 5 мг/дл.

вариации в зависимости от этнической принадлежности [10]. С учетом этого, не всегда оправданным является дорогостоящее обследование на определение конкретного SNP ответственного за высокий уровень ЛП (а), достаточно определить его уровень, так как по данным некоторых авторов на концентрацию ЛП (а) мало влияют возраст, пол, маркеры воспаления [11] или факторы образа жизни, такие как диета или физическая активность [13]. По нашим данным, повышенный уровень ЛП (а) – более 30 мг/дл в Тюменской области регистрируется у 22% мужчин и 28% женщин.

С учетом того, что по данным некоторых европейских исследований, минимальный риск развития ССЗ регистрируется при уровне ЛП (а) не более 5,0 мг/дл (около 22% населения Европы) [9] мы также сравнили исследуемые параметры в группе с содержанием ЛП (а)  $\geq 90$  мг/дл, в сравнении с группой имеющей ЛП (а)  $\leq 5$  мг/дл. Полученные данные свидетельствуют о значимо более высокой концентрации ОХС ( $p = 0,019$ ), ХС ЛПНП ( $p = 0,003$ ), АпоА1 ( $p = 0,044$ ), индекса АпоВ/АпоА<sub>1</sub>, ( $p = 0,02$ ) и NT-pro-BNP ( $p = 0,014$ ), таким образом, в популяции мужского населения Тюменской области более уровень ЛП (а)  $\geq 30$  мг/дл ассоциируется с более высоким уровнем ОХС, атерогенным сдвигом липидного профиля, а при уровне  $\geq 90$  мг/дл, что требует дальнейшего изучения, с увеличением медианы NT-pro-BNP на 80%.

В группе женщин рост концентрации ЛП (а) более тесно ассоциирован с атерогенными сдвигами липидного профиля, так в группе с ЛП (а)  $\geq 90$  мг/дл, в сравнении с ЛП (а)  $\leq 30$  ммоль/л значимо выше уровень ОХС ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП ( $p < 0,001$ ), ТГ ( $p = 0,021$ ), АпоВ ( $p < 0,001$ ), индекс АпоВ/АпоА1 ( $p = 0,001$ ), при меньшей концентрации Д-димера ( $p = 0,003$ ). На фоне этого, в сравнении с группой ЛП (а)  $\leq 5$  мг/дл сохраняются все различия при возрастании уровня значимости, а также регистрируется более высокий уровень ФГ ( $p = 0,008$ ). Значимых различий между группами по частоте встречаемости ожирения и АГ получено не было.

Важно отметить, что в исследовании Copenhagen City Heart Study установлено, что при уровне концентрации ЛП (а) от 30 до 76 мг регистрируется рост риска инфаркта миокарда в 1,6 раз по сравнению концентрацией ниже 5 мг/дл. Риск увеличивается до 1,9 при уровнях ЛП (а) 77-117 мг/дл и до 2,6 с ЛП (а) выше 117 мг/дл [9]. Порог концентрации для повышенного риска до сих пор находится в стадии обсуждения, в консенсусном заявлении Европейского общества атеросклероза (EAS) предложено 50 мг/дл [15].

**Заключение.** При наличии самого высокого среднего уровня ЛП (а) в РФ, доля лиц среди жителей Тюменской области с уровнем ЛП (а)  $\leq 5$  мг/дл соответствует европейским значениям составляя 26% в группе мужчин и 22% в группе женщин. Наиболее тесно концентрация ЛП (а)  $\geq 30$  мг/дл ассоциируется с повышением атерогенных фракций липидов (более значимо в группе женщин), на фоне этого уровень ЛП (а)  $\geq 90$  у мужчин ассоциирован с ростом содержания

NT-pro-BNP на 80%, и ФГ на 14% у женщин. Полученные результаты требуют дальнейших более глубоких исследований роли отдельных факторов риска и прогностического значения самого ЛП (а) в Тюменской области (с оценкой минимального порога концентрации), учитывая его самый высокий уровень из всех регионов РФ – участников исследования ЭССЕ-РФ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Петров И. М., Ярцев С. Е., Шоломов И. Ф. Влияние образовательных программ на факторы риска хронических неинфекционных заболеваний в неорганизованной популяции // Уральский медицинский журнал. 2012. № 12 (104). С. 130-135.
- Трошина И. А., Петров И. М., Гагина Т. А., Медведева И. В., Малеев В. В. Гормонально-иммунологический статус и особенности питания у лиц с ожирением // Бюллетень сибирской медицины. 2007. Т. 6, № 1. С. 97-104.
- Шальнова С. А., Ежов М. В., Метельская В. А., Евстифеева С. Е., Тарасов В. И., Муромцева Г. А., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Шабунова А. А., Белова О. А., Трубочева И. А., Ефанов А. Ю., Астахова З. Т., Кулакова Н. В., Бойцов С. А., Драпкина О. М. Ассоциации липопротеида (а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019. № 15 (5). С. 612-621.
- Arsenault B. J., Boekholdt S. M., Dube M. P., Rheaume E., Wareham N. J., Khaw K. T., Sandhu M. S., Tardif J. C. Lipoprotein (a) levels, genotype, and incident aortic valve stenosis: a prospective mendelian randomization study and replication in a case-control cohort // Circ Cardiovasc Genet. 2014. V. 7. P. 304-310.
- Chen H. Y., Dufresne L., Burr H. et al. Association of LPA variants with aortic stenosis: a large-scale study using diagnostic and procedural codes from electronic health records // JAMA Cardiol. 2018. V. 3. P. 18-23.
- Clarke R., Pedersen J. F., Hopewell J. C. et al. Genetic variants associated with Lp (a) lipoprotein level and coronary disease // N Engl J Med. 2009. V. 361. P. 2518-2528.
- Erqou S., Kaptoge S., Perry P. L. et al. Lipoprotein (a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality // JAMA. 2009. V. 302. P. 412-423.
- Kamstrup P. R., Nordestgaard B. G. Elevated lipoprotein (a) levels, LPA risk genotypes, and increased risk of heart failure in the general population // JACC Heart Fail. 2016. V. 4. P. 78-87.
- Kamstrup P. R., Tybjaerg-Hansen A., Steffensen R., Nordestgaard B. G. Genetically elevated lipoprotein (a) and increased risk of myocardial infarction // JAMA. 2013. P. 301. P. 2331-2339.
- Khalifa M., Noureen A., Ertelthaler K. et al. Lack of association of rs3798220 with small apolipoprotein (a) isoforms and high lipoprotein (a) levels in East and Southeast Asians // Atherosclerosis. 2015. V. 242. P. 521-528.
- Kraft H. G., Köchl S., Menzel H. J. et al. The apolipoprotein (a) gene: a transcribed hypervariable locus controlling plasma lipoprotein (a) concentration // Hum Genet. 1992. V. 90. P. 220-230.
- Kronenberg F. Genetic determination of lipoprotein (a) and its association with cardiovascular disease. Convenient does not always mean better // J Intern Med. 2014. V. 276. P. 243-247.
- Kronenberg F., Utermann G. Lipoprotein (a) – resurrected by genetics // J Intern Med. 2013. V. 273. P. 6-30.
- Kronenberg F. Prediction of cardiovascular risk by Lp (a) concentrations or genetic variants within the LPA gene region // Clin Res Cardiol. 2019. Suppl. 14. P. 5-12.

15. Langsted A., Kamstrup P. R., Nordestgaard B. G. Lipoprotein (a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk // *Atherosclerosis*. 2014. V. 234. P. 95-101.
16. Laschkolnig A., Kollerits B., Lamina C. et al. Lipoprotein (a) concentrations, apolipoprotein (a) phenotypes and peripheral arterial disease in three independent cohorts // *Cardiovasc Res*. 2014. V. 103. P. 28-36.
17. Vuorio A., Watts G. F., Kovanen P. T. Lipoprotein (a) as a risk factor for calcific aortic valvulopathy in heterozygous familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis*. 2018. V. 281. P. 25-30.

---

**Контактная информация**

Чистилина Алена Николаевна, тел. +7 (3452) 20-05-63,  
e-mail: pimtmn@mail.ru.

**Сведения об авторах**

Чистилина Алена Сергеевна, ассистент кафедры теории и практики сестринского дела ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Петрова Юлианна Алексеевна, к. м. н., доцент кафедры физического воспитания ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Дороднева Елена Феликсовна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Вохминцев Андрей Петрович, старший преподаватель кафедры медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Петров Иван Михайлович, д. м. н., заведующий кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

# ОБМЕН ОПЫТОМ

Аутлев К. М., Кручинин Е. В., Алиев Ф. Ш., Алимов И. А., Ефанов А. В.,  
Елфимов Д. А., Сметанин Е. И., Вяткина М. С., Сейпилов А. А., Алекберов Р. И.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ, ПЕРЕНЕСШИХ БАРИАТРИЧЕСКУЮ ОПЕРАЦИЮ

**Цель.** Изучить динамику развития артериальной гипертензии у пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрическую операцию.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 270 пациентов, в анамнезе которых была бариатрическая операция. Испытуемых разделили на 2 группы: 1 группа с индексом массы тела от 45 до 54,9 кг/м<sup>2</sup>, 2 группа – от 55 до 65 кг/м<sup>2</sup>. В 1-й группе операция билиопанкреатического шунтирования выполнена 62 пациентам, во второй – 38. Регулируемое бандажирование желудка выполнено 68 испытуемым из 1 группы и 32 из второй. Операцию продольная резекция желудка перенесли 36 пациентов 1-й группы, и 34 второй.

**Результаты.** У первой группы пациентов, до билиопанкреатического шунтирования частота встречаемости артериальной гипертензии составила 66,1%, спустя год – 1,6%, через 5 лет – 1,9%, а во второй группе до операции частота встречаемости 76,3%, через год – 51,3%, через 5 лет – 6,5%. До регулируемого бандажирования желудка у пациентов 1-й группы артериальная гипертензия наблюдалась у 80,9%, через год – 20,6%, через 5 лет – 10,5%, во второй группе до операции – у 87,5%, через год – у 55,2%, спустя 5 лет – у 68%. До операции частота встречаемости артериальной гипертензии у пациентов 1 группы, перенесших продольную резекцию желудка – 72,2%, через год – 11,8%, через 5 лет – 10,0%, а во второй группе до операции – 82,4%, спустя год – 53,1%, через 5 лет – 57,1%.

**Заключение.** В результате операции, у пациентов в исследуемых группах снизилась частота проявления артериальной гипертензии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, морбидное ожирение, бариатрическая хирургия.

**Актуальность.** Одна из распространенных проблем современного мира – ожирение. Широкое распространение этого недуга стало возможным в результате совместного действия множества социальных факторов: первое – это малоподвижный образ жизни современного человека, второе, легкий способ добычи высококалорийной еды в больших количествах, в третьих отсутствие адекватного режима питания у большей части людей. Увеличение жировой ткани в организме человека приводит к развитию нарушений в работе систем органов, в том числе и сердечно-сосудистой системы, а также является фактором риска развития метаболического синдрома. [5] При абдоминальной форме ожирения висцеральный жир можно рассматривать как эндокринный орган, синтезирующий биологически-активные вещества, которые нарушают процесс соединения инсулина с рецептором, влияют на работу переносчиков глюкозы GLUT-4, что может привести к развитию инсулинорезистентности и сахарному диабету второго типа. Инсулинорезистентность – это снижение чувствительности инсулинозависимых клеток к действию инсулина. В результате чего развивается нарушение метаболизма глюкозы и поступления ее в клетки. Инсулинорезистентность развивается

в результате совместного действия метаболических и гемодинамических нарушений возникающих в результате воспалительных процессов и генетической предрасположенности пациента к заболеваниям. Сахарный диабет второго типа – это метаболическое заболевание, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина, или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при сахарном диабете сопровождается повреждением различных органов и систем, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [2]. Артериальная гипертензия – синдром повышения систолического артериального давления до 140 мм ртутного столба и более, и/или диастолического артериального давления до 90 мм ртутного столба и выше. Артериальная гипертензия – один из основных признаков развития метаболического синдрома, к ее развитию приводит целый комплекс факторов: во-первых, непосредственное действие свободного инсулина в плазме крови на симпатoadреналовую систему, во-вторых, повышение уровня свободной глюкозы в плазме крови приводит к усиленной фильтрации глюкозы нефронами и, как следствие, увеличению обратного всасывания глюкозы совместно



Autlev K. M., Kruchinin E. V., Aliev F. Sh., Alimov I. A., Efanov A. V.,  
Elfimov D. A., Smetanin E. I., Vyatkina M. S., Seypilov A. A., Alekberov R. I.

## DYNAMICS OF THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH MORBID OBESITY REJECTED FROM BARIATRIC OPERATION

**Aim.** To study the dynamics of the development of arterial hypertension in patients with morbid obesity, after bariatric surgery.

**Materials and methods.** In study involved 270 patients, who underwent bariatric surgery. The subjects were divided into 2 groups: 1 group with a body mass index from 45 to 54,9 kg/m<sup>2</sup>, 2 group from 55 to 65kg/m<sup>2</sup>. In group 1, biliopancreatic bypass surgery was performed in 62 patients, in 2 group – 2. Adjustable gastric banding performed by 68 subjects from 1 group and 34 from 2 group. In 1 group 36 patients had surgery longitudinal gastrectomy, in 2 group – 34.

**Results.** In 1 group before biliopancreatic bypass surgery the incidence of arterial hypertension was 66,1%, one year later – 1,6%, after 5 years 1,9%, in 2 group incidence before surgery 76,3%, one year later 51,3%, after 5 years 6,5%. In 1 group before adjustable gastric banding surgery arterial hypertension was observed in 80,9%, one year later – 20,6%, after 5 years – 10,5%, in 2 group before surgery 87,5%, one year later – 55,2%, after 5 years – 68%. Before surgery frequency of occurrence of arterial hypertension in 1 group, after longitudinal gastrectomy 72,2%, one year later – 11,8%, after 5 years 10,0%, in 2 group before surgery 82,4%, one year later – 53,1%, after 5 years 57,1%.

**Conclusion.** As a result of surgery, the frequency of manifestations of arterial hypertension in patients in the studied groups decreased.

**Keywords:** morbid obesity, bariatric surgery, arterial hypertension.

с натрием в проксимальных канальцах нефрона, что формирует гиперволемию, инициирует спазм сосудов и способствует увеличению общего периферического сосудистого сопротивления. Что, в свою очередь, приводит к нарушению кровотока в почках и через стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы влияет на развитие артериальной гипертензии [3]. На работу сердечно-сосудистой системы, через активацию синтеза катехоламинов, влияет вещество лептин, синтезируемый висцеральной жировой тканью.

У пациентов с морбидным ожирением часто формируется резистентная артериальная гипертензия, не поддающаяся терапии тремя и более антигипертензивными препаратами [1]. Наличие сопутствующего хронического заболевания может значительно ухудшать качество жизни у пациентов, страдающих ожирением. При этом известно, что при снижении массы тела на 10 кг, уровень артериального давления снижается в среднем на 6/4,6 единиц. По данным российских исследований, в настоящее время в мире артериальной гипертензией страдают 40% взрослого населения [6]. Пациенты, имеющие в анамнезе артериальную гипертензию склонны к развитию инсультов. Особого внимания заслуживают пациенты, страдающие морбидным ожирением, так как кроме повышенного давления, эти люди имеют множество сопутствующих заболеваний. Частые стрессы возникающие в результате неприятия внешнего вида больного самим больным и окружающим его обществом может привести к частым стрессам и развитию депрессии. Психосоматическое влияние этих факторов приводит к повышению концентрации катехоламинов в организме в том числе и адреналина, что оказывает вазопрессорный и гипертензивный эффект, усугубляя состояние пациента. Отдельно хочется упомянуть

о изменении гормонального фона больных [5]. Как говорилось ранее избыток висцеральной жировой ткани можно рассматривать как эндокринный орган, в котором протекает целый каскад биохимических реакций, приводящих к гормональной перестройке организма. У женщины ожирение нарушает функционирование овариально-менструального цикла, тем самым снижается репродуктивная функция. Прогестерон – половой гормон, оказывающий влияние на менструальный цикл, беременность и эмбриональное развитие. Развивающийся на фоне ожирения дефицит прогестерона изменяет течение лютеиновой фазы менструального цикла, что может помешать наступлению беременности [5]. Аналогично в организме мужчины избыточное количество висцеральной жировой ткани приводит к серьезному дисбалансу эндокринной системы. Известно, что в мужском организме значительная часть эстрогенов формируется в результате ароматизации тестостерона. Таким образом, синтез и метаболизм этих гормонов тесно связаны друг с другом, и они оказывают совместное влияние на регуляцию процессов в организме. В хорошо васкуляризированной жировой ткани активно протекает процесс трансформации тестостерона в эстроген. Это приводит к снижению концентрации основного мужского полового гормона. Что сказывается на сперматогенезе, физическом развитии пациента. Нередко развиваются гинекомастии, заболевания предстательной железы, вторичный гипогонадизм. Подобные состояния возникают в результате недостаточности мужского полового гормона. Для сложного процесса сперматогенеза необходимо наличие определенной температуры. При ожирении происходит повышение температуры в эпителио-сперматогенном слое извитых семенных канальцев яичка где протекает

сперматогенез, что приводит к нарушению процесса. Так же жировая ткань вырабатывает лептин и фактор некроза опухоли  $\alpha$ , которые негативно влияют на мужскую половую функцию [5]. Использование физических тренировок с целью снижения лишнего веса не всегда дает хороший результат. К тому же декомпенсированное состояние пациента может сделать интенсивные нагрузки опасными для его жизни. Эффективным способом борьбы с морбидным ожирением является бариатрическая хирургия.

**Цель исследования.** Изучить динамику развития артериальной гипертензии у пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрическую операцию.

**Материалы и методы.** Исследование проводилось на 270 пациентах. Для лечения пациентов использовались следующие хирургические методы: операция билиопанкреатического шунтирования (ОБПШ), регулируемое бандажирование желудка (РБЖ), продольная резекция желудка (ПРЖ) [4]. Перед проведением хирургического лечения и после перенесенной операции определялся уровень артериального давления у пациентов. В послеоперационном периоде проводились регулярные врачебные осмотры пациентов, кроме того пациенты вели дневник артериального давления, в котором ежедневно отражали результаты измерений. Для получения достоверных результатов, пациентов обучали измерять давление утром, располагаясь на стуле с опорой на спинку, не скрещивая ноги, расслабленными и спокойными. Манжету располагали на плече, на 2-3 см выше локтевого сгиба, фонендоскоп располагали на проекции локтевой артерии. Для получения точных результатов давление измерялось 3 раза на разных руках. Испытуемые были разбиты на 2 группы для определения алгоритма выбора бариатрической операции: 1 группа – пациенты с ИМТ от 45 до 54,9 кг/м<sup>2</sup>, 2 группа – пациенты с ИМТ от 55 до 65 кг/м<sup>2</sup>. В 1-й группе операция билиопанкреатического шунтирования была выполнена 62 пациентам; 68 больным произвели регулируемое бандажирование; 36 пациентам выполнена операция продольной резекции желудка. Во второй группе ОБПШ была выполнена 38 больным; РБЖ подверглись 32 больных; 34 пациентам произвели ПРЖ. После операции проводилось длительное наблюдение с постоянным контролем артериального давления. Для статистической обработки полученных результатов применялся Microsoft Excel, а также статистические прикладные программы. Достоверность различий полученных результатов с первоначальными данными проводилась по Z критерию. Для сравнения двух независимых групп использовался критерий Мана-Уитни. Критерий Вилкоксона применялся для сравнения двух зависимых групп по количественному или качественному признаку с уровнем статистической значимости ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

**Результаты и обсуждение.** Динамическое наблюдение за пациентами после операции проводилось на протяжении 5 лет. Для получения объективных результатов, исследуемые пациенты вели дневники

артериального давления, в котором отображалось изменение уровня артериального давления в послеоперационном периоде. Анализ данных наблюдений пациентов, совместно с постоянными врачебными осмотрами позволили получить максимально достоверный результат.

Как показало исследование, артериальная гипертензия регистрировалась у большей части пациентов перед проведением хирургического лечения. Так, у первой группы пациентов до проведения операции ОБПШ частота встречаемости артериальной гипертензии составила 66,1%, спустя 1 год после проведения операции – 1,6%, через 5 лет – 1,9%. В первой группе до операции РБЖ артериальная гипертензия наблюдалась у 80,9% пациентов, через 1 год после хирургического вмешательства – 20,6%, через 5 лет – 10,5%. Среди пациентов первой группы до проведения операции ПРЖ артериальная гипертензия составила 72,2%, а через 1 год после – 11,8%, через 5 лет – 10,0%.

Во второй группе до ОБПШ артериальная гипертензия наблюдалась у 76,3% исследуемых, а через 1 год после операции – 51,3%, через 5 лет – 6,5%. Во второй группе до операции РБЖ артериальная гипертензия проявлялась у 87,5% человек, а через 1 год после операции – 55,2%, через 5 лет – 68%. У пациентов второй группы до операции ПРЖ артериальная гипертензия составила 82,4%, по прошествии 1 года после операции – 53,1%, через 5 лет – 57,1%. Учитывая тот факт, что пациенты, перенесшие операцию, находились в трудоспособном возрасте (женщины от 18 до 58 лет, а мужчины от 18 до 60 лет), увеличение продолжительности жизни является благом не только для пациента, но и для общества.

Через 12 месяцев наблюдения у прооперированных пациентов средний уровень систолического артериального давления составил  $136,45 \pm 9,45$  мм рт. ст. и диастолического артериального давления  $84,34 \pm 5,84$ , что достоверно ниже исходных значений ( $p < 0,001$ ).

Показательным примером, отображающим описанные выше результаты исследования будет клинический случай пациентки Н. 29 лет. Из анамнеза: пациентка страдает ожирением с 22 лет, на момент проведения операции ИМТ был равен 49 кг/м<sup>2</sup>. Пациентка предъявляла жалобы на избыточный лишний вес, трудности при ходьбе, одышка, расстройства менструаций – аменорея, бесплодие в течении 3 лет, головные боли, чувство сердцебиения, высокий уровень артериального давления (180/100). Уровень артериальной гипертензии плохо поддавался медикаментозной коррекции. В результате обследования было принято решение использовать в данном случае регулируемое бандажирование желудка, способ хирургического лечения ожирения, заключающийся в наложении бандажа на верхний отдел желудка. Бандаж имеет форму кольца, при наложении которого формируется сужение просвета желудка. Таким образом желудок делится на два отдела – на маленький желудок (над бандажом) и большой желудок (под бандажом). Маленький желудок располагается сверху

у пищеводного отверстия, в нем локализируются рецепторы насыщения, которые отправляют в головной мозг сигналы о том, что желудок заполнен. Поскольку объем малого желудка незначительный, он очень быстро заполняется пищей и пациент испытывает чувство сытости. Выбор данного метода был обусловлен многими факторами: возможность в динамике регулировать объем желудка, таким образом регулируя поступление питательных веществ в организм; относительная безопасность метода; использование лапароскопического доступа при проведении операции (низкая травматичность, минимизация косметических дефектов на коже).

Послеоперационный период проходил без осложнений, пациентка регулярно наблюдалась у врача-хирурга, проводился контроль и регулировка бандажа. В результате динамического наблюдения были зафиксированы следующие изменения: спустя 1 год артериальное давление было на уровне 135/85, а через 5 лет после операции 130/80. Первые положительные изменения появились в раннем послеоперационном периоде. Спустя восемь месяцев после операции нормализовалась менструальная функция, исчезли жалобы на сердцебиение, отдышку, трудности при ходьбе, спустя 3 года после операции пациентка самостоятельно забеременела и выносила здорового ребенка. Роды срочные, родоразрешение через естественные пути, беременность протекала без осложнений.

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность бариатрической хирургии. Продолжительные наблюдения продемонстрировали стойкое снижение уровня артериального давления у пациентов. Это объясняется тем, что в послеоперационном периоде количество висцерального жира большого значительно снижается, так же создаются условия, препятствующие росту жировой ткани в дальнейшем. Таким образом эндокринная функция пациента приходит в норму, снижается синтез лептина, нормализуется взаимодействие инсулина с рецепторами GLUT-4, положительные сдвиги наблюдаются в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Все эти факторы в совокупности дают стойкий гипотензивный эффект.

**Заключение.** Ожирение является серьезной проблемой современного общества. Образ жизни современных людей, низкий уровень физической активности, высококалорийная пища способствуют сохранению многочисленной группы населения, страдающей ожирением. Использование хирургических методов лечения позволяет радикально изменить уровень жизни людей, страдающих морбидным ожирением, в лучшую сторону. Как показало исследование, частота встречаемости артериальной гипертензии в группах пациентов значительно снизилась после проведения операции. При этом бариатрическая медицина позволяет справиться с множеством сопутствующих заболеваний в организме больного, таких как: бесплодие и нарушение работы эндокринной системы. Бариатрическая хирур-

гия позволяет предупреждать развитие резистентной артериальной гипертензии, что положительно влияет на продолжительность жизни пациентов. Из этого можно сделать вывод о высокой эффективности лечения методами бариатрической хирургии пациентов, страдающих морбидным ожирением.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Н. Артериальная гипертония: современный взгляд на проблему // Клиническая медицина. 2015. № 8. С. 65-70.
2. Гриневич В. Б., Сас Е. И., Кравчук Ю. А., Ефимов О. И. Абдоминальное ожирение: клиничко-социальные аспекты проблемы // Ожирение и метаболизм. 2012. № 2. С. 28-32.
3. Денека И. Э., Родионов А. В. Ожирение и резистентная артериальная гипертензия // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 2. С. 16-24.
4. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Ахундова Ш. А.К., Хашимов Б. Б., Янин Е. Л., Мовчанюк А. А. Патогенетические аспекты морбидного ожирения (Обзор литературы) // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 4 (92). С. 194-197.
5. Кручинин Е. В., Аутлев К. М., Янин Е. Л., Захаров Д. С. // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16, № 4 (84). С. 115-120.
6. Фролова Е. В. Артериальная гипертензия // Российский семейный врач. 2016. № 20. С. 6-18.
7. Kruchinin E. V., Autlev K. M., Yanin E. L., Hashimov B. B., Efanov A. V. Rationale of operation choice in patients with morbid obesity and diabetes mellitus type 2 // Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2017. Т. 9, № 8. С. 1355-1357.

#### Контактная информация

Кручинин Евгений Викторович, тел.: +7-912-926-82-43, e-mail: drkru@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Аутлев Казбек Меджидович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кручинин Евгений Викторович, д. м. н., доцент, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Алиев Фуад Шамильевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Алимов Игорь Александрович, к. м. н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Ефанов Андрей Владиславович, к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Елфимов Дмитрий Анатольевич, к. м. н., доцент кафедры теории и практики сестринского дела ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сметанин Евгений Игоревич, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Вяткина Маргарита Станиславовна, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сейпилов Азамат Айдарбекович, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Алекберов Ровшан Ибиш оглы, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Бердичевский Б. А., Бердичевский В. Б., Болдырев А. Л., Биченова А. Г., Чупин Р. Н., Павлова И. В., Окочникова Н. С., Бутаков Н. М., Новоселов В. Г.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России г. Тюмень

## ЭРАДИКАЦИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПАТОГЕНА

**Цель.** Провести сравнительный анализ эффективности медикаментозной эрадикации бактериального патогена из мочевых путей у пациентов с острым необструктивным пиелонефритом.

**Материалы и методы.** У 30 пациентов в возрасте 25-45 лет с острым необструктивным пиелонефритом не страдающих сахарным диабетом в обследование включалось биохимическое исследование уровня гликемии, гликированного гемоглобина и количественное определение глюкозы в моче. Одновременно проводилось изучение интенсивности визуальной бактериурии (в 1 мкл мочи), бактериологических проявлений роста микробов в моче (КОЕ/мл) и морфологической структуры операционного материала из очага воспаления. Пятнадцать больных получали стандартную этиотропную терапию и пятнадцать комбинированную с включением в качестве вспомогательного средства моносахарида D-маннозы.

**Обсуждение.** В результате проведенного исследования установлено, что купирование лейкоцитурии при проведении стандартного лечения сопровождалось эрадикацией бактерий из мочевых путей только в половине случаев. Включение в комплексную терапию моносахарида D-маннозы увеличивало эффективность санации мочевых путей в 2 раза.

**Заключение.** Стандартная антибактериальная терапия острого необструктивного пиелонефрита в половине случаев не сопровождалась освобождением мочевых путей от бактериального присутствия. Более эффективная эрадикация достигалась при включении в комплексное лечение моносахарида D-маннозы.

**Ключевые слова:** острый пиелонефрит, эрадикация патогена, D-манноза.

**Актуальность.** Классическим примером неспецифического микробно-воспалительного процесса развивающегося по общим законам патофизиологии является острый необструктивный пиелонефрит [4]. Это urgentное состояние с преимущественным поражением интерстициальной ткани почки требует комплексного подхода к лечению, который к настоящему времени хорошо отработан. Реальное подтверждение тому – снижение сроков госпитализации и необходимости оперативных пособий при своевременной госпитализации больных в сроке 3-5 дней от начала клинических проявлений [9]. Согласно последним Российским клиническим рекомендациям по урологии, отсутствие эффекта от амбулаторного лечения острого необструктивного пиелонефрита дает основание считать его осложненной формой патологии требующей стационарного лечения. В процессе госпитализации уточняется морфофункциональное состояния мочевых путей, вид и агрессивность патогена, однако стандартный срок лечения в 10-14 дней не позволяет достичь освобождения почек от бактериального присутствия. Пациент передается на амбулаторный этап на котором купирование лейкоцитурии дает основание констатировать выздоровление и завершить медикаментозную терапию [6]. В ряде случаев врачи рекомендуют продолжить прерывистый десятидневный курс антибактериальной терапии до 3-6 месяцев, что подвергается обоснованной критике учеными теоретиками. Не имея уверенности в наличии чувствительности и агрессивности флоры в мочевых путях формируется ее повышенная резистентность к противомикробным препаратам [10]. Но не менее

убедительно звучат возражения практикующих врачей. А где гарантии того, что резидуальная (остаточная) микрофлора не проявит себя в ближайшем будущем в качестве возвратного бактериального фактора острого пиелонефрита? Именно так классифицируется Американской ассоциацией урологов (AAU 2014) повторная клиника острого пиелонефрита в период до 6 месяцев после первой атаки [11].

Интересным общим примером осложненной формы течения микробно-воспалительного процесса в паренхиматозных органах человека являются бактериальные инфекции на фоне сахарного диабета, так как появление свободных молекул глюкозы в секретах (желчь, панкреатический сок, моча и др.) этих пациентов является идеальной питательной базой для бактерий [7]. Вместе с тем довольно часто дегенеративно-дистрофические заболевания паренхиматозных органов, не связанные с сахарным диабетом, приобретают неспецифический бактериальный компонент и далеко не всегда только антибактериальная терапия приводит к ожидаемому результату. Паренхиму органов покидают «чувствительные» к антибиотикам бактерии и их место занимают «резистентные» микроорганизмы [4]. Практикующие врачи эндокринологи знают, что наличие глюкозы в моче не позволяет избавиться от бактериурии и только достижение компенсации сахаров позволяет достичь эрадикации патогена. Так в последнее время с этой целью используют высокоперспективные растительные препараты обладающие сахароснижающими свойствами «Астролин», «Инулин-Нутримед», которые не являясь лекарственными средствами, в комплексе



Berdichevsky B. A., Berdichevsky V. B., Boldyrev A. L., Bichenova A. G., Chupin R. N., Pavlova I. V., Okonechnikova N. S., Butakov N. M., Novoselov V. G.

## ERADICATION OF THE BACTERIAL PATHOGEN

**Aim.** To conduct a comparative analysis of the effectiveness of drug eradication of a bacterial pathogen from the urinary tract in patients with acute non-obstructive pyelonephritis.

**Materials and methods.** In 30 patients aged 25–45 years with acute non-obstructive pyelonephritis not suffering from diabetes mellitus, the examination included a biochemical study of the level of glycemia, glycosylated hemoglobin and quantitative determination of glucose in the urine. At the same time, the intensity of visual bacteriuria (in 1  $\mu$ l of urine), bacteriological manifestations of microbial growth in urine (CFU / ml), and the morphological structure of the surgical material from the site of inflammation were studied. Fifteen patients received standard etiotropic therapy and fifteen combined with the inclusion of drugs containing D-mannose.

**Results.** As a result of the study, it was found that the relief of leukocyturia during standard treatment was accompanied by the eradication of bacteria from the urinary tract in only half of the cases. The inclusion in the complex therapy of preparations containing D-mannose increased the efficiency of urinary tract sanitation by 2 times.

**Conclusion.** Standard antibiotic therapy for acute non-obstructive pyelonephritis in half the cases is not accompanied by the release of the urinary tract from the bacterial presence. A more effective eradication is achieved when drugs containing D-mannose are included in the complex treatment.

**Keywords:** acute pyelonephritis, pathogen eradication, D-mannosis.

с этиотропной терапией доказали свою эффективность в нормализации состояния углеводного и липидного обменов [1, 8].

Не менее интересны публикации указывающие на то, что проявления глюкозурии в рамках физиологических референсных показателей (0,03-1,2 ммоль/л) при отсутствии диабетической гликемии имеет место у 20-25% пациентов с соматической патологией. Есть мнение, что молекулы глюкозы преодолевают почечный фильтр у пациентов с экстраэндокринной патологией по причине нарушения липидной фазы цитомембран паренхимы почек продуктами пероксидации липидов (ПОЛ) из очага основного заболевания и они действуют на почечный фильтр дистанционно [5]. Углубленное экспериментальное и клиническое изучение этого вопроса показало, что растительный моносахарид-D-манноза поступающий в организм человек в основном с пищей, исходя из своей химической структуры обладает повышенной тропностью как к манозочувствительным фимбриям бактерий, так и уротелия мочевых путей, препятствуя проявлению эффекта их адгезии. При этом антибактериальный эффект D-маннозы не уступает целому ряду искусственных противомикробных препаратов. В последнее время в урологической практике хорошо себя зарекомендовал в качестве дополнительного средства содержащий D-маннозу «Экоцистин». Включение его в комбинированную терапию инфекции нижних мочевых путей позволяло значимо продлить безрецидивный период за счет стабилизации углеводного, липидного метаболизма и эрадикации патогена [3]. Вместе с тем, статистических данных, и результатов исследовательских работ по эффективности включения D-маннозы в процесс медикаментозной эрадикации (избавления) верхних мочевых путей от бактериального патогена в доступной литературе мы не нашли [2].

**Материалы и методы.** В рамках настоящего исследования в течение 2019 года у 30 пациентов урологического отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» в возрасте 25-45 лет с острым необструктивным пиелонефритом не страдающих сахарным диабетом в обследование включалось биохимическое исследование уровня гликемии, гликированного гемоглобина и количественное определение глюкозы в моче. Одновременно проводилось изучение количественной визуальной бактериурии (в 1 мкл мочи) по результатам автоматической компьютерной обработки общего анализа мочи) и бактериологических проявлений роста микробов в моче (КОЕ/мл). Комплексно анализировалось состояние липидного метаболизма в сыворотке крови и морфологического состояния операционного материала почечной паренхимы при остром гнойном пиелонефрите. Пятнадцать больных получали стандартную этиотропную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Пятнадцати пациентам дополнительно к стандартной терапии на амбулаторном этапе лечения в качестве вспомогательного средства назначался содержащий D-маннозу «Экоцистин» в дозировке 3000 мг 1 раз в сутки в течение 20 дней. Морфологическое исследование операционного материала при остром гнойном пиелонефрите выполнены по стандартной технологии в патолого-анатомическом бюро ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город». Биохимические исследования проводились в лаборатории ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2». Статистическая обработка материала проведена согласно международным требованиям, предъявляемым к обработке данных научных исследований при помощи программы для персональных компьютеров Statistica for Windows (версия 11.5). Непрерывные переменные представлены в виде  $M \pm m$ . (Среднее  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Достоверность выявленных различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

**Обсуждение.** В первой таблице представлены данные о влиянии стандартной антибактериальной терапии и ее комбинации с моносахаридом D-маннозой.

Таблица 1

**Влияние стандартной антибактериальной терапии и ее комбинации с моносахаридом D-маннозой на показатели глюкозурии и интенсивности бактериурии ( $M \pm m$ )**

| Показатель                                                    | До лечения (n = 30) | Стандартная терапия (n = 15) | Комбинированная терапия (n = 15) |
|---------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Глюкозурия (ммоль/л)                                          | 0,21 ± 0,02         | 0,20 ± 0,03                  | 0,09 ± 0,02**                    |
| Визуальная интенсивность бактериурии (в 1 мкл мочи)           | 18,5 ± 1,5          | 12,6 ± 2,0 *                 | 4,0 ± 2,5**                      |
| бактериологическая интенсивность бактериурии ( $10^3$ КОЕ/мл) | 350 ± 75            | 130 ± 55*                    | 1,5 ± 0,5**                      |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ \* различия статистически достоверны (критерий достоверности t–Стьюдента).

В результате проведенного исследования установлено, что на фоне стандартной антибактериальной терапии острого необструктивного пиелонефрита у пациентов с глюкозурией при купировании лейкоцитурии к 10 суткам стационарного лечения у 7 (45,2%) из 15 пациентов сохранялась бактериурия. В условиях комбинированного лечения, достоверное снижение уровня сахара в моче, совпадало со снижением как визуального (в 1 мкл мочи) так и бактериологического представительства ( $10^3$  КОЕ/мл) патогена в моче и имело место у 12 (80%) из 15 пациентов.

В следующей таблице (табл. 2) представлены данные анализ влияния стандартной антибактериальной терапии и ее комбинации с моносахаридом D-маннозой на показатели липидного обмена и проявления бактериурии.

Таблица 2

**Влияние стандартной антибактериальной терапии и ее комбинации с моносахаридом D-маннозой на показатели липидного обмена и проявления бактериурии ( $M \pm m$ )**

| Показатель                 | До лечения (n = 30) | Стандартная терапия (n = 15) | Комбинированная терапия (n = 15) |
|----------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Липиды (г/л)               | 5,8 ± 1,5           | 4,0 ± 0,5                    | 3,7 ± 0,5*                       |
| Холестерин (ммоль/л)       | 6,0 ± 0,5           | 5,4 ± 0,4*                   | 3,9 ± 0,3*                       |
| Триглицериды (ммоль/л)     | 2,0 ± 0,5           | 1,2 ± 0,4                    | 0,9 ± 0,1*                       |
| Фосфолипиды (ммоль/л)      | 1,7 ± 0,6           | 2,0 ± 0,5                    | 2,9 ± 0,1*                       |
| Коэффициент (ХС/ФЛ в у.е.) | 3,5 ± 0,5           | 2,9 ± 0,2*                   | 1,3 ± 0,3*                       |

Примечание: \* –  $p < 0,05$ \* различия статистически достоверны (критерий достоверности t–Стьюдента).

Проведенное исследование показало, что на фоне стандартного антибактериального лечения острого

необструктивного пиелонефрита при купировании только лейкоцитурии, имела место стабилизация липидного метаболизма в сыворотке по критерию снижения уровня холестерина и коэффициента ХС/ФЛ обеспечивающего микровязкость клеточных мембран контактирующих с кровью. Эрадикация патогена из мочевых путей статистически достоверно совпала с более значимым улучшением показателей липидного обмена в сыворотке крови при комбинации с моносахаридом D-маннозой. Это положительно влияло не только на структурно-функциональное состояние цитомембран нефрона но и по всей видимости на покидающих мочевые пути бактерий. Так, чем быстрее достигалась стабилизация углеводного и липидного метаболизма в сыворотке крови этих больных, тем эффективнее проходил процесс эрадикации бактериальный патогена из мочевых путей.

На рисунке 1 отражена морфологическая картина операционного материала полученного при иссечении карбункула правой почки в видимых пределах здоровых тканей сохраненной почки.

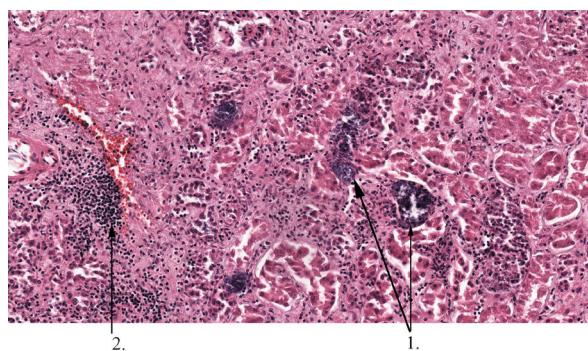


Рис. 1. Морфологическая картина паренхимы почки больного В. 37 лет с острым гнойным пиелонефритом. ШИК-реакция (1 – бактерии в канальцах с воспалительной инфильтрацией по периферии. 2 – лейкоцитарная воспалительная инфильтрация интерстиция. Увеличение  $\times 25$  (собственные наблюдения)

На рисунке морфологического соотношения лейкоцитов и бактерий в структурах нефрона в процессе реализации гнойной формы острого необструктивного пиелонефрита (карбункул почки) четко прослеживается воспалительная реакция на присутствие бактериального патогена в интерстициальной ткани и просвете канальцев. При этом можно полагать, что включенный в комбинированную терапию в качестве дополнительного средства моносахарид D-манноза обладая повышенной тропностью к фимбриям бактерий и уротелия канальцев, активно реализует эффект антиадгезии и инициирует процесс эрадикации патогена из мочевых путей, что косвенно подтверждалось результатами визуально лабораторных и бактериологических исследований.

**Выводы.** Острый необструктивный пиелонефрит как классический пример неспецифического микробно-воспалительного процесса развивающегося по общим законам патофизиологии при стандартной

антибактериальной терапии в половине случаев не сопровождается освобождением мочевых путей от бактериального присутствия. Достоверно более эффективная эрадикация патогена из мочевых путей достигалась при включении в комплексное лечение этих пациентов в качестве дополнительного средства моносахарида D-маннозы.

*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бакумов П. А., Козыренко Ю. В. Метаболические эффекты «Астролина» (препарата на основе инулина) у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2008. № 4. С. 17-18.
2. Бердичевский В. Б., Бердичевский Б. А., Толстоухова Н. В., Быкова И. Н., Расулов Ф. Р., Романова А. В., Павлова И. В., Загорчик Е. В. Анализ нефроурологической заболеваемости по результатам диспансеризации организованного населения // Медицинская наука и образование Урала. 2018. № 4. С. 126-128.
3. Гамидов С.И., Шатылко Т. В., Гасанов Н. Г. Подходы к профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей у небеременных женщин // РМЖ. 2019. № 4. С. 72-75.
4. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г. Интегративная урология: руководство для врачей. Москва: Медфорум, 2014. 429 с.
5. Гудкова Т. В. Перекисное окисление липидов в тромбоцитах и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз у больных с хроническим первичным пиелонефритом // Нефрология. 2005. Т. 9, № 3. С. 70-74.
6. Игнатова М. С. Эволюция представлений о микробно-воспалительных заболеваниях органов мочевой системы // Нефрология и диализ. 2001. Т. 3, № 2. С. 118-122.
7. Кузьмин И. В., Шабудина Н. О. Патогенетические основы развития диабетической цистопатии // Экспериментальная и клиническая урология. 2014. № 4. С. 92-96.
8. Павлюк П. М. Состояние углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, принимавших «Инулин-Нутримед». Киев: Семейная медицина, 2005.
9. Перепанова Т. С., Хазан П. П., Волкова Е. М. Проблемы лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 43. С. 38-43.
10. Синяков П. А., Шнейберг М. П. Профилактика рецидивирующих инфекций нижних мочевых путей – взгляд из прошлого в будущее // Урология. 2012. № 4. С. 83-87.
11. Levey A.S., de Jong P. E., Coresh J. et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report // Kidney Int 2010; <http://www.kidney-international.org>.

## Контактная информация

Бердичевский Вадим Борисович, тел.: +7-9044-91-22-77, e-mail: [neurourofcn@mail.ru](mailto:neurourofcn@mail.ru).

## Сведения об авторах

Бердичевский Борис Аркадьевич, д. м. н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Бердичевский Вадим Борисович, д. м. н., врач-уролог Федерального центра нейрохирургии, г. Тюмень.

Болдырев Алексей Леонидович, соискатель кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ. Минздрава России, г. Тюмень.

Биченова Александра Григорьевна, врач-патологоанатом патолого-анатомического бюро ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень.

Чупин Руслан Николаевич, соискатель кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ. Минздрава России, г. Тюмень.

Павлова Ирина Валерьевна, к. м. н., ассистент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Оконечникова Наталья Сергеевна, руководитель терапевтической службы ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Бутаков Николай Михайлович, заведующий лабораторией ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Новоселов Владимир Геннадьевич, зав. отделением урологии АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень.

Бут А. А., Матусевич С. Л.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВИРУСНЫХ БОРОДАВОК

**Цель.** Найти эффективный метод лечения вирусных бородавок, так как вопрос их эффективного лечения сегодня остаётся актуальным.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 28 пациентов в возрасте от 5 до 55 лет с давностью заболевания от 6 мес. до 5 лет. У 17 пациентов в возрасте от 7 до 45 лет были выявлены образования на коже кистей и пальцев рук в виде плотных гиперкератотических папул округлой формы, бледно-розового или серого цвета, диаметром от 0,3 до 0,7 см. У 10 пациентов в возрасте от 5 до 25 лет элементы располагались на коже кистей и на коже стоп в местах наибольшего давления. Были представлены одиночными папулами округлой формы, размером до 1,0 см серо-жёлтого цвета. У 1 пациента в возрасте 55 лет, были множественные папулы с грубой и неровной поверхностью, полициклической формы, серо-желтого цвета, диаметром до 3 см. Для реализации поставленной задачи был выбран метод лазерного воздействия на ткани с длиной волны 1064 нм. Суть метода в избирательном поглощении неодимового лазерного излучения только сосудистыми образованиями вирусных бородавок, что приводит к их коагуляции и гибели вируса от преобразованного тепла.

**Результаты.** Данный метод имеет высокую эффективность в отношении лечения вирусных бородавок, даёт быстрый регресс образований, малоболезненный, не даёт побочных реакций, без реабилитационного периода.

**Ключевые слова:** обыкновенные (вульгарные) бородавки, подошвенные бородавки, метод лечения вирусных бородавок, неодимовое лазерное излучение с длиной волны 1064 нм, эффективность лечения.

**Актуальность.** Вирусные бородавки являются распространённой патологией кожи и слизистых оболочек среди всех групп населения. Вирусные бородавки (*verrucae*) – доброкачественное пролиферативное заболевание кожи и слизистых оболочек, вызываемое вирусами папилломы человека (ВПЧ) и характеризующееся появлением эпидермальных новообразований. Вирусы папилломы человека обладают тканевой специфичностью – способностью определенных типов ВПЧ поражать свойственную для их локализации ткань [13]. Заражение происходит контактным путём (при соприкосновении кожи с поражённой кожей). Проникновению инфекции способствуют мелкие травмы с нарушением целостности рогового слоя эпидермиса. Заражение возможно дома, в школе, в спортивном зале. Наиболее распространены простые (син. вульгарные) и подошвенные бородавки. По наблюдениям ряда авторов на долю простых бородавок приходится около 70% всех бородавок, ими страдают почти 20% школьников. На долю подошвенных бородавок приходится около 30% и они часто возникают у подростков и молодёжи [4]. Тяжесть поражения зависит от состояния иммунной системы человека. Без лечения бородавки существуют годами.

Вирусные бородавки представляют собой локализованную доброкачественную гиперплазию эпидермиса и проявляются плотными папулами и бляшками, диаметром от 1-10 мм (изредка – ещё больше), поверхность которых покрыта роговыми наслоениями, с грубой и неровной поверхностью, которые могут сливаться между собой, образуя мозаичный рисунок [1]. Излюбленная локализация простых бородавок

на легко травмируемых участках – кисти, пальцы рук, колени и локти, что приводит к инфицированию. Подошвенные бородавки располагаются в местах давления – в проекции головок плюсневых костей, что приводит к значительной болезненности при ходьбе. При расположении элементов на ладонях и подошвах кожный рисунок в этих местах отсутствует или искажён [5]. На поверхности бляшки или папулы могут быть видны мелкие чёрно-коричневые точки. При постановке диагноза и проведении дифференциальной диагностики необходимо проводить дерматоскопическое исследование элементов. Характерным проявлением вирусных бородавок является выраженный сосудистый компонент, проявляющийся точечными сосудами в пределах всего исследуемого элемента и дополнительно определяется папилломатозная поверхность высыпаний, возможны выраженные гиперкератотические наслоения [11]. Простые бородавки дерматоскопически выглядят как плотно упакованные бугорки, каждый из которых содержит центральную красную точку или петлю, которую окружает белый ореол (эта комбинация напоминает икру лягушки). Белый ореол состоит из кератиноцитов, окружающих питающий сосуд. Стереотипный внешний вид подошвенной вирусной бородавки выглядит как бесструктурные бело-желтые участки и множественные нерегулярно распределённые мелкие линейные коричнево-красные точки (осколочные кровоизлияния) и полосы (геморрагии, образуются в результате высокого давления в области подошвы) [10, 22]. Очень хорошо видно, что кожный рисунок в этих элементах отсутствует.



But A. A., Matusevich S. L.

## AN ALTERNATIVE METHOD OF EFFECTIVE TREATMENT OF VIRAL WARTS

**Aim.** Find an effective method of treating viral warts, as the question of their effective treatment remains relevant today.

**Materials and methods.** 28 patients aged 5 to 55 years with a disease duration of 6 months were monitored. up to 5 years. 17 patients aged 7 to 45 years were found to have lesions on the skin of the hands and fingers in the form of dense hyperkeratotic papules of a rounded shape, pale pink or gray color, with a diameter of 0.3 to 0.7 cm. two patients from this group had elements injured. Clinically, hyperkeratotic papules showed hyperemia and swelling, and subjectively there was pain. In 10 patients aged 5 to 25 years, the elements were located on the skin of the hands and on the skin of the feet in places of the highest pressure. They were represented by single round-shaped papules, up to 1.0 cm in size and gray-yellow in color. 1 patient aged 55 years had multiple papules with a rough and uneven surface, polycyclic shape, gray-yellow color, with a diameter of up to 3 cm. to implement the task, the method of laser exposure to tissues with a wavelength of 1064 nm was chosen. The essence of the method is selective absorption of neodymium laser radiation only by vascular formations of viral warts, which leads to their coagulation and death of the virus from the converted heat.

**Results.** This method is very effective, gives a rapid regression of formations, is not painful, and has shown no adverse reactions without a rehabilitation period.

**Keywords:** common (vulgar) warts, plantar warts, method of treatment of viral warts, neodymium laser radiation with a wavelength of 1064 nm, treatment efficiency.

Сегодня вопрос лечения вульгарных и подошвенных бородавок остаётся актуальным. Связано это с тем, что множество существующих методов лечения причиняют больше страданий, чем сами бородавки, не дают гарантии полного излечения и сопровождаются упорством к проводимой терапии [20]. Современные методы лечения включают в себя, в первую очередь, консервативную терапию с использованием средств обладающих кератолитическим и деструктивным действием [14], которые часто сочетаются с местной иммунотерапией [17, 18]. Эти методы продолжительные по времени (2-3 и более месяцев), трудоёмки и требуют от пациента обладания определённых навыков и систематизации лечения. Так же используются: хирургическое лечение [4], инфракрасная коагуляция [12, 19], иссечение с помощью радиохирургии [14], электрокоагуляция, криодеструкция [2, 15, 21] и удаление с использованием углекислого лазера (CO<sub>2</sub>) [3, 6, 15]. Перечисленные методы лечения имеют ряд существенных недостатков: дороги и болезненны как во время процедур, так и в период реабилитации, инфицирование раневой поверхности и долгая регенерация тканей при удалении образований на стопах, необходимость проведения повторных процедур из-за упорства к проводимой терапии и частых рецидивах, формирование гипо- или гиперпигментации и нередко рубцовые изменения кожи. Таким образом, нахождение эффективного, малобезболезненного и не трудоёмкого метода лечения вирусных бородавок сегодня является особенно актуальным.

**Цель.** Найти эффективный метод лечения вирусных бородавок.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 28 пациентов в возрасте от 5 до 55 лет с давностью заболевания от 6 мес. до 5 лет. У 17 пациентов в возрасте от 7 до 45 лет были выявлены образования

на коже кистей и пальцев рук в виде плотных гиперкератотических папул округлой формы, бледно-розового или серого цвета, диаметром от 0,3 до 0,7 см. У двоих пациентов из этой группы элементы были травмированы. Клинически вокруг гиперкератотической папулы была видна гиперемия и отёчность, субъективно отмечалась болезненность. У 10 пациентов в возрасте от 5 до 25 лет элементы располагались на коже кистей и на коже стоп в местах наибольшего давления. Были представлены одиночными папулами округлой формы, размером до 1,0 см серо-жёлтого цвета. У 1 пациента в возрасте 55 лет, были множественные папулы с грубой и неровной поверхностью, полициклической формы, серо-желтого цвета, диаметром до 3 см.

Для реализации поставленной задачи был выбран метод лазерного воздействия на ткани с высоким избирательным поглощением выбранными биологическими структурами, без распространения тепла в окружающие ткани. Окрашенные вещества, поглощающие свет, называются хромофорами. Основным хромофором при вирусных бородавках мы выбрали сосуды кровоснабжающие элемент. Для лечения вульгарных и подошвенных бородавок, нам необходимо прекратить её кровоснабжение и репликацию вируса, тем самым необходимо подействовать селективно на геморрагии, капилляры и питающие сосуды вирусного образования, которые лежат глубоко под роговыми наслоениями. Поглощение света заданной областью зависит от длины волны. Длина волны света влияет на глубину, на которой происходит её поглощение тем или иным хромофором. Свет с длиной волны 1064 нм (неодимовый лазер) обладает глубоким проникновением в дерму, поглощается только гемоглобином, преобразуется в тепло и происходит коагуляция сосуда и термическая обработка тканей элемента, что предполагает гибель вируса без обширного поврежде-

ния окружающих тканей и видимого изменения кожи (рис. 1, 2, 3). Так же для непосредственного повреждения структуры-мишени важна величина энергии лазерного излучения и мощность, определяющая скорость поступления этой энергии. Плотность потока энергии – это количество энергии в определённой зоне. В практике учитываются указанные параметры излучения в перерасчёте на единицу площади и измеряются в джоулях на квадратный сантиметр (Дж/см<sup>2</sup>).

В качестве лечения применяли метод лазерного воздействия – неодимовый лазер с длиной волны 1064 нм, на аппарате «MOTUS AY» фирмы «DEKA» (Италия). Образования простых бородавок с небольшими гиперкератотическими наслоениями обрабатывались насадкой с диаметром пятна 5 мм, в режиме 130 Дж/см<sup>2</sup> с делением импульса на 2 подимпульса (5 мск – 15 мск) с периодом тепловой релаксации 10 мск (время остывания облучённой целевой зоны для уменьшения площади термического воздействия на окружающую ткань). В данной модификации лазерной установки можно установить одиночный или двойной импульс. Когда необходима более высокая плотность потока энергии, деление лазерного импульса на два или три дополнительных импульса более безопасна для кожи. Задержка между дополнительными импульсами позволяет коже остыть, что приводит к меньшему повреждению окружающих тка-

ней. Образования с грубым поверхностным гиперкератозом обрабатывались насадкой с диаметром пятна 5 мм, в режиме 140 Дж/см<sup>2</sup> с делением импульса на 2 подимпульса (5 мск – 15 мск). Подошвенные бородавки обрабатывались насадкой 5 мм, в режиме 140 Дж/см<sup>2</sup> с делением импульса на 2 подимпульса (10 мск – 10 мск). Все образования обрабатывались однократно. Предварительной обработки образований с целью удаления гиперкератоза не проводилось. Местная анестезия не применялась. В период реабилитации дополнительные методы и средства для улучшения реабилитации не назначались.

**Результаты.** На контрольный осмотр пациенты приглашались через 2 недели (рис. 4, 5, 6) и через месяц после начала лечения. Клинический осмотр проводился с обязательным использованием дерматоскопии, которая подтверждала отсутствие сосудов в образовании и восстановление кожного рисунка. Через месяц после начала лечения у 27 пациентов с единичными элементами, был полный регресс образований. У 1 пациента с мозаичными элементами на стопе и существующими более 5 лет, этот метод применялся трижды, с интервалом в 1 месяц, что так же привело к полному регрессу заболевания.

При опросе пациентов с подошвенными бородавками, они отмечали, что ощущение инородного тела и боль при ходьбе, которые сопровождалась на про-

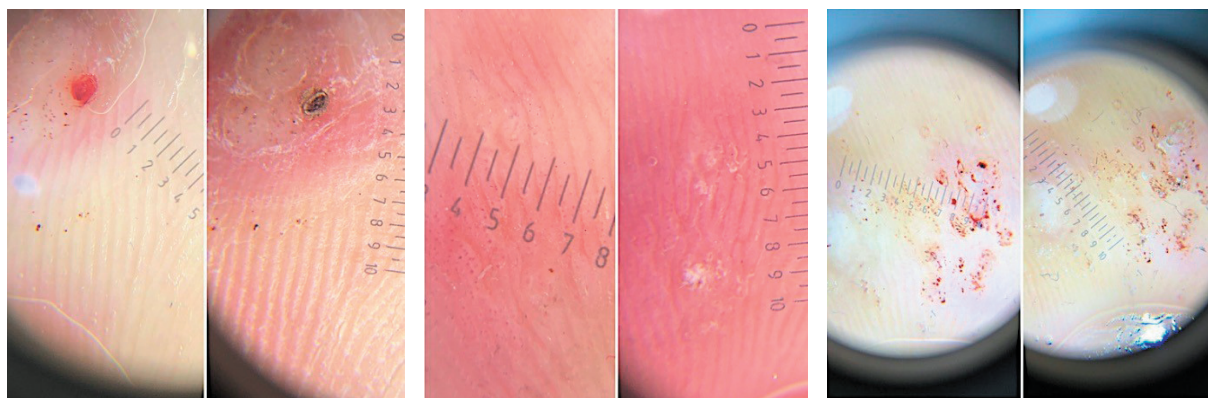


Рис. 1.

Рис. 2.

Рис. 3.



Рис. 4.

Рис. 5.

Рис. 6.

тяжении всего времени пока существовало образование до лечения, сохранялись в течение нескольких дней после терапии и впоследствии очень быстро (несколько дней) полностью проходили. У пациентов с вульгарными бородавками субъективных ощущений не отмечалось.

**Выводы.** Таким образом, предложенный метод лечения распространённой патологии кожи среди детей и пациентов юношеского возраста, обладающей широкой контагиозностью, может быть успешно использован как в монотерапии, так и в сочетании с традиционными методами как высокоэффективный, безопасный, малоболлезненный и экономически выгодный.

*Конфликт интересов.* Авторы заявляют об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

- Ахтямов С. Н. Практическая дерматокосметология: Учеб. пособие. М: Медицина, 2003. 400 с.
- Варев Г. А., Погорельский С. Л. Возможности использования CO<sub>2</sub> лазерной хирургии // [Электронный ресурс]. URL: <http://www.medicus.ru> (Дата обращения: 27.02.017).
- Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику / Пер. с англ. М: Практика, 2007. 1248 с., 857 цв. илл.
- Дубенский В. В., Дубенский Вл. В. Новообразования кожи в практике дерматовенеролога. Вопросы лечения // Вестн. дерматол. и венерол. 2009. № 1. С. 18-26.
- Заварзин В. Н., Коровин А. П., Полянский С. В. и др. Преимущества в лазерной медицине полупроводниковых лазеров над другими излучателями. Эффективная лазерная медицина. Сб. науч. ст. М., 2003. С. 32-38.
- Ламоткин И. А., Ушаков И. И., Марди Ш. И., Селезнева Е. В., Хлебникова А. Н. Опыт применения препарата Мардил Цинк® Макс в лечении доброкачественных новообразований кожи // Воен. мед. журн. 2015. № 11. С. 58-60.
- Ламоткин И. А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи. Атлас. М: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 116 с.
- Пальцев М. А., Потехаев Н. Н., Казанцева И. А., Княжева С. С. Клинико-морфологическая диагностика и принципы лечения кожных болезней. Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство» Медицина», 2006. 512 с.: ил.
- Панкратов В. Г., Ревотюк А. А., Панкратов О. В. Дерматоскопическая картина некоторых распространенных дерматозов // Медицинские новости. 2011. № 12.
- Сергеев Ю. Ю., Сергеев В. Ю. Применение дерматоскопии в практической дерматологии. Кремлевская медицина // Клинический вестник. 2018. № 1. С. 8-16.
- Серебряков В. А. и др. Медицинское применение лазеров среднего инфракрасного диапазона. Проблемы и перспективы // Оптический журнал. 2010. № 1. 77.
- Уайт Г.; Атлас по дерматологии / пер. с англ. Н. Г. Кочергина. под ред. О. Л. Иванова, Н. Г. Кочергина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 384 с.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных вирусными бородавками // [электронный ресурс] <https://diseases.medelement.com/disease/вирусные-бородавки-рекомендации-рф/15222>.
- Хлебникова А. Н., Селезнева Е. В., Дорохина О. В. Лечение вульгарных и подошвенных бородавок // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № (1). С. 122-128.
- Штиршнайдер Ю. Ю., Волнухин В. А., Сравнительная оценка эффективности лечения больных обыкновенными бородавками деструктивными методами // Вестник дерматологии и венерологии. 2012. № 5. С. 65-70.
- Юцковская Я. А., Кусая Н. В. Метод радиохирургии в комплексном лечении вирусных бородавок // Современные наукоемкие технологии. 2004. № 5. С. 77-78.
- British Association of Dermatologists' Guidelines for the Management of Cutaneous Warts 2014. J. C. Sterling; S. Gibbs; S. S. Haque Hussain; M. F. Mohd Mustapa; S. E. Handfield-Jones // The British Journal of Dermatology. 2014. № 171 (4). P. 696-712.
- Clifton M. M., Johnson S. M., Roberson P. K., Kincannon J., Horn T. D. Immunotherapy for recalcitrant warts in children using intralesional mumps or Candida antigens // Pediatr Dermatol. 2003. № 20. P. 268-271.
- Piskin S., Aksoz T., Gorgulu A. The treatment of common warts with infrared coagulation // J Der- matol. 2004. № 31 (12): 989-992.
- Sethuraman G., Richards K. A., Hiremagalore R. N., Wagner A. Effectiveness of pulsed dye laser in the treatment of recalcitrant warts in children // Dermatol Surg. 2010. № 36 (1). P. 58-65.
- Wetmore S. J. Cryosurgery for common skin lesions. Treatment in family physicians' offices // Can Fam Physician. 1999. № 45. P. 964-974.
- Zalaudek I., Giacomel J., Cabo H. et al. // Dermatology. 2008. Vol. 216. P. 14-23.

### Контактная информация

Бут Анжелика Александровна, тел.: +7-966-765-68-86, e-mail: [dr.cosm@ya.ru](mailto:dr.cosm@ya.ru).

### Сведения об авторах

Бут Анжелика Александровна, к. м. н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Матусевич Сергей Львович, д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекций, дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.



Макиев Г. Г., Гетоева З. К.

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ

ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО-Алания, г. Владикавказ

## ПРОБЛЕМА РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ АТИПИЧНОГО ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

*Представлено описание клинического наблюдения ребёнка с редким наследственным заболеванием – атипичным гемолитико-уремическим синдромом. Это хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла. Данный синдром является комплемент-опосредованной тромботической микроангиопатией. В статье показаны особенности течения данного заболевания, динамика изменений триады тромботической микроангиопатии, которая характерна для этого синдрома. Также нами описана проблема ранней постановки диагноза из-за неспецифического течения атипичного гемолитико-уремического синдрома, быстрого прогрессирования и сложности диагностических методов. Ввиду этого показана важность обращения внимания на второстепенные признаки, которыми сопровождается данное состояние. В частности, такой признак микроангиопатических гемолитических анемий как шизоцитоз. **Ключевые слова:** атипичный гемолитико-уремический синдром, тромботическая микроангиопатия, острое почечное повреждение, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, шизоцитоз.*

**Введение.** Атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС) – хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента, ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла [4]. Данным синдромом можно считать комплемент-опосредованную тромботическую микроангиопатию (ТМА) с характерной симптоматикой, в которой действие Шига-токсина допустимо рассматривать только как триггерный механизм, но не как этиологический фактор, в отличие от типичного [3, 10]. Частота встречаемости аГУС точно не установлена, однако на данный момент принято: 2-7 случая на 1 миллион детского населения, что позволяет отнести его к ультраредким (орфанным) заболеваниям [2]. Редкость синдрома и недостаточное исследование различных аспектов говорит об актуальности изучения этого заболевания.

В основе патогенеза аГУС лежит нарушение регуляции белков альтернативного пути активации комплемента, основным проявлением которых является повышенный синтез C3-конвертазы и, как следствие, C5-конвертазы: мутации в генах комплемент-регуляторных факторов – фактор комплемента H (CFH), фактор комплемента H связанный (CFHR/ hybrid), фактор комплемента I (CFI), мембранный кофакторный белок (MCP), появление Анти-CFH антитела; в генах комплемент-активирующих факторов – фактор комплемента B (CFB), C3, коагуляционно-ассоциированные факторы – тромбомодулин (TNBD), субъединица ε диацилглицеролкиназы (DGKE), плазминоген (PLG), инвертированный формин 2 (INF2) [6, 10]. Большинство механизмов приводят к расщеплению C5, повышенному высвобождению C5a и образованию мембраноатакующего

комплекса на эндотелиоцитах сосудистой стенки, ведущее к их повреждению с обнажением субэндотелиального матрикса и тромбированию сосудов [3, 10]. аГУС часто проявляется субклинической анемией, незначительной тромбоцитопенией и преобладанием неспецифических симптомов. Стёртое течение ведёт к поздней постановке диагноза, уже в период оформленного острого повреждения почек (ОПП), что влечёт более яркие осложнения, в частности, гиперкалиемию, гипонатриемию, ацидозу и необходимости перевода в реанимационное отделение [1, 4].

**Цель работы.** Описание обнаруженного случая аГУС для более цельного понимания картины проблемы ввиду редкости синдрома; анализ возможности ранней диагностики на примере конкретного случая.

**Материалы и методы.** Проведён ретроспективный анализ истории болезни пациента с окончательным диагнозом – атипичный гемолитико-уремический синдром, подтверждённым Национальным медицинским исследовательским Центром Здоровья Детей (ФГАУ «НМИЦЗД»). Оценены анамнез жизни и заболевания, клинические, лабораторные и инструментальные данные.

Приводим пример из практики отделения реанимации и интенсивной терапии Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения республики Северная Осетия-Алания (ГБУЗ РДКБ МЗ РСО-Алании) клинического наблюдения пациента с диагностированным аГУС, осложнённым токсической (уремической) энцефалопатией

**Описание клинического случая.** Пациент Э. И., девочка, 12 лет, поступила в хирургическое отделение ГБУЗ РДКБ МЗ РСО-Алании 26 августа с жалобами



Makiev G. G., Getoeva Z. K.

## PROBLEM OF EARLY DIAGNOSIS OF ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME: CLINICAL CASE

*The article describes the clinical observation of a child with a rare hereditary disease-atypical hemolytic-uremic syndrome. This is a chronic systemic disease of a genetic nature, which is based on uncontrolled activation of an alternative complement pathway, leading to generalized thrombosis in the vessels of the microcirculatory bed. This syndrome is a complement-mediated thrombotic microangiopathy the article shows the features of the course of this disease, the dynamics of changes in the triad of thrombotic microangiopathy, which is characteristic of this syndrome. We also described the problem of early diagnosis due to non-specific treatment of atypical hemolytic-uremic syndrome, rapid progression and complexity of diagnostic methods. In view of this, the importance of paying attention to the secondary signs that accompany this condition is shown. In particular, such a sign of microangiopathic hemolytic anemia as schizocytosis.*

**Keywords:** atypical hemolytic uremic syndrome, thrombotic microangiopathy, acute kidney injury, thrombocytopenia, hemolytic anemia, schizocytosis.

на боли в животе, частый, жидкий стул, с примесью крови, до 5-6 раз в сутки, слабость, вялость. Из анамнеза жизни: ребенок от I беременности, протекавшей без особенностей, первых срочных, самостоятельных родов. Оценка по шкале Апгар – 7/8 баллов. Неонатальный период протекал без особенностей. В раннем детстве росла и развивалась соответственно возрасту. Находилась на грудном вскармливании до 6 месяцев. По возрасту привита. Из перенесённых острых заболеваний ОРВИ, ветряная оспа. Лечилась амбулаторно.

Анамнез заболевания: больна с 24.08.18 г., когда после употребления в пищу свежих помидоров, появился жидкий стул, боли в животе. Лечили самостоятельно левомицетином, к врачу не обращались. Состояние не улучшилось, в связи с выраженным болевым абдоминальным синдромом бригадой скорой помощи доставлена в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит. Данных, свидетельствующих об острой хирургической патологии, не выявили. 27.08.18 однократно отмечался приступ в виде поворота головы вправо, девиация глазных яблок вправо, тонического напряжения мышц лица. Приступ купирован после введения диазепама 2,0 мл.

Осмотрена инфекционистом и с диагнозом: инфекционный гастроэнтерогемоколит, токсикоз с эксикозом 1 ст. для дальнейшего лечения переведена в инфекционное отделение. Продолжена инфузионная, антибактериальная терапия. С 28.08.18 усилились слабость, вялость, уменьшился диурез вплоть до анурии, в общем анализе крови снизился уровень гемоглобина до 117 г/л, тромбоцитопения до 63,0 тысяч Ед/мкл, гиперазотемия (креатинин 412,5 мкмоль/л), повысился уровень ЛДГ до 1345 Ед/л. По тяжести состояние переведена в отделение реанимации. Осмотр невролога от 28.08.18 – токсическая энцефалопатия (уремическая), парциальный припадок (впервые). Рекомендовано: ЭЭГ, КТ головного мозга.

Объективный статус: вес – 32 кг, рост – 146 см. Состояние тяжёлое. Правильного телосложения, удовлетворительного питания. Кожные покровы бледные, элементы мелкоочечной геморрагической

сыпи на коже в области подбородка (со слов мамы, после приступа судорог). Лицо пастозное. Слизистые суховатые. Периферические лимфоузлы без особенностей. Слизистые полости рта и задней стенки глотки розовые. В лёгких дыхание везикулярное, ЧДД 22 в 1 мин. Тоны сердца звучные, ритм правильный. АД 120/80 мм рт. ст. ЧСС 88 в 1 мин. Живот слегка вздут, безболезненный. Печень на 2,5 см ниже края рёберной дуги, селезёнка не пальпируется. Анурия в течение суток. Стул 1-2 раза в сутки, кашеобразный, тёмно-коричневого цвета с примесью крови. Менингеальных знаков нет.

Из данных обследования: в клиническом анализе крови были выявлены прогрессивное снижение эритроцитов: от 28.08.18 –  $5,47 \times 10^{12}/л$ , 29 и 30 августа –  $3,95 \times 10^{12}/л$ , и  $3,47 \times 10^{12}/л$ , соответственно. Изменения значения гемоглобина в эти же дни составило: 146 г/л, 117 г/л, 106 г/л; тромбоцитов:  $257,0 \times 10^9/л$ ,  $63,0 \times 10^9/л$ ,  $72,0 \times 10^9/л$ ; ретикулоцитов: 6% и 27%. Наличие или отсутствие шизоцитов не выявляли. По данным биохимического анализа на 28, 29 и 30 августа наблюдалось повышенное содержание мочевины: 30,8 ммоль/л, 33,5 ммоль/л и 35,0 ммоль/л соответственно; ЛДГ: 1345 Ед/л, 1629 Ед/л и 1338 Ед/л; прогрессивное повышение креатинина: 412,5 мкмоль/л, 508,1 мкмоль/л и 540,0 мкмоль/л. Согласно показателям кислотно-основного состояния на 28 и 30 августа у пациентки выявился субкомпенсаторный метаболический ацидоз (рН 7,33 и 7,29; ВЕ – 7,4 ммоль/л и – 11,6 ммоль/л). Также в эти дни отмечалось снижение фибриногена: 1,99 г/л, 1,22 г/л; снижение протромбинового индекса: 72,9%, 48%; повышение МНО: 1,26 и 1,72. Проба Кумбса – отрицательно. Остальные показатели были стабильны и соответствовали норме. Общий анализ мочи от 26.08.18 – удельный вес 1024, белок 2,2 г/л, цилиндры зернистые 0-1/1, лейкоциты 11-15/1, эритроциты 9-12/1 в п/зр.

Результаты лабораторных исследований указывают на необходимость дифференцирования некоторых синдромов, входящих в понятие ТМА: тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), ГУС и аГУС. Значение уровня ADAMTS13, который разрушает

фактор фон Виллебранда и ограничивает слипание тромбоцитов, выше 5-10% (у данного пациента 79%) исключает ТТП. Это подтверждает необходимость обнаружения или исключения наличия Шига-токсина. Согласно исследованию на АГ E. coli и ПЦР кала на кишечную группу – Шига-токсин не выявлен, что указывает на необходимость молекулярно-генетического исследования на подтверждения атипичного гемолитико-уремического синдрома.

29.08.18 по жизненным показаниям (анурия, гиперазотемия, метаболический ацидоз, уремическая энцефалопатия) начато проведение заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа. Состояние на 30.08.18 оценивается как очень тяжёлое. Тяжесть обусловлена нарастающей интоксикацией. Уровень сознания – оглушение, периодически переходящее в сопор. 31.08.18 в 5.00 ребёнок передан бригаде ВЦМК, транспортирован специальным бортом МЧС России в сопровождении реанимационной бригады в НЦЗД г. Москва.

В НЦЗД было проведено молекулярно-генетическое исследование (клиническое секвенирование экзома). Однако мутаций обнаружено не было. Мутации генов регуляторных белков альтернативного пути активации комплемента выявляются у больных с наследственным аГУС в 60-70% случаев, а при спорадической форме болезни – всего в 30%. То есть не обнаружение мутаций не исключает аГУС. Пациенту была назначена терапия специфическим средством против аГУС – экулизумабом (по схеме: индукция 600 мг 31.08.18, с последующим введением 900 мг раз в 2 недели). На фоне терапии отмечено снижение лабораторной активности ТМА. Такая реакция на экулизумаб и описанные выше лабораторные данные подтверждают аГУС.

Пациент выписан из НЦЗД в состоянии ремиссии ТМА, функция почек по клубочковой фильтрации сохранена (креатинин 51 мкмоль/л), значимой протеинурии нет.

**Обсуждение.** В данном клиническом случае аГУС протекает достаточно характерно: субклинически с внезапным резким ухудшением состояния. Манифестации заболевания предшествует диарея/гастроэнтерит, что допустимо рассматривать как провоцирующий фактор [8]. Кроме того, отмечается наиболее частое внепочечное проявления заболевания – поражение ЦНС [8], непосредственно у данной больной – парциальный припадок. Стёртое течение заболевания и отсутствие специфических симптомов длилось 4 дня, затем на 5 день состояние резко ухудшилось, начали появляться признаки ТМА. Сначала развилась почечная дисфункция, характеризующаяся резким прогрессивным подъёмом уровня креатинина крови, развилась анурия. На следующий день была обнаружена резкая тромбоцитопения. Ввиду тяжести состояния была переведена в этот день из инфекционного отделения в отделение инфекционной реанимации и интенсивной терапии. Такое течение не даёт возможность заподозрить синдром на ранних стадиях

и назначить специфическое лечение. Также сложность представляет также длительность проведения и высокая стоимость специальных методов исследования, например, исследования уровня антител к CFH [7]. Кроме того, специфические молекулярно-генетические исследования также не дают результатов в ряде случаев. Диагноз был поставлен спустя неделю после пребывания пациента в стационаре. На это период состояние оценивалось уже как очень тяжёлое, уровень сознания характеризовался как переходящий сопор.

**Выводы.** Данный клинический случай наглядно демонстрирует классическое течение аГУС. Ввиду стёртого начала без каких-либо специфических симптомов и резким прогрессирующим ухудшением состояния, нам видится важным уделять особое внимание второстепенным признакам и выделить дополнительный ориентир. Среди всех перечисленных признаков наиболее специфичным является шизоцитоз. Согласно литературным данным и имеющимся описаниям пациентов с данным синдромом, шизоцитоз является постоянным признаком аГУС [5, 9, 11]. Несмотря на то, что шизоцитоз – это универсальный признак микроангиопатической гемолитической анемии, учитывая течение заболевания, он может стать важным фактором для своевременной постановки диагноза. Это позволит раньше заподозрить аГУС и произвести соответствующие лабораторные исследования.

*Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грибовская Н. В., Астафьева Е. И., Езерский Д. В., Безгина Е. А. и др. Плазмозамещающая терапия в лечении атипичного гемолитико-уремического синдрома // Здоровоохранение дальнего востока. 2016. № 1. С. 61-63.
2. Козловская Н. Л., Прокопенко Е. И., Эмирова Х. М., Серикова С. Ю. Клинические рекомендации по диагностике и лечению атипичного гемолитико-уремического синдрома // Нефрология и диализ. 2015. № 17, № 3. С. 245.
3. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Добронравов В. А. Атипичный гемолитико-уремический синдром в отделении реанимации и интенсивной терапии – экзотика или нет? // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13, № 3. С. 71-73.
4. Шилов Е. М., Козловская Н. Л., Эмирова Х. М., Цыгин А. Н. и др. Резолюция экспертного совета по оптимизации терапии атипичного гемолитико-уремического синдрома // Клиническая нефрология. 2014. № 3. С. 54-55.
5. Bajwa R., DePalma J. A., Khan T., Cheema A. et al. Glomerulopathy and atypical hemolytic uremic syndrome: two important manifestations of complement system dysfunction // Nephrology Dialysis. 2018. Vol. 8, № 1. P. 25-34.
6. Bu F., Zhang Y., Wang K., Borsa N. G. et al. Genetic analysis of 400 patients refines understanding and implicates a new gene in atypical hemolytic uremic syndrome // Journal of the American Society of Nephrology. 2018 Vol. 29, № 12. P. 2809-2819.
7. Loirat C., Fakhouri F., Ariceta G., Besbas N. et al. An international consensus approach to the management of atypical haemolytic uremic syndrome in children // Pediatric Nephrology. 2016. Vol. 31, № 1. P. 15-39.
8. Sellier-Leclerc A. L., Fremieux-Bacchi V., Dragon-Durey M. A., Macher M. A. et al. Differential impact of complement mutations

- on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007. № 18. P. 2392-2400.
9. Serife S. M., Sinem N., Tugba C., Can O. et al. An adult case of atypical hemolytic uremic syndrome presented with posterior reversible encephalopathy syndrome: Successful response to late-onset eculizumab treatment // *Hematology reports*. 2018. Vol. 10, № 3. P. 7553.
  10. Yoshida Y., Kato H., Ikeda Y., Nangaku M. Pathogenesis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome // *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2019. Vol. 26, № 2. P. 99-110.
  11. Zuckerman R., Asif A., Costanzo E. J., Vachharajani T. Complement activation in atypical hemolytic uremic syndrome and scleroderma renal crisis: a critical analysis of pathophysiology // *Brazilian Journal of Nephrology*. 2018. Vol. 40, № 1. P. 77-81.

**Контактная информация**

Макиев Георгий Георгиевич, тел.: +7-918-831-63-49,  
e-mail: mak.geor@yandex.ru.

Макиев Георгий Георгиевич, студент ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ.

Гетоева Залина Казбековна, к. м. н. доцент, врач-генетик ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава РСО-Алания, г. Владикавказ.

Полякова В. А., Шевлюкова Т. П., Спирина Е. А., Иванова Ю. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## СОЦИАЛЬНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЖЕНЩИН, КОТОРЫМ ВЫПОЛНЕНО МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

**Цель.** Изучить особенности медико-биологического портрета женщин, выбравших медикаментозный способ прерывания регрессирующей беременности.

**Материалы и методы.** Было обследовано 29 женщин в возрасте  $30,35 \pm 5,27$  лет, которым выполнялось медикаментозное прерывание маточной регрессирующей беременности с использованием 600 мг мифепристона, и последующим приемом 800 мкг мизопростола. Исследованию подлежала периферическая венозная кровь, взятая на фоне беременности и на следующие сутки после приема препаратов.

**Результаты.** Большинство обследованных были работающие, в возрастной группе от 18 до 35 лет. У 27,6% женщин эта беременность была первой, у 72,4% – повторной, причем треть пациенток уже имели в анамнезе выкидыши и/или регрессирующие беременности. Гибель эмбриона у половины обследованных наступила в сроке до 6 недель. До остановки эмбриона в развитии течение настоящей беременности осложнилось угрожающим выкидышем у 17,2% пациенток, ретрохориальной гематомой и анемией у 3,4% в обеих группах. Из экстрагенитальных заболеваний чаще всего встречались ОРВИ – 17,2%, тромбофилии – 10,3%. Из гинекологических заболеваний преобладала патология шейки матки – 55,2%; хронический метрозэндометрит – 31%; реже встречались нарушения менструальной функции, аномалии развития и миома тела матки.

**Заключение.** Все пациентки, после прерывания регрессирующей беременности даже щадящим медикаментозным способом, нуждаются в постабортной реабилитации с обязательным восстановлением структурно-метаболических характеристик эндометрия и в тщательной прегравидарной подготовке к следующей беременности, в зависимости от соматической и гинекологической патологии.

**Ключевые слова:** регрессирующая беременность, медикаментозный аборт, медико-биологический портрет.

**Relevance.** Due to social and economic instability, adverse environmental factors, the weakness of marriage and family bounds, changes in the woman's sexual behavior, and also taking into account the growth in the use of unreasonable antibacterial, hormonal, immunomodulation therapy, an increase in the use of medical abortion can be expected to increase numbers of regressive pregnancies [1, 2, 5]. According to statistics, every year up to 20% of all pregnancies end with spontaneous abortion, while the proportion of an undeveloped pregnancy in early period is steadily increasing, within the numbers of miscarriages. That urgent problem counts not only reproductive losses but also includes an unfavorable prognosis because the significant part of the foregoing missed miscarriage episodes subsequently leads to refractory pregnancy loss. During the miscarriage, the frequency of refractory pregnancy loss ranges from 5% to 20%, and regressive pregnancy from 45% to 88% of the number of spontaneous miscarriages in the early stages [3, 4, 6, 7, 9]. Thanks to the widely implemented sonographic diagnosis, two types of regressive pregnancies can be distinguished in clinical practice: anembryonic gestation and embryonic demise. In turn, anembryonic gestation can be divided into two variants of origin: either the embryo has not formed, or its development has stopped at the very initial gestation (no later than 5 weeks). The death of an embryo is not always accompanied by a rapid spontaneous miscarriage. Dystrophic and necrobiotic changes in the cellular tissue elements of the fetal egg in combination with the

myometrium are often the reason why the dead fetal egg lingers in the uterine cavity for a long time [8, 9, 10].

According to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation, November 1, 2012. No. 572N «On approval of the procedure for the provision of medical care in «Obstetrics and Gynecology (with the exception of assisted reproductive technologies)» in case of regressing pregnancy inpatient treatment is indicated followed by curettage of the uterine cavity against the background of a bolus of antibiotics, and when combined with a placental polyp, hysteroresectoscopy can be performed [11, 12]. Due to the introduction of modern clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Medicament termination of pregnancy in the first trimester» adopted in 2015, which were developed in accordance with Article 76 of the Federal Law of November 21, 2011, No. 323-FZ «On the Basics of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation», regressing pregnancy treatment is possible with a less traumatic, preserving reproductive health medication: antiprogestins (INN Mifepristone), prostaglandins (INN Misoprostol) [13].

**Aim.** To study the clinical and anamnestic specifics of women who have terminated a regressing uterine pregnancy medicamentally.

**Materials and methods.** In 2015, based on the Obstetric and Gynecological Department of the multidisciplinary clinic of the Tyumen State Medical University, 29 women with regressive pregnancy up to 63 days of amenorrhea were examined. The clinical and anamnestic



Polyakova V., Shevlyukova T., Spirina E., Ivanova Yu.

## THE ANAMNESTIC DATA OF WOMEN WHO UNDERWENT PREGNANCY MEDICAL TERMINATION

**Aim.** To study biomedical portrait peculiarities of women who chose the terminating regressive pregnancy medical method.

**Materials and methods.** 29 women aged  $30.35 \pm 5.27$  years were examined who underwent medical abortion of a uterine regressing pregnancy using 600 mg of mifepristone and 800 mg of misoprostol. The subject of study was peripheral venous blood that was taken during pregnancy and the day after taking the tablets.

**Results.** Most of the examined women were employed, in the age of 18 to 35 years. For 27.6% of women this pregnancy was the first, for 72.4% it was repeated, and a third of the patients had in their pregnancy anamnesis losses and / or regressive pregnancies. The death of the embryo in half of the examined occurred in the period up to 6 weeks. Before the embryo stopped developing, the course of this pregnancy was complicated by a threatening miscarriage at 17.2% of patients, retrochorial hematoma and anemia 3.4% in both groups. Extragenital diseases, ARVI most often occurred – 17.2%, thrombophilia – 10.3%. Gynecological diseases, the pathology of the cervix prevailed had 55.2%, chronic metroendometritis – 31%, menstrual dysfunction, developmental anomalies, and uterine body fibroids were less common.

**Conclusion.** All patients, after terminating a regressive pregnancy even with an attenuated medical method, need postabortal rehabilitation with the obligatory restoration of the structural and metabolic characteristics of the endometrium and thorough periconceptional preparation for the next pregnancy, depending on somatic and gynecological pathology.

**Keywords:** regressive pregnancy, medical abortion, biomedical portrait.

specifics of patients, the data of objective examination, the course of abortion and the post-abortion period are analyzed. An anamnestic examination included: age, social status, characteristic of menstrual function, coitarche, obstetric and gynecological history, bad habits (smoking, alcohol), somatic history. The objective examination included: examination and palpation of the mammary glands, bimanual gynecological examination, examination of the cervix in the mirror, Pap test, vaginal smear, complete blood count, blood-type and Rh-test, anti Treponema pallidum, HIV, HBsAg, HCV, clinical urine test, genital ultrasound.

Termination of a regressive pregnancy was performed in women with amenorrhea lasting up to 63 days. Mifepristone (INN: mifepristone) at a dosage of 600 mg (3 tablets of 200 mg) once inside in the presence of a doctor, and misoprostol (INN: misoprostol) in a dose of 400-800 mcg (2-4 tablets of 200 mcg) inside for up to 49 days of amenorrhea, vaginally or buccally from 50 to 63 days of amenorrhea in 36-48 hours after mifepristone.

**Results.** The social status and reproductive function features are shown in Table 1. Most women – 79.3% – were between the ages of 18 and 35 years old, and in the late reproductive age – 20.7%. Working women were 72.4%, non-working women – 27.6%. The majority started sexual affairs after 18 years (62%). All patients had a regular sexual affairs, the pregnancy was desired and planned. The proportion of first pregnant women was 27.6%; 20.7% had a single history of pregnancy, 51.7% had two or more pregnancies, one third of the patients had a history of miscarriages and/or regressive pregnancies.

The structure of gynecological morbidity in patients with regressive pregnancy was as follows: pathology of cervix was observed in most cases – 55.2%, chronic metroendometritis – 31%, menstrual dysfunction – 10.3%,

uterine body myoma – 10.3%, luteal phase insufficiency – 6.9%, secondary infertility – 6.9%, ovarian cysts – 3.4%. When collecting anamnesis, 34.5% of women indicated a different extragenital pathology (presented in Table 2), often combined. The most common diseases – 13.7% – of the cardiovascular system, respiratory organs – 10.3%, and diseases of the urinary system – 10.3%, digestive system diseases were observed less frequently – 6.9%, endocrine diseases – 6.9%, cytomegalovirus infection (CMV) was observed in 6.9% cases, herpes virus infection (HSV1) – 6.9%, viral hepatitis B and C were less common – 3.4%, systemic diseases of the connective tissue – 3.4 percent.

Table 1

Socio-biological status and reproductive function of the examined women, n (%)

| Indicators                   | n = 29, % |
|------------------------------|-----------|
| Age:                         |           |
| – 18-35 years                | 23 (79,3) |
| – 36-41 years                | 6 (20,7)  |
| Social status:               |           |
| – workers and employees      | 21 (72,4) |
| – unemployed                 | 8 (27,6)  |
| Bad habits (smoking)         | 2 (6,9)   |
| Coitarche:                   |           |
| – under 18                   | 4 (13,8)  |
| – 18-20 years                | 18 (62)   |
| – 21-25 years                | 7 (24,2)  |
| Sexual activity:             |           |
| – regular                    | 29 (100)  |
| – irregular                  | 0 (0)     |
| Have a history of pregnancy: |           |
| – one                        | 6 (20,7)  |
| – two and more               | 15 (51,7) |
| – the pregnancy is the first | 8 (27,6)  |

**The nature and frequency of extragenital and genital diseases, n (%)**

| Indicators                                                                | n = 90, % |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Extragenital diseases:</b>                                             |           |
| – thrombophilia                                                           | 3 (10,3)  |
| – chronic bronchitis                                                      | 2 (6,9)   |
| – chronic gastritis                                                       | 2 (6,9)   |
| – chronic pyelonephritis                                                  | 2 (6,9)   |
| – HCMV                                                                    | 2 (6,9)   |
| – Herpes simplex viral infection                                          | 2 (6,9)   |
| – glomerulonephritis                                                      | 1 (3,4)   |
| – viral hepatitis B, C                                                    | 1 (3,4)   |
| – nodular goiter                                                          | 1 (3,4)   |
| – hypothyroidism                                                          | 1 (3,4)   |
| – cardiac defect                                                          | 1 (3,4)   |
| – pulmonary tuberculosis                                                  | 1 (3,4)   |
| <b>Genital pathology:</b>                                                 |           |
| – cervical erosion                                                        | 13 (44,9) |
| – chronic metroendometritis                                               | 9 (31)    |
| – menstrual dysfunction                                                   | 3 (10,3)  |
| – uterine body myoma                                                      | 3 (10,3)  |
| – endometriosis                                                           | 3 (10,3)  |
| – cervical polyp                                                          | 2 (6,9)   |
| – luteal phase defect                                                     | 2 (6,9)   |
| – secondary infertility                                                   | 2 (6,9)   |
| – CIN                                                                     | 1 (3,4)   |
| – ovarian cysts                                                           | 1 (3,4)   |
| – anomaly in the development of female genital organs (two-horned uterus) | 1 (3,4)   |

The pregnancy course was complicated (Table 3) with a miscarriage in 5 patients (17.2%), 4 of them received outpatient treatment (13.8%); 1 person – was hospitalized, retrochorial hematoma (3.4%). URTI during the pregnancy was observed in 5 patients (17.2%). According to ultrasound, the death of the embryo occurred in the majority of examined in the period up to 6 weeks of pregnancy in 51.7% cases. Genetic and chromosomal abnormalities were detected in 10.6% of women, 1 patient was diagnosed with molar pregnancy according to the results of a pathomorphological study.

**The frequency of pregnancy complications and diseases suffered during the pregnancy, n (%)**

| Diseases and complications of pregnancy | n = 90    |
|-----------------------------------------|-----------|
| Threatened miscarriage                  | 5 (17,2)  |
| Subchorionic hematoma                   | 1 (3,4)   |
| URTI                                    | 5 (17,2)  |
| embryo death occurred in the period:    |           |
| – up to 5 weeks 6 days                  | 15 (51,7) |
| – from 6 weeks to 6 weeks 6 days        | 8 (27,6)  |
| – from 7 weeks to 9 weeks               | 6 (20,7)  |

Performing the medical termination of regressing pregnancy, no complications were observed in the majority of patients (Table 4). Among the identified complications, the most common: intense pain in the lower abdomen and an increase in body temperature on the third day (after taking misoprostol and rejection of the fetal egg). Table 5 presents the complications that arose in the

post-abortion period. The most common is hematometra (13.8%), resolved after drug curettage (drotaverin 2 ml intramuscularly once a day daily No. 3, followed by 30 minutes after administration of 2 ml of oxytocin solution in 400 ml of NaCl solution 0.9% intravenous drip No. 3). Placental polyp occurred less frequently (6.9%); such patients were treated with hystero-resectoscopy. A retention of membranes was detected in 3.4%, and manual vacuum aspiration was performed by local infiltration anesthesia of the cervix with 2% lidocaine solution.

**Complications during abortion, n (%)**

| Complications                       | n = 29    |
|-------------------------------------|-----------|
| – no complications                  | 17 (58,8) |
| – intense pain in the lower abdomen | 5 (17,2)  |
| – increased body temperature        | 5 (17,2)  |
| – profuse uterine bleeding          | 1 (3,4)   |
| – vomiting                          | 1 (3,4)   |

**Complications in the post-abortion period, n (%)**

| Complications                   | n = 29   |
|---------------------------------|----------|
| – hematometra – placental polyp | 4 (13,8) |
| – placental polyp               | 2 (6,9)  |
| – increased body temperature    | 1 (3,4)  |
| – parovarian cyst               | 1 (3,4)  |
| – retention of membranes        | 1 (3,4)  |

**Conclusion.** According to the results of our studies, regressive pregnancy was more often observed in the age group from 18 to 35 years old – 79.3%, less often – in the late reproductive age from 35 to 41 years (20.7%). The average age of women was  $30.35 \pm 5.27$  years. The majority of the surveyed were employed – 72.4%, non-working women – 27.6%. The beginning of sexual activity in the majority of cases coincided with adulthood (18 years) – 62%. All examined had sexual affairs regularly and planned pregnancy. In 72.4% of women, the pregnancy was consecutive, and in most cases, the foregoing ones also ended in failure (spontaneous miscarriage, regressing pregnancy), which is a feature of this category of patients, and dictates the need to assign them to a risk group for miscarriage, even if there is a single history of a regressive pregnancy. Of extragenital diseases, URTI and thrombophilia were most often encountered, which proves the significant role of these factors in stopping the development of the embryo, as well as violations of the anatomy of the genital organs and genetic and chromosomal abnormalities. Thus, gynecological and extragenital pathology can cause an impaired endometrial condition characterized by its inferiority and inability to ensure gestation processes, and as a result lead to reproductive losses. All patients, after terminating a regressive pregnancy even in a sparing medication, need postabortion rehabilitation with the obligatory restoration of the structural and metabolic characteristics of the endometrium and thorough pre-gravid preparation for the next pregnancy, depending on somatic and gynecological pathologies [4].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптированный документ «Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции ВОЗ, 4 издание». Москва, 2012.
2. Аксентьева, А. В. Нужна ли реабилитация после медикаментозного прерывания маточной беременности малых сроков? // Наука и инновации XXI века Материалы III Всероссийской конференции молодых ученых. 2016. С. 95-98.
3. Артымук Н.В., Зеленина Е. М. Дискуссионные вопросы искусственного прерывания беременности в Российской Федерации // StatusPraesens. М.: Издательство журнала StatusPraesens, 2014. № 2 (19). С. 102-107.
4. Арутюнова Е.Э., Арутюнова А. А., Дикке Г. Б., Аполихина И. А. Прерывание беременности по желанию женщины исторические, юридические и медицинские аспекты // Фарматека. 2017. № 3 (336) С. 60-63.
5. Всемирная организация здравоохранения. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. 2-е издание. ВОЗ, 2013. 132 с.
6. Медведев Б. И., Воропаева Е. Е., Казачков Е. Л. Экстрагенитальные заболевания и социальный статус женщин при самопроизвольном аборте // Журнал акушерство и гинекология. 2012. № 4/2. С. 97-102.
7. Олина А. А., Метелева Т. А., Садыкова Г. К., Шевлюкова Т. П. Курение как фактор риска неразвивающейся беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2018. Т. 17, № 5. С. 35-39.
8. Олина А. А., Метелева Т. А., Шевлюкова Т. П. Головная боль как критерий выбора гормональной контрацепции // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2019. Т. 18, № 2. С. 34-40.
9. Полякова В. А., Карпова И. А., Рагозина Я. А., Королева О. С., Елисеева В. В. Клиническая эффективность внедрения современных технологий амбулаторно-поликлинического звена акушерско-гинекологической службы // Медицинская наука и образование Урала. Тюмень. 2007. № 4. С. 105-108.
10. Полякова В. А., Карпова И. А., Хойрыш А. В., Сычева А. Л. Применение препаратов мифепристона и мизопростала в акушерско-гинекологической практике // Медицинская наука и образование Урала. Тюмень, 2012. № 3 (71). Т. 13. С. 94-101.
11. Полякова В.А., Винокурова Е. А., Карпова И. А., Ломакин Н. Б., Баклаева Н. Б. Фармакологическая реабилитация после медицинского аборта (тезисы докладов). Материалы IX международного конгресса по клинической патологии // International Journal on Immunorehabilitation. Вып. «Физиология и патология иммунной системы». Тайланд, 2004. Том 6. № 1. С. 110.
12. Полякова В. А., Шевлюкова Т. П., Карпова И. А., Спирина Е. А., Григорьева Н. В., Иванова Ю. А. Интенсивность процессов свободного радикального окисления мембран и антиоксидантный статус у женщин на фоне антипрогестинов и простагландинов // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20. № 3 (99). С. 68-71.
13. Скрыбин Е.Г., Шевлюкова Т. П., Кукарская И. И., Митрофанова М. Н. Патология тазобедренных суставов у беременных // Акушерство и гинекология. 2018. № 5. С. 58-63.
14. Тусупкалиев А. Б., Абдрахманова А. А., Байтова А. Т. Медикаментозный аборт // Академический журнал Западной Сибири. 2016. Т. 12, № 1. С. 72-73.

**Контактная информация**

Спирина Екатерина Александровна, тел.: +7-922-472-93-45, e-mail: ekaterina\_aleksandrovna877@mail.ru.

**Сведения об авторах**

Полякова Валентина Анатольевна, д. м. н., профессор, заведующий кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шевлюкова Татьяна Петровна, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Спирина Екатерина Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Иванова Юлия Александровна, студент 3 курса, лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Фишер Т. А., Пушникова С. В., Колыванова С. С., Осипян И. Ю., Пушникова М. А.

ТюмНЦ СО РАН, г. Тюмень

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФГКОУ ДПО ТИПК МВД России, г. Тюмень

## ЗАЩИТНО-АДАПТАЦИОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛИЧНОСТИ СУИЦИДЕНТА, В ГРУППЕ СТАРШИХ ПОДРОСТКОВ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ «ЛЕСНЫЕ НЕНЦЫ» ПРОЖИВАЮЩИХ В АРКТИКЕ

*Статья посвящена описанию защитно-адаптационных механизмов функционирования системы жизнеобеспечения подростков этнической группы «лесные ненцы», проживающих в условиях Арктики. Сравниваются подростки, вынужденные сменить естественные условия жизни (тундра) в целях получения образования, с подростками той же этнической группы, которые проживают в урбанизированном центре в семьях с родителями и обучаются в той же школе-интернате. Также рассматриваются защитно-адаптационные механизмы функционирования системы жизнеобеспечения личности суицидента на разных уровнях адаптации: физиологического, психофизиологического и психологического.*  
**Ключевые слова:** подростки коренного малочисленного населения Арктики, уровни адаптации, стресс, иммунная система, гормоны, психологическая защита, личность, суицидальное поведение, клинический случай.

**Актуальность.** В настоящее время накоплен разнообразный и уникальный материал о влиянии арктических условий на соматическое здоровье и психологическое состояние человека [1-5]. При всём многообразии научных данных, лишь небольшая доля исследований связана с изучением влияния социальных условий Арктики на психологические и физиологические аспекты адаптации. Особенно это актуально для представителей коренного малочисленного населения Севера, которые переселяются из тундры в более комфортные условия проживания (урбанизированные центры). Редко учитывается то, что, наряду с условиями, благоприятными для «европейского» человека, коренной житель тундры сталкивается в урбанизированной среде с изменением уклада жизни по отношению к естественным условиям существования (тундра). Это может вызывать неблагоприятные изменения, во-первых, затруднения социализации, иногда вплоть до невозможности достичь желаемого социального статуса и профессиональной реализации; во-вторых, высокая нагрузка на психическое состояние (психологический стресс); в-третьих, непривычный антигенный фон (чужеродные, белковые вещества) – высокая инфекционная вирусно-бактериальная и аллергенная нагрузка и пр.

Весь этот комплекс факторов, которыми характеризуются новые условия существования, можно рассматривать в качестве триггеров, в ответ на которые организм отвечает адаптационными реакциями. В свою очередь, варианты адаптационного напряжения могут быть со стороны физиологических и психологических реакций организма. Так уровень «Физиологической адаптации» – обеспечивает способность организма поддерживать свои параметры в пределах, необходи-

мых для нормальной жизнедеятельности при изменении внешних условий (гомеостатическое равновесие). Уровень «Психологической адаптации» – обеспечивает нормальную работу всех психических структур на воздействие внешних психологических факторов. Уровень «Социальной адаптации» – обеспечивает приспособление человека к сложившейся социальной среде.

На сегодняшний день остается неизменным система школ-интернатов, которая является отправной точкой миграционного процесса среди коренного населения Крайнего Севера (внутренняя миграция). Дети коренных малочисленных народов Крайнего Севера систематически проходят через ситуацию смены культурного контекста существования, тем самым попадая в стрессогенные условия развития. С нашей точки зрения, подобная ситуация имеет неоднозначные последствия, так как новый формат социально-экономических, социально-культурных условий может привести к нарушению процессов физиологической и психологической адаптации ребенка. Например, научными исследованиями показано, что у детей, находившихся в условиях стресса, изменяются различные показатели иммунной системы (секреция цитокинов, уровень воспалительного ответа и др.), и наоборот, воспалительные и соматические заболевания изменяют психологические состояния и функции головного мозга [6]. Кроме того, дезадаптивные процессы, которые затрагивают разные уровни системы жизнеобеспечения могут быть реализованы через суицид. В таком случае, можно предположить, что миграция детей коренного населения Арктики из естественных условий проживания в «урбанизированные центры» может являться вызовом – как столкновение с новой современной реальностью. Это в свою очередь,



Fisher T. A., Pushnikova S. V., Kolyvanova S. S., Osipjan I. Y., Pushnikova M. A

**PROTECTIVE AND ADAPTIVE MECHANISMS OF FUNCTIONING OF THE LIFE SUPPORT SYSTEM OF THE SUICIDAL PERSON IN THE GROUP OF OLDER TEENAGERS OF THE «FOREST NENETS» ETHNIC GROUP LIVING IN THE ARCTIC**

*The article is devoted to the description of protective and adaptive mechanisms of functioning of the life support system for teenagers of the «forest Nenets' ethnic group living in the Arctic. We compare teenagers who are forced to change their natural living conditions (tundra) in order to get an education with teenagers of the same ethnic group who live in an urbanized center in families with parents and study in the same boarding school. The article also considers the protective and adaptive mechanisms of functioning of the life support system of a suicidal person at different levels of adaptation: physiological, psychophysiological and psychological.*

**Keywords:** teenagers of the indigenous small population of the Arctic, adaptation levels, stress, immune system, hormones, psychological protection, personality, suicidal behavior, clinical case.

может сказываться на ухудшение здоровья детей, как в психологическом, так и соматическом плане. Вместе с тем есть мнение, что высокая тревожность и расстройства настроения могут опосредовать связь с суицидальными мыслями и поведением (Mars et al., 2014). Существуют данные, что во всем мире вторая по значимости причина смерти среди лиц в возрасте 15-29 лет – суицид. Так, в 2016 году во всем мире было зарегистрировано 793 000 случаев смерти от самоубийств, что составило 10,5 самоубийств на 100 000 человек [7].

Таким образом, анализируя адаптивные и дезадаптивные факторы функционирования системы жизнеобеспечения личности у старших подростков этнической группы «лесные ненцы», проживающих в условиях урбанизированного центра (переехавших из тундры) является актуальной научно-практической задачей. Рассмотрение такой репрезентативной группы подростков является уникальной возможностью, так как исследуемые схожи по этническому признаку, культурным особенностям, социальным условиям проживания (школа-интернат), изолированности урбанизированного центра от крупных городов и пр.

**Цель:**

- 1) оценить уровень адаптационного напряжения (стресс) у старших подростков этнической группы «лесные ненцы», проживающих в условиях интерната (переехавших из тундры) и подростков, проживающих в семьях со своими родителями;
- 2) при рассмотрении клинического случая изучить защитно-адаптационные механизмы функционирования системы жизнеобеспечения личности суицидента.

**Материалы и методы.** Исследование проведено в 2014-2015 году в одной из школы-интерната на территории ЯНАО. Изучались подростки 15-16 лет, вынужденные сменить естественные условия жизни (в тундре с родителями) на урбанизированные (школа-интернат) в целях получения образования (1 группа, n = 18). Группу сравнения составили подростки той же этнической группы, которые проживают в урбанизированном центре в семьях с родителями и обучаются в той же школе-интернате (2 группа, n = 13). Во всех

группах проведены психологические и лабораторно-инструментальные исследования, которые проведены в три этапа: 1 этап – за 30 минут до начала основного исследования был проведен тест Люшера [8], как индикатор психоэмоционального и стрессового состояния; 2 этап – измерение функциональных показателей (рост, вес, АД, ЧСС) для оценки определения физиологических параметров соматического статуса. Рассчитан вегетативный индекс Кердо (ВИК) [9] и получены некоторые показатели иммунной и эндокринной системы, которые оценивались методом ИФА. Психологический тест Динера был проведен для диагностики стресса на личностном уровне [10]. 3 этап – оценка динамики стрессового состояния, как важный момент того, что проведенное обследование детей является ситуацией умеренного стресса (тест Люшера).

Описание проведенных методик.

1. Метод Люшера отражает как сознательный, так и частично неосознаваемый уровни отношений человека и является объективным показателем с точно измеряемой частотой, абсолютно одинаков для всех культур и образовательного уровня, пола и возраста, расы.

Таблица 1

**Интерпретация интегральных показателей по тесту Люшера (ус. баллы)**

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Гетерономность-автономность (Г)          | Значения от 0 до +9.8 субъект гетерономен, пассивен, склонен к зависимому положению от окружающих, спонтанному поведению, сензитивен.<br>От 0 до -9.8 субъект автономен, независим, активен, инициативен, самостоятелен, склонен к доминированию, стремиться к самоутверждению и достижению успеха. |
| 2. Концентричность – экцентричность (К)     | Значения от 0 до +9.8 субъект концентричен, сосредоточен на собственных проблемах.<br>От 0 до -9.8 субъект экцентричен, интересуется окружением как объектом воздействия или источником получения помощи.                                                                                           |
| 3. Баланс личностных свойств (ЛБ)           | Значения от 0 до +9.8 личность противоречивая, неустойчивая.<br>От 0 до -9.8 личностные качества сбалансированы, образуют целостный комплекс.                                                                                                                                                       |
| 4. Баланс вегетативной нервной системы (ВБ) | Значения от 0 до +9.8 преобладание тонуса симпатической НС кatabолических обменных процессов. От 0 до -9.8 преобладание тонуса парасимпатической НС.                                                                                                                                                |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5. Работоспособность (РБ)            | Значения от 9,1 до 20,9 при высоких значениях работоспособность повышена.                                                                                                                                                 |
| 6. Наличие стрессового состояния (С) | Значения от 0 до 41,9 при высоких значениях субъект находится в стрессовом состоянии.                                                                                                                                     |
| 7. Суммарное отклонение (СО)         | Характеризует устойчивость эмоционального фона, который показывает общее неспецифическое психическое состояние, позволяя прогнозировать эффективность и успешность деятельности.                                          |
| 8. Вегетативный коэффициент (ВК)     | Характеризует энергетический баланс психической деятельности организма, установку на деятельность и физиологически соответствует симпатическому или парасимпатическому преобладанию отделов вегетативной нервной системы; |

2. «Шкала удовлетворенности жизнью» Э. Динера и др. (в адаптации Д. А. Леонтьева, Е. Н. Осина) является индикатором субъективного благополучия/неблагополучия. Тест содержит серию вопросов, по сумме которых складывается шкала удовлетворенности: 1) в основном моя жизнь близка к идеалу; 2) обстоятельства моей жизни исключительно благоприятны; 3) я полностью удовлетворен моей жизнью; 4) у меня есть в жизни то, что мне по-настоящему нужно; 5) если бы мне пришлось жить еще раз, я бы оставил все как есть. Минимальный возможный балл по шкале – 7, максимальный – 35 баллов.

3. ВИК рассчитывался по формуле:

$$\text{ВИК} = (1 - \text{АДД}/\text{ЧСС}) \times 100,$$

где АДД – артериальное диастолическое давление, ЧСС – частота сердечных сокращений. Значение ВИК, равное 0, расценивается как вегетативное равновесие, а от -15,0 до 15,0 – уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний ВНС. Значение ВИК от 16,0 до 30,0 свидетельствует о симпатикотонии, а  $\geq 31,0$  – о выраженной симпатикотонии, что характеризует активацию симпатического отдела ВНС и катаболическую направленность обменных процессов. Значение ВИК от -16,0 до -30,0 свидетельствует о парасимпатикотонии, а  $\leq -30,0$  – о выраженной парасимпатикотонии, т. е. наблюдается нарушение равновесия обменных процессов по анаболическому варианту метаболизма.

4. Функциональная активность иммунной определялась с помощью универсального фотометра Anthos Reader Zenyth 200 rt (Великобритания). Забор крови проводился утром, до учебных занятий, Реагентами АЛЬКОР-Био (Россия), определялся ИЛ – 4, ИНФ- $\gamma$ , уровень серотонина, кортизола и нейропептида. Кортизол. Для гормона серотонин и нейропептид – реагент фирмы IBL-интернешинел (Германия, Гамбург).

Обработка данных проводилась методами математической статистики в программе IBM SPSS 23 (U-критерий Манна Уитни) и качественными методами.

Несмотря на ограниченное время обследования детей школы-интерната, нами был проведен дополнительный опрос методом случайной выборки направленный на изучение защитно-адаптационных механизмов подростков по тестам: методика «Поведение в стрессовых ситуациях» [11], рисуночный тест «Моя семья» [12], тест К. Куна и Т. Макпартленд «Кто Я» [13]. Особое внимание хотелось обратить на тест ММРП – версия Мини-мульти [14] использован нами для оценки суицидального риска. Оценка соматического здоровья определялась по медицинской карте ребенка (форма № 026/у).

Изучение защитно-адаптационных механизмов суицидента приводилось при ретроспективном рассмотрении клинического случая суицида. Через три года после обследования в 2018 году был зарегистрирован случай суицида. Один из испытуемых (1 группа), который участвовал в дополнительном обследовании. После окончания 9 класса поступил в среднее специальное образовательное учреждение и во время обучения им был совершен суицид через повешенье.

Результаты. Разделив подростков одной этнической группы по условиям проживания установлено, что дети, проживающие в интернате, находятся на попечении воспитателей и педагогов около 8 лет (табл. 2). Почти у каждого ребенка имеются по несколько братьев и сестер, которые, также проживают и обучаются в школе-интернате. По существующей традиции старшие дети заботятся о своих младших родных, заменяя старших родственников.

Таблица 2

| Показатели                  | Социометрические данные    |                           |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
|                             | 1 группа<br>дети из тундры | 2 группа<br>дети из семей |
| Годы проживания в интернате | 8,06 $\pm$ 0,38            | 0                         |
| Число братьев и сестер      | 3,92 $\pm$ 0,49            | 2,5 $\pm$ 0,52            |
| Состав семьи                | 6,33 $\pm$ 0,54            | 4,4 $\pm$ 0,71*           |

Примечание: \* – достоверность различий (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ).

До начала обследования у подростков обеих групп по тесту Люшера наблюдалось: «Автономность» – независимость, инициативность, желание достичь успеха; «Концентричность» – сосредоточенность на собственных значениях; «Баланс вегетативной нервной системы» приближался к вегетативному равновесию; «Суммарное отклонение» находилось на среднем уровне непродуктивной нервно-психической напряженности. Наблюдались и отличительные особенности. Так, показатель «Баланс личностных свойств» у подростков 1 группы свидетельствовал о склонности к противоречию и неустойчивости, а у подростков 2 группы – более высокая сбалансированность личных качеств (табл. 3).

После проведенного исследования (2 этап), которое, по нашему мнению, считается ситуацией умеренного стресса, у подростков 1 группы возрастает характеристика по интегральным показателям «Автономность», незначительно снижается «Концентричность», личностные качества становятся

более сбалансированы, а наличие стрессового состояния по отношению к сверстникам 2 группы увеличивается незначительно. При этом отмечается преобладание тонуса парасимпатической НС и повышенный уровень непродуктивной нервно-психической напряженности. Особое внимание заслуживают подростки 2 группы, у них наблюдаются значимые изменения: нарастает склонность к зависимому положению от окружающих, спонтанность поведения, личностная противоречивость и неустойчивость, изменяется наличие стрессового состояния с преобладанием тонуса симпатической НС катаболических обменных процессов и выраженной непродуктивной нервно-психической напряженностью. Следовательно, согласно интерпретации теста Люшера, подростки, проживающие с родителями, отреагировали состоянием повышенного напряжения на ситуацию обследования.

Таблица 3

**Интегральные показатели по тесту Люшера**

| Показатель                          | До исследования (1 замер) |              | После исследования (2 замер) |              |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------|------------------------------|--------------|
|                                     | 1 группа                  | 2 группа     | 1 группа                     | 2 группа     |
| Гетерономность-автономность         | -0,53 ± 0,41              | -0,63 ± 0,81 | -1,33 ± 0,02                 | 2,54 ± 0,21* |
| Концентричность-эксцентричность     | 1,73 ± 0,17               | 0,63 ± 0,07* | 1,33 ± 0,1                   | -1,27 ± 0,1  |
| Баланс личностных свойств           | 0,8 ± 1,24                | -0,45 ± 0,05 | -0,8 ± 0,07                  | 1,81 ± 0,15* |
| Наличие стрессового состояния       | 4,0 ± 0,44                | 4,59 ± 0,41  | 8,96 ± 0,75                  | 13,36 ± 1,33 |
| Баланс вегетативной нервной системы | -0,33 ± 0,34              | -0,45 ± 0,39 | -1,0 ± 0,1                   | 1,45 ± 0,14* |
| Суммарное отклонение                | 20,4 ± 2,65               | 19,72 ± 2,11 | 30,01 ± 2,96                 | 32,0 ± 3,22  |

Примечание: \* – достоверность различий (\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$ ).

Оценивая роль симпатической и парасимпатической систем ВНС, у детей 1-й и 2 группы наблюдаются положительные значения ВИК (рис. 1). Полученные данные свидетельствует о симпатикотонии – преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы над парасимпатическим. При этом наблюдается достаточно высокие значения ВИК для этой возрастной категории, что может свидетельствовать о снижении функциональных резервов детского организма в обеих группах. Известно, что преобладание тонуса симпатической системы над тонусом парасимпатической играет существенную роль в обеспечении биоэнергетических процессов в организме [15]. При этом, важно учитывать в какой сезон проводилось обследование, так как каждый сезон имеет свой период климатических и температурных особенностей, когда увеличивается энергетическая стоимость деятельности функциональных систем и организма в целом. Наше обследование проходило в декабре, а это значит, что световой день не превышал 3-4 часов.

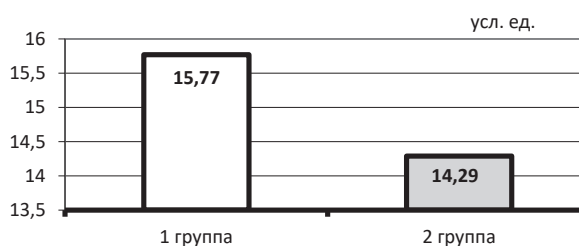


Рис. 1. Уровень вегетативного баланса (ВИК)

Что касается психологического аспекта адаптации на личностном уровне, то подростки – как проживающие в интернате, так и проживающие в своих семьях – довольны своей жизнью. Но, несмотря на то, что баллы по шкале удовлетворенности у обеих групп находятся в пределах 26-30, что определяется как высокий показатель удовлетворенности жизни, обнаружены достоверные различия между ними. У проживающих в школе-интернате детей представление о благополучной жизни более высокое в сравнении со своими сверстниками, проживающими в семьях (рис. 2).



Примечание: – достоверность различий (\* –  $p < 0,05$ ).

Рис. 2. Шкала удовлетворенности

При сравнительном анализе показателей цитокинов и нейроэндокринных медиаторов не имеют достоверно значимых отличий между группами (табл. 4).

Таблица 4

**Сравнительная характеристика показателей цитокинов и нейроэндокринных медиаторов**

| Показатели  | Дети из тундры  | Дети из Харампура | Референтные значения |
|-------------|-----------------|-------------------|----------------------|
| Серотонин   | 218,13 ± 32,48  | 190,9 ± 18,24     | 40-400 нг/мл         |
| Кортизол    | 727,09 ± 173,98 | 1062,69 ± 180,76  | 150-660 нмоль/л      |
| Нейропептид | 0,16 ± 0,02     | 0,13 ± 0,03       | нг/мл                |
| ИЛ-4        | 0,21 ± 0,08     | 0,36 ± 0,82       | 0-4 пг/мл            |
| ИНФγ        | 0,91 ± 0,09     | 2,81 ± 1,51       | 0-15 пг/мл           |

При этом обращает на себя внимание уровень кортизола, который превышает референтные значения в обеих группах. Тенденция к увеличению концентрации кортизола в сыворотке крови отмечается у подростков из семей, что свидетельствует о повышенном уровне стресс-реакции. Известно, что повышенный уровень кортизола обычно расценивают как индикатор наличия стресса.

При этом установлены корреляционные связи: уровень ИЛ-4 коррелирует с показателем «Суммарное отклонение» ( $r = 0,431$ ;  $p = 0,028$ ) (тест Люшера), шкалами «Истерия» ( $r = -0,431$ ;  $p = 0,018$ ) и «Психопатия» ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,026$ ) (тест ММРП). Уровень нейропептида коррелирует с показателями «Концентричность» ( $r = 0,467$ ;  $p = 0,014$ ) и «Баланс вегетативной нервной системы» ( $r = 0,410$ ;  $p = 0,034$ ) (тест Люшера). Установленные корреляционные взаимосвязи показывают некоторую сопряженность физиологических параметров иммунной и нейроэндокринной системы с психофизиологическими показателями (тест Люшера) и психологическими защитами (тест ММРП).

Таким образом, полученные данные дают основание считать, что подростки, живущие в школе-интернате менее подвержены стрессу, чем подростки, живущие в семьях. Это противоречит распространенному мнению о повышенном психоэмоциональном напряжении и увеличении стрессовой нагрузки на детей из естественных условий существования (тундра) в условиях школ-интернатов. Возможно, существуют какие-то дополнительные факторы стресса, неучтенные нами, которые, скорее всего, связаны с возрастными задачами сепарации и личностного становления. В таком случае, такая стрессоустойчивость подросткам, длительно проживающим в школе-интернате должна давать определенные перспективы в плане личностного и профессионального развития после её окончания. Но из наблюдений педагогов школ-интернатов, дети, поступающие в средние специальные образовательные учреждения, испытывают определенные трудности в социализации на новом месте проживания.

В связи с этим рассматривается клинический случай завершённого суицида у одного из исследуемых подростков через 3 года после обследования.

При определении физиологических параметров соматического статуса (физиологический и психофизиологический уровень адаптации) было установлено, что в рамках медицинского осмотра ребенок в 2014-2015 годах был здоров. При этом со стороны эндокринной системы уровень серотонина не выходил за пределы референтных значений, а вот уровень кортизола превышал допустимые значения в течение 2 лет в 2014 (900 нмоль/л) и 2015 (977,47 нмоль/л). Со стороны иммунной системы уровень ИЛ-4 в 2014 года (0,2 пг/мл) и в 2015 (0,7 пг/мл) году не превышал уровень референтных значений (0-4 пг/мл). Маркер клеточного звена иммунной системы ИНФ- $\gamma$ , который является важнейшим противовоспалительным цитокином и активирует моноциты, макрофаги, дифференцировку их предшественников [16], также не выходил за рамки общепринятой нормы (0-15 пг/мл).

По интегральным показателям теста Люшера, подросток был независимым, активным, инициативным, самостоятельным, стремящимся к самоутверждению и достижению успеха. При этом личностные качества его были сбалансированы, «Суммарное отклонение» находилось в пределах среднего уровня нервно-пси-

хического напряжения. Показатель «Вегетативный коэффициент» соответствовал оптимальной мобилизации физических и психических ресурсов с установкой на активное действие, а «Баланс вегетативной НС» свидетельствовал о преобладании тонуса парасимпатической НС в 2014 году, а в 2015 году этот показатель свидетельствует уже о нарастании тонуса симпатической НС и катаболических обменных процессов.

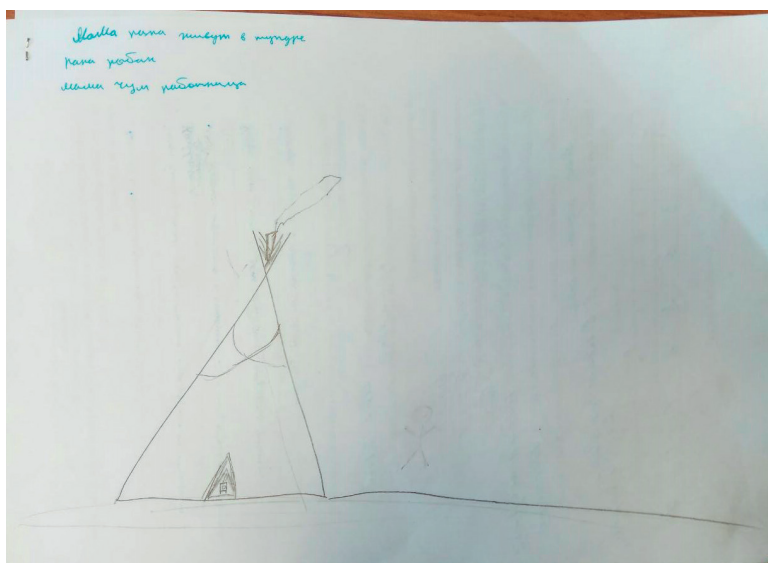
При рассмотрении психологического уровня адаптации, который представлен психологическими защитами, копингами и личностными ресурсами установлено, что по контрольным шкалам теста Мини-мульти наблюдается повышение по шкале F (65), что определяется, как реакция испытуемого по типу «призыв о помощи». Существенно повышены шкалы 6 (78) и 8 (68). Скорее всего, это свидетельствует о склонности испытуемого к фиксации на странных болезненных идеях, носящих сверхценный характер. Такой вид психологических защит можно отнести к вторичным защитами, где компенсаторные механизмы для защиты от тревоги, возникающей из-за чувства незащищенности.

Копинговые стратегии по тесту Amirkhan отмечаются на среднем уровне развития проблемно-ориентированных и социально-ориентированных копингов, а также определяется низкий уровень эмоциональных копингов, к которым относится избегание. Это означает, что данный тип стратегий в формате отвлечения недостаточно развит у испытуемого.

Особое внимание заслуживает рассмотрение личностных ресурсов, так как они выступают системообразующей составляющей формирования личности. У испытуемого наблюдается высокий уровень удовлетворенностью жизнью (по тесту Динера), но при этом по тесту «Кто Я» он дает необычное самоопределение, используя для этого неодушевленные образы «камня и дерева». Появление неживых предметов может быть сигналом диссоциации, эмоциональных нарушений, тенденций самоотчуждения. Но в данном случае важно учитывать и то, что народы Крайнего Севера до сих пор считают себя неотъемлемой частью природы. Другие же роли указывают его включенность в семейные отношения: «Папин сын», «Мамин сын», «Любимый брат», что может означать поддержку семейной системы. Национальное и гендерное самоопределение: «Мальчик», «Ненец». В описании себя использует такие определения как: «Сильный», «Резкий», «Юморной», «Отзывчивый» – отражают позитивные личностные ресурсы. Настораживают такие образные сравнения как: «Я не алкоголик», «Я не курильщик» – заданные через отрицание, что указывает на страхи испытуемого быть таким в реальности. Но самое яркое самоопределение проявляется под конец теста и указывает на то, что испытуемый чувствует и осознает свое психическое неблагополучие: «Я псих».

Проективный рисуночный тест «Моя семья» можно рассматривать как индикатор не только психологиче-





Примечание: надпись на рисунке: «Мама папа живут в тундре, папа рыбак, мама чум работница».

Рис. 3. Рисунок «Моя семья»

ского уровня, но и социального уровня адаптации. Тест отражает не только сознательные установки человека, но и бессознательные импульсы и переживания. На рисунке испытуемый сначала изобразил себя уменьшительно ко всему формату рисунка и чуму, где находятся родители и без половой роли идентификации, а потом стер. При этом он отделил себя от семьи, которая находится в чуме, из которого идет дым, свидетельствующий о тепле и уюте. Можно предположить, что на фоне субъективной удовлетворенности жизнью происходит исключение самого себя из жизненного процесса. Как бы выставляется установка на выход из жизни, что могло свидетельствовать о нарастающем внутриличностном конфликте.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о том, что у подростков вынужденных сменить естественные условия жизни (тундра) с целью получения образования и у подростков, проживающих в урбанизированном центре в семьях с родителями, наблюдается высокий уровень удовлетворенности жизни. А значит, такая личность обладает гибкими механизмами саморегуляции и самоорганизации и способна не только адаптировать себя к изменяющимся обстоятельствам, но и к изменяющимся обстоятельствам [17]. Это в свою очередь, помогает справиться со стрессовой ситуацией. Но в нашем случае, подростки, которые проживают в урбанизированном центре в семьях с родителями, отреагировали на ситуацию умеренного стресса состоянием повышенного напряжения по отношению к подросткам проживающие в школе-интернате. Следовательно, для выявления признаков суицидальной готовности в группе старших подростков необходимо использовать не только общепринятые психологические тесты, но при этом проводить исследование контроля уровня кортизола.

При этом обращает на себя внимание, что у подростков обеих групп наблюдается преобладание тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы над парасимпатическим (симпатикотония).

Рассмотрение представленного клинического случая на первый взгляд ничего особенного из прожитой жизни суицидента не выявляет. Наоборот здоровый и успешный, крепкая семья, поступление в среднее специальное образовательное учреждение, планы на будущее и т. д. Но видно сама ситуация длительного проживания в школе-интернате создает некоторые предпосылки для развития суицидального поведения. В таком случае, можно предположить, что многолетняя практика школ-интернатов для детей коренных малочисленных народов с одной стороны, создают комфортные и без-

опасные условия для взросления детей, переехавших из тундры для обучения. Стабильные условия существования, минимизация стрессов повседневной жизни выделяют детей, проживающих в школе-интернате, от детей, живущих в семьях. С другой стороны, именно комфортными и безопасными условиями создается среда для продления периода детства (инфантилизация), низкая мотивация достижений, отсутствие стремления к саморазвитию, нежелание брать ответственность за собственную жизнь. Возможно, что проходя через «внутреннюю» семейную системную психотерапию, через более близкую систему межпоколенных отношений, формируются «взрослое» психологическое пространство, а это, в свою очередь, определяет становление суверенности личности, так как без этого развитие личности немислимо.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Солонин Ю. Г., Бойко Е. Р. Медико-физиологические проблемы в Арктике // Известия Коми научного центра УрО РАН. 2017; 4 (32): 33-40.
2. Мартынова А. А., Михайлов Р. Е., Пряничников С. В. Вариабельность сердечного ритма и гемодинамика жителей высоких широт Евро-Арктического региона // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2018; 15 (2): 197-204.
3. Талалаева Г. В., Фишер Т. А., Пожилов Е. О. Безопасность жизнедеятельности в условиях промышленной Арктики / Под общей редакцией Г. В. Талалаева. Иваново, 2017.
4. Калаков Н. И., Скотникова А. В., Забегалина С. В. Особенности адаптации личности и физической подготовки в условиях Арктики // Спортивный психолог. 2012; 3 (27):77-79.
5. Юрьева А. С., Корнеева Я. А. Механизмы психологической адаптации работников нефтегазодобывающих компаний различных профессиональных групп при вахтовой организации

- труда в условиях Арктики // Психология и современный мир Сборник статей: Материалы Всероссийской научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых, 2018. С. 236-241.
6. Ma D., Serbin L., Stack D. Children's anxiety symptoms and salivary immunoglobulin A: A mutual regulatory system? // *Dev Psychobiol.* 2018; 60 (2): 202-215.
  7. WHO. World Health Organization (2016) Suicide. [сайт] URL: [http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/suicideprevent/en/).
  8. Шевандрин Н. И. Основы психологической диагностики: Учеб. для студ. высш. учеб. заведений: Часть 1. М.: Гуманит. изд. Центр ВЛАДОС, 2003. 288 с.
  9. Kerdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage // *Acta neurovegetativa.* 1966; 29 (2): 250-268.
  10. Осин Е. Н., Леонтьев Д. А. Апробация русскоязычных версий двух шкал экспресс-оценки субъективного благополучия. Материалы III Всероссийского социологического конгресса. М.: Институт социологии РАН, Российское общество социологов, 2008. ISBN 978-6-89697-157-3.
  11. Amirkhan J. H. Factor analytically drive measure of cooing: the strategy indicator // *J. of Personality and Social Psychology.* 1990; 59: 1066-1074.
  12. Венгер А. Л. Психологические рисуночные тесты: Иллюстрированное руководство. М.: Изд-во ВЛАДОС-ПРЕСС, 2003. 160 с.
  13. Румянцева Т. В. Тест Куна. Тест «Кто Я?» (М. Кун, Т. Макпартленд; модификация Т. В. Румянцевой). Психологическое консультирование: диагностика отношений в паре. СПб., 2006. 82-103.
  14. Березин Ф. Б., Мирошников Р. В. Методика многостороннего исследования личности. М.: Изд-во «Голос», 1993. 123 с.
  15. Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Голубева В. Л. Заболевания вегетативной нервной системы. Под ред. А. М. Вейна. М.: Медицина, 1991. 624 с.
  16. Torbati E., Ghassab R. K., Davachi N. D. Recombinant HCV core protein and the secretion of associated cytokines (IL-6, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$ ) in immunized mice // *Pak J Biol Sci.* 2013; 16 (24): 2041-5.
  17. Асмолов А. Г. Психология личности: учебник. М.: изд-во МГУ, 1990. 367 с.

---

#### Контактная информация

Пушникова Светлана Вигеновна, тел.: +7-912-994-09-02, e-mail: pushas2008@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Фишер Татьяна Александровна, к. б. н., старший научный сотрудник ТюмНЦ СО РАН, г. Тюмень.

Пушникова Светлана Вигеновна, к. м. н., доцент кафедры ТПСД ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; доцент кафедры ОРП и СЭ ФГКОУ ДПО ТИПК МВД России, г. Тюмень. Кольванова Светлана Сергеевна, младший научный сотрудник ТюмНЦ СО РАН, г. Тюмень.

Осипян Ирина Юрьевна, заместитель директора – начальник управления по учебной работе филиала ФГБОУ ВО «Уральский государственный университет путей сообщения», г. Тюмень.

Пушникова Мария Александровна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Храмова Е. Б., Шайтарова А. В., Заморев И. А., Хорошева Е. Ю., Захарова Г. Я., Горохова Н. Е.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА РАХИТОПОДОБНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЕ ОПИСАНИЯ

*Рахит и наследственные формы рахитоподобных заболеваний были и остаются актуальными проблемами педиатрии ввиду высокой распространенности рахита среди детей раннего возраста и трудностей дифференциальной диагностики отдельных форм рахитоподобных заболеваний, прогрессирующее течение которых нередко приводит к инвалидизации пациентов. В статье представлены описания клинических проявлений и дифференциальной диагностики рахита и наследственных рахитоподобных заболеваний у детей, обследованных в детском отделении № 1 ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» г. Тюмени.*

*Клиническая картина наследственных рахитоподобных заболеваний схожа с проявлениями витамин D-дефицитного рахита. Особого внимания заслуживают дети с прогрессирующей тяжестью заболевания как в отсутствии терапии и профилактики, так и при неэффективности лечения препаратами витамина D.*

**Ключевые слова:** дети, рахит, рахитоподобные заболевания.

**Актуальность.** Метаболические заболевания костей у детей остаются до настоящего времени актуальной проблемой педиатрии ввиду высокой частоты встречаемости рахита у детей раннего возраста, с одной стороны, и трудностями дифференциальной диагностики наследственных рахитоподобных заболеваний – с другой [3, 4].

Рахит как патологическое состояние известен с глубокой древности. Упоминания о заболевании встречаются у Сорана Эфесского (I-II в. н. э) и Галена (II-III в. н. э.). Обращают внимание многочисленные изображения детей с явными симптомами рахита на полотнах художников XVII-XIX вв: выпуклый лоб, уплощенный затылок, распластаный живот, костные деформации – в те времена рахит, вероятно, был широко распространен в детской популяции. В настоящее время частота рахита среди детей первых двух лет жизни, определяемая по наличию костных проявлений заболевания, достигает 35% [2].

В основе нарушения дифференцировки хондроцитов, минерализации остеоида, задержки физического и нервно-психического развития, поражения сердечно-сосудистой системы, повышенного риска аутоиммунных, онкологических и инфекционных заболеваний у детей с рахитом и наследственными рахитоподобными заболеваниями лежит недостаточность витамина D и/или солей кальция и фосфора. Помимо патологии фосфорно-кальциевого обмена, для рахита характерны нарушения обмена белков и микроэлементов (магния, меди, железа и др.), поливитаминовая недостаточность, активизация перекисного окисления липидов [1].

Исследования последних десятилетий, проведенные в различных странах, демонстрируют глобальный характер проблемы гиповитаминоза D, а также признают приоритет коррекции недостаточной обеспеченности витамином D у детей, подростков и взрослых как резерв профилактики так называемых болезней

цивилизации и увеличения продолжительности жизни населения в целом [5-8]. Вместе с тем, профилактика недостаточности витамина D при наследственных рахитоподобных заболеваниях не оказывает ожидаемого эффекта, а дифференциальная диагностика самих заболеваний вызывает определенные трудности у врачей различных специальностей.

Приводим описания клинических случаев рахитоподобных заболеваний у детей, госпитализированных в детское отделение № 1 ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» г. Тюмени (главный врач Ярцев С. Е.). Законные представители детей выразили свое согласие на публикацию материалов.

Описание случаев.

**Пациент 1.** Девочка от 2 беременности протекала на фоне хронической никотиновой интоксикации, ре-зус-конфликта, роды 2-е, срочные, в ягодичном предлежании. Вес при рождении 2770 грамм; рост 55 см. На первом году жизни развивалась по возрасту, зубы прорезались в 4 мес., ходить начала в 10 мес. Данных о применении препаратов витамина D не получено. Снижение темпов роста со второго полугодия жизни. С возраста 1 г. 8 мес. мама отмечала деформацию нижних конечностей. В 2 г. 6 мес. девочка перестала ходить без поддержки (данные анамнеза собраны со слов мамы). За медицинской помощью не обращались.

Впервые госпитализирована в соматическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» в 2 г. 11 мес. При поступлении: рост 72 см (sds роста -5,3); вес 9,8 кг; ИМТ 17,6 кг/м<sup>2</sup> (sds ИМТ +1,2). Деформация грудной клетки: колоколообразная форма с расширенной нижней апертурой, Гаррисонова борозда. Варусная деформация голеней. Диффузная мышечная гипотония, в т.ч. мышц передней брюшной стенки, «лягушачий живот». Не ходит, плохо сидит без поддержки. Результаты обследования, имеющие непосредственное отношение к диагностике заболевания, приведены ниже.

Khramova E. B., Shaitarova A. V., Zamorev I. A., Khorosheva E. Y., Zakharova G. Ya., Gorokhova N. E.

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF RICKETS-LIKE DISEASES IN CHILDREN. CLINICAL CASES

*Rickets and rickets-like diseases have been and remain relevant issues in pediatrics due to a high prevalence of rickets in young children, and difficulties in the differential diagnosis of rickets-like diseases. Their progression in children can often result in a disability. The article describes the clinical symptoms and differential diagnosis algorithm for rickets and rickets-like diseases in patients examined in Pediatrics Department No. 1 of Tyumen Regional Clinical Hospital No. 1.*

*The symptoms of rickets-like diseases and manifestations of vitamin D-deficient rickets may be similar. Children with advanced symptoms of the disease and failure of vitamin D therapy response require special monitoring.*

**Keywords:** children, rickets, rickets-like diseases.

| Аналит, единицы измерения                                                     | Показатель у пациентки | Референсный интервал |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
| кальций общий, ммоль/л                                                        | 2,0                    | 2,2-2,7              |
| кальций ионизированный, ммоль/л                                               | 0,94                   | 0,98-1,13            |
| фосфор неорганический, ммоль/л                                                | 0,74                   | 0,87-1,45            |
| щелочная фосфатаза, ед/л                                                      | 3261,0                 | 64,0-645,0           |
| витамин D, нмоль/л                                                            | 19,0                   | 75,0-100,0           |
| паратиреоидный гормон, пг/мл                                                  | 748                    | 11-67                |
| тубулярная реабсорбция фосфатов, %                                            | 91                     | 85-95                |
| экскреция кальция в суточной моче, мг/кг/сут                                  | 0,07                   |                      |
| скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 292                    | 127 ± 89             |

На рентгенограммах верхних и нижних конечностей, кистей и дистальных отделов стоп определяется повышение прозрачности костей с резким истончением кортикального слоя трубчатых костей, саблевидная деформация голеней, варусная деформация бедренных костей, множественные консолидированные и неконсолидированные переломы диафизов.

На основании проведенного обследования основным заболеванием следует считать витамин D-дефицитный рахит, кальципенический вариант, тяжелой степени, подострое течение, период разгара. Учитывая степень тяжести и активность патологического процесса, в терапии рекомендованы активные метаболиты витамина D, препараты кальция. Динамическое наблюдение.

**Пациент 2.** Из анамнеза: девочка родилась в неблизкородственном браке от 5 беременности, протекавшей на фоне артериальной гипертензии, ожирения у матери. Роды 3 в сроке 40 недель, вес при рождении 4071 г, рост 53 см. С первого месяца жизни рекомендован холекальциферол в дозе 800 МЕ в сутки (по данным медицинской документации).

Старший брат пациентки имел не уточненное заболевание костной системы, дифференциальная диагностика не проведена ввиду гибели ребенка в возрасте 1 г. 8 мес. от респираторной инфекции.

На первом году жизни развитие пациентки соответствовало возрасту, первые зубы прорезались в 6 месяцев, сидит без поддержки с 6 мес., ходит с 11 мес.

Впервые деформация нижних конечностей отмечена в возрасте 12 месяцев. В 18 месяцев появилась «утиная» походка. В 2 года 5 месяцев перестала ходить, самостоятельно не может присесть.

Впервые госпитализирована в соматическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» в возрасте 3 года 10 мес.: рост 80 см (sds роста -4,2), вес 10,5 кг, индекс массы тела (ИМТ) 16,4 кг/м<sup>2</sup> (sds ИМТ +0,5). Положение вынужденное, не ходит. Кожные покровы бледные, умеренной влажные, высыпаний нет. Признаки остеоидной гиперплазии: увеличение теменных и лобных бугров, «рахитические браслеты». Деформация грудной клетки: колоколообразная форма, с расширенной нижней апертурой, Гаррисонова борозда. Варусная деформация голеней. Диффузная мышечная гипотония, «лягушачий живот». Результаты обследования, имеющие непосредственное отношение к диагностике заболевания, приведены ниже.

| Аналит, единицы измерения                                                     | Показатель у пациентки | Референсный интервал |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
| кальций общий, ммоль/л                                                        | 1,94                   | 2,2-2,7              |
| кальций ионизированный, ммоль/л                                               | 0,84                   | 0,98-1,13            |
| фосфор неорганический, ммоль/л                                                | 0,74                   | 0,87-1,45            |
| щелочная фосфатаза, ед/л                                                      | 1188,0                 | 64,0-645,0           |
| витамин D, нмоль/л                                                            | 111,1                  | 75,0-100,0           |
| паратиреоидный гормон, пг/мл                                                  | 839                    | 11-67                |
| тубулярная реабсорбция фосфатов, %                                            | 96                     | 85-95                |
| экскреция кальция в утренней порции мочи, мМоль/л                             | 2,0                    | 1,40-7,50            |
| скорость клубочковой фильтрации по формуле Шварца, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> | 188                    | 127 ± 89             |

Рентгенография тазобедренных, коленных и голеностопных суставов в прямой проекции: метафизы трубчатых костей свободно заканчиваются по направлению к эпифизам в виде неровной бахромы, визуализируется широкое эпиметафизарное просветление. Дистальные метафизы бедренных костей, дистальные и проксимальные метафизы большеберцовых и малоберцовых костей увеличены в диаметре, имеют форму блюда. Структура губчатой кости неоднородная в виде кистовидных просветлений. Тень коркового вещества имеет продольную сло-



стость по внутренней поверхности большеберцовых костей, внутренней и наружных отделах бедренных костей. Визуализируется дугообразное искривление проксимальных метафизов и диафизов бедер (соха varasporia).

Верифицирован диагноз: витамин D-зависимый рахит. В терапии рекомендован активный метаболит витамина D в дозе 2 мкг в сут в сочетании с препаратами кальция 1 г в сут.

Повторная госпитализация в отделение для оценки эффективности терапии в 4 г. 4 мес., через 6 мес. терапии. При поступлении жалобы на деформацию костного скелета. Девочка на осмотре ходит, разговаривает. Рост 85 см (sds роста -3,4); вес 11,5 кг; ИМТ 15,27 кг/м<sup>2</sup> (sds ИМТ +0,1). Признаки остеонной гиперплазии сохраняются. Деформация грудной клетки. Варусная деформация голени. «Рахитические браслеты», «лягушачий живот». Лабораторные показатели в динамике: нормализация уровней кальция (общего и ионизированного), фосфора, щелочной фосфатазы, паратиреоидного гормона. Остается повышенным уровень витамина D 117,8 нмоль/л (75,0-100,0).

В возрасте 4 лет 8 месяцев пациента обследована в отделении наследственных эндокринопатий (заведующий отделением профессор Тюльпаков А. Н.) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (г. Москва), выполнено высокопроизводительное секвенирование, в гене CYP27B1 (NM\_000785) выявлен гомозиготный вариант с.403C > T: p.Q135X; патогенный. Таким образом, уточнен тип наследственного рахитоподобного заболевания: витамин D-зависимый рахит I A типа.

**Пациент 3.** Девочка госпитализирована в соматическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» в возрасте 3 года 7 мес. с жалобами на тотальную алопецию (с возраста 2 мес. жизни), искривление нижних конечностей (прогрессирующее в течение 6 мес.), множественные дефекты эмали зубов (прогрессирующие с 12 мес.), множественный кариес. Первое обращение к специалистам в возрасте 2 мес., когда мама отметила тотальное выпадение волос. По данным медицинской документации при обследовании исключены грибковые поражения кожи, при нормативных показателях фосфора и кальция крови определен повышенный уровень щелочной фосфатазы. В возрасте 12 мес. впервые отмечены дефекты эмали зубов.

В возрасте 1 г. 11 мес. обследована в ГБУ СО Уральский НИИ дерматологии и иммунопатологии, верифицирован диагноз: многоочаговая гнездная алопеция с поражением краевой каймы, субтотальная форма, стадия прогрессирования. Определено высокое содержание свинца в волосах – 226 мкг/г (уровень токсичности 9 мкг/г), однако в контрольном анализе содержание свинца в пределах допустимых значений – 0,308 мкг/г. Назначена симптоматическая терапия, без эффекта. С возраста 2 г. 3 мес. мама отметила у ребенка появление запоров. Проведено полное клинико-лабораторное обследование, диагноз: мегадолихоколон.

Мегаректум. Дисфункция баугиниевой заслонки. Цекоилеальный рефлюкс. Дисфункция сфинктера Одди по смешанному типу. Многоочаговая гнездная алопеция с поражением краевой каймы, субтотальная форма, стадия прогрессирования. Множественный выраженный кариес. Дисфункция синусового узла. Субклинический гипотиреоз. Задержка речевого развития. Ксантома области шеи. Назначена симптоматическая терапия, показаний для оперативного лечения нет.

С возраста 3-х лет мама отмечает деформацию нижних конечностей. При осмотре в возрасте 3 г. 7 мес. рост 97 см, вес 16 кг. Зубная формула – по возрасту, все зубы поражены кариесом, множественные дефекты эмали. Субтотальная алопеция. Вальгусная деформация правой, варусная деформация левой нижних конечностей. Результаты обследования, имеющие непосредственное отношение к диагностике заболевания, приведены ниже.

| Аналит, единицы измерения                         | Показатель у пациентки | Референсный интервал |
|---------------------------------------------------|------------------------|----------------------|
| кальций общий, ммоль/л                            | 2,15                   | 2,2-2,7              |
| кальций ионизированный, ммоль/л                   | 0,97                   | 0,98-1,13            |
| фосфор неорганический, ммоль/л                    | 0,69                   | 0,87-1,45            |
| щелочная фосфатаза, ед/л                          | 851,0                  | 64,0-645,0           |
| витамин D, нмоль/л                                | 45,8                   | 75,0-100,0           |
| паратиреоидный гормон, пг/мл                      | 325                    | 11-67                |
| экскреция кальция в утренней порции мочи, мМоль/л | 0,89                   | 1,40-7,50            |
| экскреция фосфора в утренней порции мочи, мМоль/л | 16,2                   | 12,9-42,0            |

На рентгенограммах кистей с захватом лучезапястных суставов и голеностопных суставов с захватом костей голени в прямых проекциях определяется блюдцеобразная деформация и расширение метафизов лучевых и локтевых, большеберцовых и малоберцовых костей с признаками субхондрального обызвествления суставных поверхностей – как признак восстановительных изменений в процессе излечения.

Учитывая сочетание клинических симптомов (алопеция, системная гипоплазия эмали зубов, рахитические деформации костей) со сниженным уровнем кальция и фосфора в сыворотке крови, повышением активности щелочной фосфатазы и гиперпаратиреозом (вторичным), снижение выделения кальция с мочой было заподозрено наследственное рахитоподобное заболевание. При выполнении молекулярно-генетического анализа (ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н. П. Бочкова», г. Москва) обнаружена мутация С.148 СТР-50Х гена VDR (рецептор витамина D). Таким образом, верифицирован витамин D-зависимый рахит II типа. В терапии рекомендованы препараты метаболитов витамина D. Наблюдение в динамике.

Патогенез витамин D-зависимого рахит II типа связан с мутацией гена рецепторов к 1,25-гидрокси витамину D<sub>3</sub> в кишечнике, почках, костной ткани,

Медицинская наука и образование Урала № 1/2020

волосяных фолликулах, вследствие чего развивается нечувствительность рецепторов органов-мишеней к 1,25-дигидроксигомоэргостеролу при нормальном или даже повышенном уровне метаболита (Glorieux F. H., 1995). В описываемом клиническом случае уровень 25(OH)D<sub>3</sub> был снижен, однако сочетание клинических симптомов определили направление диагностического поиска.

**Обсуждение.** Рахит и рахитоподобные заболевания отличаются выраженным клиническим полиморфизмом, определяющим необходимость оценки совокупности симптомов, расширенного спектра лабораторного обследования, в ряде случаев – проведение молекулярно-генетического анализа для исключения наследственных форм патологии. Недостаточность витамина D, солей кальция и фосфора служат причиной не только нарушения минерализации скелета, задержки физического и нервно-психического развития, но и способствует развитию хронических форм анемии, пневмонии, белково-энергетической недостаточности и др. Актуальность обсуждаемой проблемы обусловлена как высокой частотой рахита в популяции детей раннего возраста, так и трудностями дифференциальной диагностики наследственных рахитоподобных заболеваний, приводящих при прогрессирующем течении к инвалидизации пациентов.

Несмотря на очевидную необходимость дотации витамина D практически каждому жителю Российской Федерации, вероятным представляется некоторое ослабление внимания к вопросам профилактики рахита у детей. Подобное положение дел увеличивает риск развития как самого рахита, так и его тяжелых форм, которые можно предотвратить своевременно начатой терапией. В описании первого клинического случая обращает внимание тяжелое течение заболевания в отсутствие профилактики рахита, должного врачебного контроля за состоянием здоровья ребенка в динамике, низкая социальная ответственность семьи.

В отношении рахитоподобных заболеваний актуальным является дифференциальная диагностика наследственных форм патологии, своевременное назначение терапии и медико-генетическое консультирование семьи по прогнозу потомства.

В структуре наследственных форм витамин D-резистентного рахита преобладает витамин D-зависимый рахит (термин, предложенный D. Fraser и R. Salter в 1958 г) I и II типов. Витамин D-зависимый рахит (BD3P) I типа имеет аутосомно-рецессивный тип наследования (Спиричев В. Б., Барашнев Ю. И., 1977), патогенетический механизм заболевания связан с нарушением гидроксилирования 25-оксивитамина D<sub>3</sub> в 1,25-дигидрокси витамин D<sub>3</sub> в почках и, в меньшей степени, в других тканях. Доказано, что мутации в гене, кодирующем фермент 1-альфа-гидроксилазу, приводят к нарушению функции энзима и являются причиной развития аутосомно-рецессивного рахита I типа (Miller W. L., 1999). Степень снижения активности

энзима может колебаться в широком диапазоне, чем, вероятно, объясняется нормальный уровень 1,25-дигидрокси витамина D<sub>3</sub> в крови у ряда больных, несмотря на молекулярно-генетическое подтверждение наличия генной мутации (Fernandez-Menendez J. M., 1994). Подобная ситуация имела место и у нашего пациента. Возможно предположить наличие полиморфизмов генов системы витамина D у старшего ребенка в этой семье, умершего в возрасте 1 г. 8 мес. и имевшего, со слов родителей, костные деформации.

Заболевание, сопровождающееся нечувствительностью органов-мишеней к витамину D, впервые описали M. H. Brooks с соавт. (1978) и S. J. Marx с соавт. (1978). Позже было доказано, что алопеция не встречается при витамин D-дефицитном рахите, а является признаком дефекта рецепторов к витамину D в волосяных луковицах (Bergman R. et al., 2005). Рецептор к витамину D представляет собой внутриклеточный пептид, который специфически связывает 1,25-дигидрокси витамин D и взаимодействует с ядрами клеток-мишеней, участвуя в регуляции транскрипции (Baker A. M., 1988). Ген BD3P II типа картирован на 12 хромосоме. Клиническая картина витамин D-зависимого рахита I и II типов схожа, однако при II типе к рахитическим изменениям в возрасте 14-16 мес. присоединяется алопеция, что послужило основанием обозначить эту форму заболевания как «синдром рахита-алопеции». В демонстрируемом нами клиническом случае алопеция отмечена уже 2-месячном возрасте.

Резюмируя вышеизложенное, следует обратить внимание специалистов на необходимость исключения витамин D-зависимого рахита у детей, имеющих прогрессирующие рахитические изменения скелета при проводимом лечении витамином D, а так же при сочетании рахитических изменений скелета с судорожным синдромом неясной этиологии или алопецией.

**Заключение.** Рахит и рахитоподобные заболевания регулярно встречаются в рутинной практике врачей различных специальностей. В дебюте заболевания клиническая картина наследственных рахитоподобных заболеваний чрезвычайно схожа с хорошо известными проявлениями витамин D-дефицитного рахита. Особого внимания заслуживают дети с прогрессирующей тяжестью заболевания как в отсутствие терапии и профилактики, так и при неэффективности традиционного лечения препаратами витамина D.

*Конфликт интересов.* Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И. Н., Боровик Т. Э. и др. Витамин D: новый взгляд на роль в организме. Учеб.пособие. М. ГБОУ ДПО РМАПО, 2014.
2. Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М. Витамин D, кальций и фосфаты у здоровых детей и при патологии. Учеб. пособие. Казань, 2012.
3. Наследственные формы рахита. Пособие для врачей / Куликова К. С. 2016. С. 44-47.

4. Новиков П. В. Рахит и наследственные рахитоподобные заболевания у детей: диагностика, лечение, профилактика. М. «Триада – X». 2006. С. 224-238.
5. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: metaanalysis of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. 2007. № 167. P. 1730-1737.
6. Danescu L. G., Levy S., Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. Endocrine. 2009. № 35. P. 11-17.
7. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H., Renner W., Seelhorst U., Wellnitz B. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality // Arch. Intern. Med. 2008. № 168. P. 1340-1349.
8. Pilz S., Marz W., Wellnitz B., Seelhorst U., Fahrleitner-Pammer A., Dimai H. P. et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. № 93. P. 3927-3935.

**Контактная информация**

Храмова Елена Борисовна, тел.: +7-912-387-00-00,  
e-mail: doctor.khramova@gmail.com.

**Сведения об авторах**

Храмова Елена Борисовна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шайтарова Анна Владимировна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Заморев Илья Александрович, врач детский эндокринолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Хорошева Елена Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Захарова Галина Яковлевна, к. м. н., доцент кафедры детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Горохова Наталья Евгеньевна, начальник педиатрической службы ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

# В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Бабушкина А. А., Охотина И. Н., Черкасова С. П.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГБУЗ ТО ОПТД, г. Тюмень

## НЕКОТОРЫЕ ПАРАМЕТРЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ В ИНТЕНСИВНОЙ ФАЗЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ТЮМЕНСКОГО ОПТД

**Цель исследования.** Оценить функциональное состояние печени в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии у пациентов Тюменского ОПТД.

**Материалы и методы.** Ретроспективный анализ медицинской документации 101 пациента с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, госпитализированных в терапевтические отделения ГБУЗ ТО ОПТД г. Тюмени для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ). Оценка функционального состояния печени включала показатели биохимические показатели (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, ЩФ), клинические проявления и физикальные данные повреждения печени до начала и в процессе интенсивной фазы ПТХ.

**Результаты.** Клинико-лабораторные признаки печеночной патологии зарегистрированы практически у половины (46,5%) пациентов, включенных в исследование. Методами коррекции развившихся гепатотоксических реакций были изменение стартовой гепатопротекторной терапии (21,8%), добавление к изначально назначенному препарату других гепатопротекторных средств, а также временная отмена противотуберкулезной терапии (12,9%).

**Заключение.** Эффективность стартовой гепатопротекторной терапии не превышала 60%. Изменение схемы гепатопротекторной терапии и временная отмена ПТХ позволили продолжить специфическую терапию у всех пациентов, включенных в исследование.

**Ключевые слова:** функциональное состояние печени, противотуберкулезная химиотерапия, гепатотоксичность.

**Актуальность.** По данным Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в РФ [9] заболеваемость туберкулезом в России с 2014 года снизилась на 15,1%, уровень смертности – на 12% по сравнению с данными 2018 г. Существенно выросли показатели абациллирования среди контингентов пациентов, выделявших микобактерию туберкулеза (МБТ), к 2018 г. данный показатель достиг 51,3%. Тем не менее, авторы делают заключение, что эти показатели должны и могут быть улучшены не только за счет синтеза новых противотуберкулезных препаратов (ПТП), но и с помощью повышения эффективности уже существующих режимов химиотерапии (РХТ).

В амбулаторной практике причиной неэффективности противотуберкулезной химиотерапии (ПТХ) часто является низкая приверженность пациентов к лечению. В практике стационара, где пациенты находятся под постоянным наблюдением медицинского персонала, причиной прекращения ПТХ нередко является развитие нежелательных реакций (НР) на противотуберкулезные препараты, которые вклю-

чают различные варианты осложнений: аллергические реакции, гиперурикемию и артралгию, поражения желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы, полинейропатию, кардио- и нефротоксические реакции [3, 14].

Вместе с тем абсолютное большинство исследователей относят к несомненным лидерам среди НР гепатотоксичность [1, 3, 14]. Основными «виновниками» развития гепатотоксических реакций, как правило, являются препараты I ряда, такие как рифампицин, пипразинамид изониазид. Однако, препараты резерва (линезолид, бедаквилин, протионамид/этионамид) также обладают потенциальным гепатотоксическим действием. Следует учитывать и тот факт, что ПТП вводятся перорально, создавая высокие концентрации в печени при первом прохождении [3, 5, 12, 16].

При этом причинами поражения печени при туберкулезе могут быть не только гепатотоксические эффекты противотуберкулезных препаратов. Высокая частота патологии печени может быть обусловлена воздействием туберкулезной интоксикации [3, 15]. На современном этапе достаточно велика доля паци-



Babushkina A. A., Ohotina I. N., Cherkasova S. P.

**SOME PARAMETERS OF THE LIVER FUNCTION IN TYUMEN RATH PATIENTS DURING INTENSIVE PHASE OF TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY**

**Aim.** Estimation of the liver function in Tyumen RATH patients during intensive phase of tuberculosis chemotherapy.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of 101 inpatients case report with primarily discovered lung tuberculosis. Evaluation of liver function – both clinical and biochemical (aminotransferases, alkaline phosphatase, bilirubin and its fractions) indicators.

**Results.** Clinical and/or laboratory manifestations of liver damage has been revealed in 46,5% cases. The correction was performed with changing of the initial hepatoprotective therapy (21,8%), addition another hepatoprotectors or temporary chemotherapy withdrawals (12,9%).

**Conclusions.** The initial effectiveness of hepatoprotective drugs was below 60%, but the alteration of hepatoprotective therapy and temporary chemotherapy withdrawals allowed to continue treatment in all investigated patients.

**Keywords:** liver function, tuberculosis chemotherapy, hepatotoxicity.

ентов, имеющих ко-инфекцию ВИЧ, у которых зачастую диагностируются сопутствующие вирусные гепатиты. Также играют роль злоупотребление алкоголем и прием психоактивных веществ [3, 12].

Мониторирование функции печени, своевременное выявление ее нарушений, уточнение их генеза и рациональная коррекция могут улучшить переносимость и результаты ПТХ [6, 11, 13, 14, 16].

**Цель.** Оценить функциональное состояние печени в интенсивной фазе противотуберкулезной химиотерапии у пациентов Тюменского ОПТД.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 101 пациента (возраст – в диапазоне от 19 до 78 лет), госпитализированных в терапевтические отделения ГБУЗ ТО ОПТД г. Тюмени в период с декабря 2017 г. по декабрь 2018 г. для проведения интенсивной фазы противотуберкулезной химиотерапии. В исследование включены пациенты с впервые выявленным туберкулезом органов дыхания, получившие одну и более дозу противотуберкулезных препаратов, с двумя и более измерениями активности печеночных ферментов.

Критериями исключения служили: наличие генерализованных форм туберкулеза, изменения функциональных проб печени до начала терапии, наличие острой патологии печени и желчевыводящих путей другого генеза, беременность, возраст < 18 лет.

Все пациенты, включенные в исследование, получали противотуберкулезную химиотерапию, адьювантное, патогенетическое, симптоматическое лечение согласно федеральным клиническим рекомендациям [5, 6, 7].

Оценка функционального состояния печени включала показатели биохимического анализа крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин и его фракции, ЩФ), клинические проявления и физикальные данные повреждения печени до начала и в процессе интенсивной фазы ПТХ.

Оценка вероятности связи поражения печени с приемом противотуберкулезных препаратов проводилась на основании общепринятых критериев шкалы RUCAM (Roussel Uclaf Causality Assessment Method).

**Результаты.** Основные формы туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы, наиболее часто встречался диссеминированный и инфильтративный туберкулез легких, соответственно, у 35 (34,7%) и 49 (48,5%) пациентов. Количество пациентов с и без деструктивных изменений, с бактериовыделением и без него было примерно одинаковым.

Основные режимы противотуберкулезной химиотерапии, у пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2. Как правило, в интенсивной фазе I и III РХТ назначают 4 основных ПТП: изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол. В интенсивной фазе II и IV РХТ используются препараты 2 ряда.

Как видно из данных таблицы, лечение в интенсивной фазе пациенты получали по 4 режимам (I-IV). Наиболее часто пациенты проходили лечение по I и III РХТ – в 77 (76,2%) случаях. Смена РХТ по результатам чувствительности МБТ проводилась у 14 (13,9%) пациентов. 4 пациентам (3,9%), начавшим лечение по I

Таблица 1

**Характеристика туберкулезного процесса у пациентов, включенных в исследование**

| Клиническая форма       | Очаговый             | Инфильтративный | Диссеминированный | Туберкулез бронхов    | ТВГЛУ    | Туберкулома |
|-------------------------|----------------------|-----------------|-------------------|-----------------------|----------|-------------|
|                         | 15 (14,6%)           | 35 (34,7%)      | 49 (48,5%)        | 11 (10,9%)            | 3 (2,9%) | 1 (0,9%)    |
| Деструктивные изменения | Деструкция           |                 |                   | Без деструкции        |          |             |
|                         | 54 (53,5%)           |                 |                   | 47 (46,5%)            |          |             |
| Бактериовыделение       | С бактериовыделением |                 |                   | Без бактериовыделения |          |             |
|                         | 55 (54,5%)           |                 |                   | 46 (45,5%)            |          |             |

РХТ, потребовалась замена пиразинамида на левофлоксацин или протионамид в связи с развитием аллергических реакций в процессе лечения, в результате чего был сформирован индивидуализированный РХТ.

Таблица 2

**Основные режимы противотуберкулезной химиотерапии, у пациентов, включенных в исследование**

| Режим химиотерапии        | Абс. число | %    |
|---------------------------|------------|------|
| I / III РХТ               | 77         | 76,2 |
| IV РХТ                    | 6          | 5,9  |
| Индивидуализированный РХТ | 4          | 3,9  |
| Перевод с I на II РХТ     | 7          | 6,9  |
| Перевод с I на IV РХТ     | 7          | 6,9  |

Одновременно с началом ПТХ 99% пациентов получали профилактическую гепатопротекторную терапию. Наиболее часто применялась альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – в 83 (82,1%) случаях, 17 (16,8%) пациентам назначался комплексный препарат фосфолипидов и глицирризиновой кислоты.

Клинико-лабораторные признаки печеночной патологии зарегистрированы практически у половины (46,5%) пациентов, включенных в исследование (табл. 3).

Таблица 3

**Показатели функциональных проб печени у пациентов на фоне ПТХ**

| Норма/отношение к верхнему пределу нормы (ВПН) | АЛТ (абс., %) | ЩФ (абс., %) | Общий билирубин (абс., %) |
|------------------------------------------------|---------------|--------------|---------------------------|
| Норма                                          | 54 (53,5%)    | 58 (57,4%)   | 87 (86,1%)                |
| Изменение печеночных показателей               |               |              |                           |
| 1 < ВПН < 2                                    | 24 (51,1%)    | 11 (23,4%)   | 5 (10,6%)                 |
| 2-3                                            | 8 (17%)       | 1 (2,1%)     | 2 (4,3%)                  |
| 4-5                                            | 9 (19,1%)     | 1 (2,1%)     | 1 (2,1%)                  |
| ≥ 5                                            | 6 (12,8%)     | 1 (2,1%)     | 6 (12,8%)                 |
| Всего                                          | 47 (46,5%)    | 16 (15,8%)   | 14 (13,9%)                |

Как видно из данных, представленных в таблице, наиболее распространенным вариантом отклонений от нормы было повышение активности АЛТ – присутствовало у всех 47 пациентов с гепатотоксическими реакциями как изолированно – у половины этого контингента, так и в сочетании с повышением уровня общего билирубина – у 11 и ЩФ – у 8 пациентов. Повышенный уровень всех печеночных показателей отмечен у 5 больных (10,6%).

Клинические симптомы поражения печени наблюдались у 11 (10,9%) пациентов, у 36 (35,6%) присутствовали только лабораторные изменения. Наиболее распространенными клиническими проявлениями были боли в правом подреберье (7,9%), иктеричность склер и кожных покровов (5,9%). Диспепсические расстройства и зуд кожных покровов регистрировали значительно реже – в 3% и 1% случаев соответственно.

У 45 из 47 пациентов с клинико-лабораторными признаками повреждения печени данные изменения возникали на фоне лечения по I и III РХТ и по 1 случаю –

в интенсивной фазе II и IV РХТ. Признаки повреждения печени определялись в промежутке между 2 и 14 неделями интенсивной фазы ПТХ, в среднем после  $30,87 \pm 3,12$  доз ПТП.

Для коррекции возникших, несмотря на проведение указанной профилактики, нарушений функции печени у 22 (21,8%) пациентов потребовалось изменение схемы гепатопротекторной терапии: замена тиоктовой кислоты на фосфолипиды с глицирризиновой кислотой, либо дополнительное назначение урсодезоксихолевой кислоты и/или адеметионина. Этот подход позволил не прерывать специфическую ПТХ у 34 (33,7%) пациентов с преимущественно бессимптомным течением гепатотоксических реакций и незначительными отклонениями печеночных проб.

Временная отмена противотуберкулезных препаратов в связи с развитием гепатотоксических реакций проводилась у 13 (12,9%) пациентов. Прекращение специфической противотуберкулезной терапии привело к снижению печеночных показателей до приемлемых значений для продолжения ПТХ в 12 случаях; у 11 пациентов ликвидировалась и клиническая симптоматика. Повторное введение ПТП у 6 пациентов привело к увеличению активности ферментов печени от 3-х до 7 норм, что в 2 случаях потребовало вновь прекратить специфическую терапию.

**Обсуждение результатов.** Поражение печени при туберкулезе может быть обусловлено интоксикационным воздействием самого туберкулезного процесса, приемом алкоголя, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, вирусными гепатитами, а также токсическим влиянием ПТП [1, 3, 12, 14].

В процессе терапии нарушение функционального состояния печени обнаружено практически у половины больных. Основными методами коррекции были изменение стартовой гепатопротекторной терапии, либо добавление к изначально назначенному препарату других лекарственных средств с потенциально гепатопротекторным эффектом, что позволило продолжить ПТХ у 33,7% пациентов. В 12,9% случаев была необходима временная отмена специфической терапии с последующим восстановлением ПТХ.

Для оценки роли ПТП в развитии гепатотоксических реакций использовались международные критерии [11, 13, 14] и критерии отечественных исследователей [2].

Ключевым параметром для оценки (в обоих вариантах) являются данные о наличии генуинной гепатотоксичности используемых ПТП, что имеет место в нашем случае, поскольку изониазид, пиразинамид, рифампицин обладают признанными гепатотоксическими свойствами [2, 5, 12, 14, 16]. Этот тезис подтвержден тем, что отмена ПТП на фоне гепатопротекторной терапии позволила в последующем продолжить специфическую ПТХ.

**Выводы.** Частота выявления нарушений функционального состояния печени у исследуемого контингента составляет 46,5%. Эффективность стартовой гепато-

протекторной терапии не превышает 60%. Изменение стартовой гепатопротекторной терапии и временная отмена ПТХ позволяет продолжить противотуберкулезную терапию практически у всех пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Д. А., Борисов С. Е. Спектр и факторы риска нежелательных побочных реакций при лечении впервые выявленных больных туберкулезом // Туберкулез и болезни лёгких. 2017. Т. 95. С. 22-29.
2. Ивашкин В. Т., Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Пальгова Л. К. и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019. № 29 (1). С. 101-131.
3. Корещкая Н. М., Наркевич А. А., Наркевич А. Н. Динамические изменения жизнеспособности микобактерий и её влияние на клинические проявления инфильтративного туберкулеза легких // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11, № 1. С. 52-53.
4. Старшинова А. А., Беляева Е. Н., Пантелеев А. М., Павлова М. В. Применение гепатопротекторов на фоне химиотерапии туберкулеза: обзор отечественных и зарубежных исследований // Туберкулез и болезни лёгких. 2018. Т. 96, № 10. С. 63-69.
5. Ортенберг Э.А. К оценке характера гепатотоксического действия изониазида, рифампицина, этамбутола и их комбинаций на фоне длительного введения алкоголя // Проблемы туберкулеза. 1980. № 2. С. 59-62.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // Российское общество фтизиатров. 2015. URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec2018.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec2018.pdf) (дата обращения: 02.01.2020).
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания // Российское общество фтизиатров. 2014. URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec3.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec3.pdf) (дата обращения: 02.01.2020).
8. Федеральные клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией // Российское общество фтизиатров. 2016. URL: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec4.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec4.pdf) (дата обращения: 02.01.2020).
9. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации в 2018 г. Данные Федерального центра мониторинга противодействия распространению туберкулеза в Российской Федерации // ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. 2018. URL: [https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018\\_god\\_tuberkulez\\_epidsituaciya.pdf](https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf) (дата обращения: 02.01.2020).
10. Яблонский П. К. Инновации в диагностике, лечении, прогнозировании и профилактике туберкулеза // Академический журнал Западной Сибири. 2018. Т. 14, № 6. С. 37-48.
11. Aithal G. P., Watkins P. B., Andrade R. J., Larrey D. et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2011. Vol. 89. P. 806-815.
12. Jeong I., Park J. S., Cho Y. J., Yoon H. I. et al. Drug-induced hepatotoxicity of anti-tuberculosis drugs and their serum levels// Journal of Korean Medical Science. 2015. № 30. P. 167-72.
13. Massimo Colombo, Carlo La Vecchia, Marcello Lotti, M. Isabel Lucena et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury // Journal of Hepatology. 2019. Vol. 70. P. 1222-1261.
14. Saukkonen J. J., Cohn D. L., Jasmer R. M., Schenker S. et al. An official ATS Statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy // Am J Respir Crit Care Med. 2006. Vol. 174. P. 935-952.
15. Tweed C. D., Wills G. H., Crook A. M., Dawson R. et al. Liver toxicity associated with tuberculosis chemotherapy in the REMoxTB study // BMC Medicine. 2018. P. 16-46.
16. Xu L., Zhang F., Xu C., Liu K. G. et al. Is the Prophylactic Use of Hepatoprotectants Necessary in Anti-Tuberculosis Treatment? // Chemotherapy. 2017. V. 62 (5). P. 269-278.

#### Контактная информация

Бабушкина Анастасия Александровна,  
тел.: +7-982-935-89-69, e-mail: [anastasija-babushkina6@ro.ru](mailto:anastasija-babushkina6@ro.ru).

#### Сведения об авторах

Бабушкина Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Охотина Ирина Николаевна, врач-фтизиатр, заместитель главного врача ГБУЗ ТО «Областной противотуберкулезный диспансер», г. Тюмень.

Черкасова Светлана Петровна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Бреднева Н. Д., Угрюмова Т. А., Тоболкина В. А. Кочнева Л. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## ОЦЕНКА ЗАКУПОЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АО «ФАРМАЦИЯ» С ЦЕЛЬЮ ОПТИМИЗАЦИИ УПРАВЛЕНИЯ ТОВАРНЫМИ ЗАПАСАМИ

***Цель.** На основе оценки закупочной деятельности АО «Фармация» выявить и провести ранжирование наиболее значимых критериев выбора поставщиков и разработать методику их оценки с целью оптимизации закупочной деятельности предприятия.*

***Материалы и методы.** Материалами исследования послужили научные статьи отечественных ученых по проблемам, связанным с управлением товарными запасами, статистические данные и отчеты по закупочной деятельности АО «Фармация» за 2017-2019 годы. Для исследования использовались методы контент-анализа, социологического, структурного, графического, моделирования, системного подхода.*

***Результаты.** Совершенствование процесса закупок позволит предприятию эффективнее управлять товарными запасами за счет снижения расходов, связанных с закупкой, гарантируя населению Тюменской области качественное лекарственное обеспечение.*

***Ключевые слова:** товарные запасы, закуп лекарственных средств, поставщики лекарственных средств.*

**Актуальность.** Лекарственное обеспечение населения Российской Федерации является одной из приоритетных задач государства. В то же время обращение лекарственных средств в нашей стране является рыночной сферой деятельности для большого числа участников фармацевтического рынка, в которой действуют законы конкурентной борьбы и нацеленности на получение максимальной прибыли. Поэтому государством осуществляется нормативно-правовое регулирование фармацевтического рынка в интересах российских граждан.

В современных развивающихся рыночных отношениях фармацевтические организации вынуждены существовать в условиях системы государственного регулирования цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, введенной в 2010 году. Фармацевтические организации вынуждены приспособляться к современным экономическим преобразованиям, понимая, что управление товарными запасами имеет не только большую экономическую, но и социальную значимость и требует постоянного совершенствования и новых подходов [1, 14]. Процесс управления запасами на фармацевтических предприятиях осложнен рядом факторов: множеством групп товаров аптечного ассортимента, законодательные требования к наличию обязательного ассортимента лекарственных средств, наличие нормативных требований к уровню торговой надбавки, большая доля импортных лекарственных препаратов, сложность точного расчета спроса из за особенностей специфики потребления лекарственных средств.

В условиях нарастающей тенденции увеличения общих затрат по сравнению с ростом доходов, стабильный рост цен на лекарственные препараты, большая конкуренция в сфере обращения лекарственных средств, сохранение своей конкурентоспособности и гарантированного качественного лекарственного обеспечения перед участниками фармацевтического рынка стоит актуальная задача по совершенствованию

системы управления запасами. Обеспечение процесса приобретения требуемого ассортимента, количества и качества лекарственных средств с наименьшими затратами является одним из приоритетных направлений научных исследований в фармации [3, 5].

Фармацевтические организации постоянно сталкиваются с необходимостью совершенствования своих экономических структур. При этом они преследуют цели: повысить эффективность использования финансовых средств и адаптироваться к новым внешним условиям. Одной из проблем достижения этих целей является задача повышения эффективности управления запасами. Огромные финансовые затраты на поддержание необходимого ассортимента лекарственных средств придает проблеме управления их запасами первостепенную важность и является составной частью системы управления предприятием [2, 4].

Разработка методов и моделей управления товарными запасами в системе товародвижения лекарственных средств рассматривались в работах многих ученых: Посылкиной О. В., Полуновой В. В., Умновой С. А., Степановым А. С. и др. [8, 9, 10, 11, 12, 14].

По их мнению, применение методов логистики позволяет снизить уровень запасов на 30-50%, сократить время движения товаров на 25-45% и уменьшить затраты более чем в 2 раза. Однако актуальное значение приобретает применение этих моделей и методов к деятельности конкретного предприятия, учитывая его специфику, различные региональные особенности, социально-экономические условия и политическую ситуацию.

В основе системы управления товарными запасами на предприятии лежит фармацевтическая логистика, важная роль в которой отведена закупочной логистике. Для удовлетворения потребности в лекарственных препаратах населения с максимально возможной экономической эффективностью предприятия вынуждены выстраивать тесное сотрудничество с другими



Bredneva N. D., Ugryumova T. A., Tobolkina V. A., Kochneva L. A.

**EVALUATION OF PURCHASING ACTIVITIES OF «PHARMACY» JSC IN ORDER TO OPTIMIZE INVENTORY MANAGEMENT**

**Aim.** On the basis of the evaluation of the procurement activities of «Pharmacy» JSC, identify and rank the most significant criteria for the selection of suppliers and develop a methodology for their evaluation in order to optimize the procurement activities of the company.

**Materials and method.** The research materials were the scientific articles of domestic scientists on problems related to inventory management, statistics and reports on the procurement activities of «Pharmacy» JSC for 2017-2019. For research methods of content analysis, sociological, structural, graphic, modeling, and a systematic approach were used.

**Results.** Improving the procurement process will allow the company to more efficiently manage inventory by reducing the costs associated with the purchase, and guarantee the population of the Tyumen region high-quality supply of medications.

**Keywords:** inventories, procurement of medicines, suppliers of medicines.

участниками цепи поставок [6, 7, 13]. АО «Фармация» является крупным оптово-розничным предприятием Тюменской области, оптовый склад которого выполняет роль логистического оператора, позволяющего контролировать и управлять процессом закупки, выполнять услуги по перевозке лекарственных средств и управлению складскими площадями.

Все вышеизложенное определило необходимость данного исследования, его актуальность, цель и задачи.

**Результаты.** Разработаны критерии выбора поставщика. Социологическим методом проведена оценка критериев выбора и выявлены наиболее значимые (табл. 1).

Таблица 1

| Критерии выбора поставщика в АО «Фармация» |                                                                                       |                                |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| №                                          | Критерий                                                                              | До начала работы с поставщиком |
| 1                                          | Цена                                                                                  | 10                             |
| 2                                          | Качество                                                                              | 10                             |
| 3                                          | Местоположения                                                                        | 10                             |
| 4                                          | Сроки выполнения текущих и экстренных заказов                                         | 10                             |
| 5                                          | Периодичность поставок                                                                | 10                             |
| 6                                          | Наличие резервных мощностей                                                           | 1                              |
| 7                                          | Наличие системы управления качеством у поставщика                                     | 10                             |
| 8                                          | Кредитоспособность, финансовое положение                                              | 10                             |
| 9                                          | Возможность работы в кредит, без предоплаты, предоставление рассрочек                 | 10                             |
| 10                                         | Деловая репутация, имидж                                                              | 10                             |
| 11                                         | Опыт работы компании на рынке                                                         | 10                             |
| 12                                         | Психологический климат в трудовом коллективе поставщика (отсутствие риска забастовок) | 1                              |
| 13                                         | Надежность поставки (соответствие установленному графику)                             | 10                             |
| 14                                         | Наличие скидок, акций                                                                 | 0                              |
| 15                                         | Выпускаемые объемы, используемое оборудование                                         | 1                              |
| 16                                         | Ассортимент                                                                           | 10                             |

| №  | Критерий                                                      | До начала работы с поставщиком |
|----|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 17 | Конкурентное преимущество (наличие уникальных товаров)        | 5                              |
| 18 | Гибкость поставки                                             | 5                              |
| 19 | Минимальный размер партии                                     | 5                              |
| 20 | Условия распределения рисков                                  | 5                              |
| 21 | Частота обновления ассортимента и информирование              | 5                              |
| 22 | Обеспечение качества на всех этапах движения товара           | 10                             |
| 23 | Возможность осуществления возврата бракованного товара        | 10                             |
| 24 | Электронный сервис (наличие сайта)                            | 5                              |
| 25 | Проведение приемочного контроля на уровне оптовой организации | 10                             |
| 26 | Наличие у поставщика критериев выбора производителей          | 10                             |
| 27 | Сопутствующий сервис                                          | 0                              |

Респондентам предлагалось отметить значимость критерия, которые используются в фармацевтических организациях для выбора поставщиков и оценки результата работы поставщиков по 10-ти бальной шкале, где 10 – наиболее важный критерий, 1 – наименее важный критерий, 0 – не используется для выбора и другой критерий.

Разработаны методы оценки поставщиков. Выбор метода оценки зависит от доступной информации о поставщике, взаимоотношений и рисков, связанных с таким поставщиком: запрос официальной информации, анкетирование, аудит. Результатом оценки служит рейтинг поставщика и присвоение ему соответствующей категории на основе проведенного ABC-анализа (табл. 2, 3).

Проведена экспертная оценка договоров поставки основных поставщиков категории А. Экспертная группа была представлена специалистами АО «Фармация», являющимися ответственными за организацию и внедрение системы управления качеством и руководители аудиторских групп. Результаты экспертизы представлены в таблице 4.

Важным этапом работы с поставщиками является оценка их работы в процессе поставок с целью корректировки и оптимизации закупочной деятельности организации. С этой целью были разработаны: Форма протокола оценки поставки (табл. 5); Форма досье на поставщика (табл. 6); Форма результата мониторинга поставщиков за (табл. 7).

Таблица 2

| Классификация поставщиков |           |              |                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|-----------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рейтинг                   | Категория | Сумма баллов | Характеристика                                                                                                                                                                                                |
| Одобренный                | А         | ≥90          | Надежный поставщик<br>Поставщики прозрачны, понятны и предсказуемы, стараются не только выполнить, но и превзойти уровень требований и ожиданий, имеют безупречное качество продукта и дисциплину поставок    |
|                           | Б         | 85-90        | Поставщик с небольшим опытом работы.<br>Поставщик имеет приемлемое качество продукта и достаточные подтверждения в способности выполнять требования                                                           |
| Временно одобренный       | С         | 75-84        | Потенциальный поставщик<br>Остались некоторые второстепенные вопросы и претензии. Надежда на то, что поставщик преодолевает их и начнет претендовать на больший статус (т. н. процесс «развития поставщика»). |
| Отклоненный               | Д         | 60-74        | Карантин<br>Сохраняет потенциальному поставщику надежду на переоценку через 6-12 месяцев                                                                                                                      |
|                           | Н         | ≤60          | Поставщик «черного списка»<br>Переоценка поставщика возможна не раньше, чем через 3-5 лет                                                                                                                     |

Таблица 3

| Рейтинг потенциальных поставщиков для АО «Фармация» |           |              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------|-----------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Рейтинг                                             | Категория | Сумма баллов | Поставщик                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Одобренный                                          | А         | ≥90          | Поставщик 1, Поставщик 2, Поставщик 3, Поставщик 4, Поставщик 5, Поставщик 6                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                     | Б         | 85-90        | Поставщик 7, Поставщик 8, Поставщик 9, Поставщик 10, Поставщик 11, Поставщик 12, Поставщик 13, Поставщик 14                                                                                                                                                                                                                      |
| Временно одобренный                                 | С         | 75-84        | Поставщик 15, Поставщик 16, Поставщик 17, Поставщик 18, Поставщик 19, Поставщик 20, Поставщик 21, Поставщик 22, Поставщик 23, Поставщик 24, Поставщик 25, Поставщик 26, Поставщик 27, Поставщик 28, Поставщик 29, Поставщик 30, Поставщик 31, Поставщик 32, Поставщик 33, Поставщик 34, Поставщик 35, Поставщик 36, Поставщик 37 |

Таблица 4

**Результаты экспертной оценки договоров поставки основных поставщиков категории А**

| Пункты договора                                                                                                                                            | Предложения по включению пунктов договора                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Предмет договора                                                                                                                                           | Тара, упаковка, маркировка (полное соответствие ПРАВИЛАМ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ХРАНЕНИЯ И ПЕРЕВОЗКИ ЛП, утвержденных приказом МЗ РФ от 31.08.2016 г. N 646н. «VIII. Тара, упаковка и маркировка лекарственных препаратов»<br><br>Условия транспортировки (перевозки) (полное соответствие ПРАВИЛАМ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРАКТИКИ ХРАНЕНИЯ И ПЕРЕВОЗКИ ЛП, утвержденных приказом МЗ РФ от 31.08.2016 г. N 646н. «VII. Перевозка лекарственных препаратов»<br><br>Порядок передачи товара (... ЛП должны быть доставлены по адресу, указанному в пункте доставки и передаваться непосредственно в помещение получателя (зону распаковки товара)..) |
| Количество                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ассортимент                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Качество (наименование документов, подтверждающих качество), (соблюдение требований Инструкции П-7)                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Комплектность                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Сроки и порядок поставки                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Цена                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Порядок расчетов                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Условия поставки                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Пункт поставки                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Срок действия договора                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Ответственность сторон                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Порядок разрешения споров и претензий                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Условия согласования связи между сторонами (полномочными представителями сторон по настоящему договору являются _____ от поставщика и от покупателя _____) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Адреса, банковские реквизиты сторон                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Приложения к договору                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Таблица 5

**Форма протокола оценки поставки**

| Поставщик | Дата поставки | № счет-фактуры | Параметры                     |               |                                     |                              |                    |                        |
|-----------|---------------|----------------|-------------------------------|---------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------|------------------------|
|           |               |                | Соответствие условий договора | Срок поставки | Заявленный ассортимент и количество | Соблюдение условий перевозки | Результаты приемки | Оперативность возврата |
|           |               |                |                               |               |                                     |                              |                    |                        |

Таблица 6

**Форма досье на поставщика**

| Поставщик:                          |             |                |
|-------------------------------------|-------------|----------------|
| Параметры контроля                  | Результат   |                |
| Соответствие условий договора       | Да (1 балл) | Нет (0 баллов) |
| Срок поставки                       |             |                |
| Заявленный ассортимент и количество |             |                |
| Соблюдение условий перевозки        |             |                |
| Результаты приемки                  |             |                |
| Оперативность возврата              |             |                |

Таблица 7

**Форма результата мониторинга поставщиков за \_\_\_\_\_**

| Критерий/<br>поставщик | Соотв. условий до-<br>говора | Срок поставки | Заявленный ассорти-<br>мент и количество | Соблюдение условий<br>перевозки | Рез-ты приемы | Оперативность<br>возврата | Сумма баллов |
|------------------------|------------------------------|---------------|------------------------------------------|---------------------------------|---------------|---------------------------|--------------|
| Поставщик 1            |                              |               |                                          |                                 |               |                           |              |
| Поставщик 2            |                              |               |                                          |                                 |               |                           |              |
| Поставщик 3            |                              |               |                                          |                                 |               |                           |              |
| Поставщик 4            |                              |               |                                          |                                 |               |                           |              |
| Поставщик ....         |                              |               |                                          |                                 |               |                           |              |

Проведена оценка закупочной деятельности АО «Фармация» в динамике за 2016-2018 годы по количеству наименований, сумме поставок и количеству возвратов по поставщикам категории А (табл. 8, 9, 10).

Таблица 8

**Результаты оценки закупочной деятельности АО «Фармация» в динамике за 2016-2018 годы по количеству наименований**

| № п/п | Поставщик    | 2016 г. | 2017 г. | 2018 г. |
|-------|--------------|---------|---------|---------|
| 1.    | Поставщик 3  | 1854    | 2269    | 4521    |
| 2.    | Поставщик 1  | 5125    | 4479    | 3795    |
| 3.    | Поставщик 2  | 4986    | 4841    | 4490    |
| 4.    | Поставщик 5  | 1624    | 2072    | 2458    |
| 5.    | Поставщик 14 | 936     | 1212    | 1797    |
| 6.    | Поставщик 6  | -       | 1075    | 1093    |
| 7.    | Поставщик 4  | 974     | 1140    | 2316    |

Таблица 9

**Результаты оценки закупочной деятельности АО «Фармация» в динамике за 2016-2018 годы по сумме поставок в млн. руб.**

| № п/п | Поставщик    | 2016 г. | 2017 г. | 2018 г. |
|-------|--------------|---------|---------|---------|
| 1.    | Поставщик 3  | 9,68    | 16,78   | 127,45  |
| 2.    | Поставщик 1  | 309,06  | 286,98  | 85,86   |
| 3.    | Поставщик 2  | 142,06  | 253,46  | 142,72  |
| 4.    | Поставщик 5  | 16,86   | 55,38   | 84,25   |
| 5.    | Поставщик 14 | 17,10   | 14,82   | 39,16   |
| 6.    | Поставщик 6  | -       | 1,27    | 1,70    |
| 7.    | Поставщик 4  | 4,78    | 16,51   | 23,96   |

Таблица 10

**Результаты оценки закупочной деятельности АО «Фармация» в динамике за 2016-2018 годы по количеству возвратов**

| № п/п | Поставщик    | 2016 г. | 2017 г. | 2018 г. |
|-------|--------------|---------|---------|---------|
| 1.    | Поставщик 3  | 166     | 81      | 65      |
| 2.    | Поставщик 1  | 26      | 89      | 100     |
| 3.    | Поставщик 2  | 72      | 78      | 88      |
| 4.    | Поставщик 5  | 39      | 44      | 49      |
| 5.    | Поставщик 14 | 54      | 43      | 36      |
| 6.    | Поставщик 6  | -       | 18      | 22      |
| 7.    | Поставщик 4  | 13      | 17      | 20      |

Показатели мониторинга качества лекарственных средств, поступившей в АО «Фармация» за 2015-2019 годы представлены в таблице 11.

Таблица 11

**Показатели мониторинга качества лекарственных средств, поступившей в АО «Фармация» за 2015-2019 гг.**

| Показатели                                                                                             | 2015                     | 2016                    | 2017                     | 2018                    | 2019                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Количество про-анализированных серий ЛС, из них забраковано:                                           | 42 988<br>101<br>(0,23%) | 56 994<br>277<br>(0,5%) | 68 470<br>495<br>(0,72%) | 53 905<br>658<br>(1.3%) | 40 644<br>457<br>(1,12%) |
| Количество серий недобро-качественных ЛС, подлежащих изъ-ятию по письмам Росздравнадзора, в том числе: |                          |                         |                          |                         |                          |
| возвращено постав-щикам,                                                                               | 152                      | 105                     | 142                      | 233                     | 121                      |
| отсутствует в сети                                                                                     | 68                       | 79                      | 84                       | 196                     | 102                      |
|                                                                                                        | 84                       | 30                      | 58                       | 37                      | 19                       |

Результаты анализа претензий, направленных поставщикам за 2018 год по результатам приёмочного контроля ОКК АО «Фармация» представлены в таблице 12.

Таблица 12

**Анализ претензий, направленных поставщикам за 2018 год по результатам приёмочного контроля ОКК АО «Фармация»**

| № п/п | Поставщик    | Общее кол-во претензий | Возврат продукции |
|-------|--------------|------------------------|-------------------|
| 1.    | Поставщик 3  | 166                    | 160               |
| 2.    | Поставщик 1  | 100                    | 92                |
| 3.    | Поставщик 2  | 88                     | 79                |
| 4.    | Поставщик 23 | 56                     | 33                |
| 5.    | Поставщик 9  | 49                     | 38                |
| 6.    | Поставщик 5  | 49                     | 30                |
| 7.    | Поставщик 11 | 36                     | 18                |
| 8.    | Поставщик 14 | 36                     | 29                |
| 9.    | Поставщик 32 | 22                     | 18                |
| 10.   | Поставщик 34 | 21                     | 17                |
| 11.   | Поставщик 4  | 20                     | 15                |
| 12.   | Поставщик 37 | 16                     | 16                |
| 13.   | Поставщик 6  | 13                     | 11                |
| 14.   | Поставщик 8  | 12                     | 8                 |
| 15.   | Поставщик 12 | 11                     | 9                 |
| 16.   | Поставщик 26 | 9                      | 9                 |
| 17.   | Поставщик 17 | 8                      | 3                 |
| 18.   | Поставщик 7  | 6                      | 4                 |
| 19.   | Поставщик 36 | 6                      | 4                 |
| 20.   | Поставщик 15 | 5                      | 3                 |
| 21.   | Поставщик 10 | 5                      | 3                 |
| 22.   | Поставщик 19 | 5                      | 5                 |
| 23.   | Поставщик 13 | 5                      | 5                 |
| 24.   | Поставщик 25 | 4                      | 2                 |
| 25.   | Поставщик 28 | 4                      | 2                 |
| 26.   | Поставщик 29 | 3                      | 2                 |
| 27.   | Поставщик 35 | 3                      |                   |
| 28.   | Поставщик 16 | 3                      | 1                 |
| 29.   | Поставщик 18 | 3                      | 1                 |
| 30.   | Поставщик 20 | 3                      | 3                 |
| 31.   | Поставщик 33 | 3                      | 1                 |
| 32.   | Поставщик 20 | 3                      | 3                 |
| 33.   | Поставщик 21 | 2                      | 2                 |
| 34.   | Поставщик 24 | 2                      | 2                 |

| № п/п | Поставщик    | Общее кол-во претензий | Возврат продукции |
|-------|--------------|------------------------|-------------------|
| 35.   | Поставщик 27 | 2                      | 2                 |
| 36.   | Поставщик 30 | 2                      | 2                 |
| 37.   | Поставщик 35 | 2                      | 2                 |
| 38.   | Поставщик 31 | 2                      | 2                 |
| 39.   | Поставщик 38 | 2                      | 1                 |
|       | ИТОГО: 39    | 787                    | 637               |

Мониторинг закупочной деятельности АО «Фармация» и оценка деятельности поставщиков позволили руководству предприятия принять ряд управленческих решений по оптимизации управления товарными запасами. Ежегодно происходит перераспределение объема закупок между поставщиками. Определяющим критерием для принятия такого решения является снижение качества поставок и увеличения количества возвратов.

Одним из существенных решений руководства явилась централизация закупок на уровне оптового склада предприятия и приемочного контроля лекарственных препаратов на уровне отдела контроля качества предприятия.

Планируется разработать стандарт предприятия по закупке лекарственных препаратов и провести автоматизацию документооборота по оценке поставщиков.

**Вывод.** Отсутствие стандартизированного подхода к всесторонней оценке поставок требует больших временных и ресурсных затрат на проведение входного (приемочного контроля) лекарственных препаратов и возврат продукции и, как следствие, увеличению затрат предприятия. Стандартизации процесса закупа лекарственных средств в АО «Фармация» и автоматизация документооборота по оценке поставщиков позволит предприятию более эффективно управлять товарными запасами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бреднева Н. Д., Угрюмова Т. А., Кочнева Л. А. Совершенствование процесса свободной закупки лекарственных средств на основе разработки критериев выбора и оценки поставщиков в АО «Фармация» // Тезисы докладов конгресса «Человек и лекарство Урал-2019». Тюмень, 2019. С. 14-15.
2. Верещагина К. Ю. Финансовое управление товарными запасами аптечной организации // Сборник материалов международной научно-практической конференции «Новые информационные технологии в науке нового времени». 2016. С. 90-93.
3. Корецкая Л. В. Оценка эффективности управления товарными запасами фармацевтической организации // Сборник материалов межрегиональной научной конференции с международным участием Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2014. С. 319-322.
4. Куантаева Ш. Г., Санзыбаева А. М., Ахелова Ш. Л., Садыков Н. Х., Омари А. М. Маркетинговые исследования товарных запасов фармацевтической организации // Сборник статей «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» по материалам XXXI международной научно-практической конференции. Москва, 2020. С. 132-140.

5. Кугач В. В., Мастыков А. Н. Системы управления запасами // Рецепт. 2007. № 5 (55). С. 13-20.
6. Кузнецова Ю. И. Критерии выбора поставщика // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2013. № 3. С. 694-694.
7. Плохих И. В., Раздорская И. М. Экспериментальная модель принятия стратегических решений в системе сбалансированных показателей аптечной организации // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2018. № 9. С. 52-57.
8. Посылкина О. В., Хромых А. Г. Внедрение эффективных систем защиты фармацевтических логистических цепей от проникновения фальсифицированной продукции // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2013. № 18 (161). С. 240-246.
9. Посылкина О. В., Новицкая Ю. Е., Хромых А. Г. Направления повышения качества и эффективности процессов управления запасами в оптовых фармацевтических компаниях // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2015. № 4 (201). С. 202-209.
10. Полунова В. В., Логунова Л. Н. Методические подходы к управлению товарными запасами в аптечных организациях // Материалы XII Тихоокеанского медицинского конгресса с международным участием: Приложение к Тихоокеанскому медицинскому журналу. 2015. С. 73.
11. Раздорская И. М., Плохих И. В. Методические подходы к управлению товарными запасами парафармацевтической продукции // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2014. № 4. С. 85-90.
12. Степанов А. С. Оптимизация товарных запасов аптечных организаций // Дальневосточный медицинский журнал. 2013. № 4. С. 76-78.
13. Тоболкина В. А., Зудина Е. К., Кочнева Л. А. Разработка критериев выбора и оценки поставщиков аптечных организаций // Университетская медицина Урала. 2019. № 1. С. 38-41.
14. Умнова С. А. Комплексное моделирование процессов управления материальными потоками для предприятий фармацевтического рынка // Современные наукоемкие технологии. Региональное приложение. 2013. № 2. С. 97-103.
15. Черешнева Н. Д., Смирнов А. В. Разработка оптимального перечня лекарственных средств для включения в формуляры службы геронтологии на основе экспертной оценки // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 9, № 4. С. 80-82.

#### Контактная информация

Угрюмова Татьяна Анатольевна, тел.: +7 (3452) 20-73-12, e-mail: farm87@inbox.ru.

#### Сведения об авторах

Бреднева Надежда Дмитриевна, д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Угрюмова Татьяна Анатольевна, к. фарм. н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Тоболкина Вера Анатольевна, к. фарм. н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кочнева Лариса Александровна, магистрант 2 года обучения по направлению «Общественное здравоохранение» ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.



Бреднева Н. Д., Фирсенко Н. П., Путинцева А. С., Осипова А. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЛЬГОТНОМ ЛЕКАРСТВЕННОМ ОБЕСПЕЧЕНИИ ОТДЕЛЬНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

**Цель.** Изучить лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан при хроническом заболевании органов дыхания, систематизировать показатели льготного лекарственного обеспечения за период 2017-2018 года, выявить структуру потребления лекарственных препаратов, применяемых для фармакотерапии бронхиальной астмы, в льготном лекарственном обеспечении отдельных категорий граждан, имеющих право на меры социальной поддержки (МСП), в Тюменской области.

**Материалы и методы.** Показатели лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на меры социальной поддержки по возмещению стоимости лекарственных препаратов, отпущенных по рецепту врача при амбулаторном лечении бронхиальной астмы, за период 2017-2018 года, их динамика, структура потребления лекарственных препаратов. В процессе исследования использовался системный подход, методы: ситуационно-логического анализа, контент-анализ, ABC-анализ, XYZ-анализ, компьютерных технологий.

**Результаты.** Изучение системы социальной поддержки лиц, страдающих отдельными заболеваниями, на примере льготного лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой, показало многогранность этой системы. За 2017-2018 года сохраняется положительная динамика показателей льготного лекарственного обеспечения отдельных категории граждан, имеющих право на МСП, в части фармакотерапии бронхиальной астмы. Выявлена структура потребления лекарственных препаратов, применяемых для фармакотерапии БА, в льготном лекарственном обеспечении лиц, страдающим этим заболеванием, в Тюменской области за период 2017-2018 года. Интегрированы результаты ABC- и XYZ-анализа лекарственных препаратов в разрезе МНН, определены группы ЛП по потребительской стоимости и степени надежности прогноза потребления.

**Заключение.** Обоснована необходимость проведения фармако-экономического анализа фармакотерапии БА для оптимизации ассортимента ЛП и необходимого объема их закупа для государственных нужд.

**Ключевые слова:** льготное лекарственное обеспечение, меры социальной поддержки, стандарт медицинской помощи, бронхиальная астма, фармакотерапевтические группы, ABC-анализ, XYZ-анализ.

**Актуальность.** По данным единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) болезни органов дыхания занимают третье место среди причин смертности населения Российской Федерации (РФ) после заболеваний сердечно-сосудистой системы и новообразований. Из хронических заболеваний органов дыхания наиболее распространенными остаются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [2]. Кроме того, ХОБЛ и БА снижают качество жизни и уменьшают количество работоспособного населения страны. По данным статистики заболеваемость населения болезнями органов дыхания в РФ составляет 369,8 случаев на 1000 населения. Регулярное применение лекарственных препаратов (ЛП) для предупреждения обострений и уменьшения выраженности симптомов заболевания, социальная поддержка по возмещению стоимости лекарственных препаратов является важным аспектом в комплексе медицинских мероприятий [4, 13, 14]. С 2015 года по 2017 год смертность от болезней органов дыхания в Тюменской области (без учета автономных округов) снизилась почти в два раза и составила в 2017 году – 29,2 человек на 100 тыс. населения и занимает четвертое место в структуре причин смертности.

**Цель.** Изучить лекарственное обеспечение отдельных категорий граждан при хроническом заболевании органов дыхания, систематизировать показатели льготного лекарственного обеспечения за период 2017-2018 годов, выявить структуру потребления лекарственных препаратов, применяемых для фармакотерапии бронхиальной астмы, в льготном лекарственном обеспечении отдельных категорий граждан, имеющих право на меры социальной поддержки (МСП), в Тюменской области.

**Материалы и методы.** Показатели лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на меры социальной поддержки по возмещению стоимости лекарственных препаратов, отпущенных по рецепту врача при амбулаторном лечении бронхиальной астмы, за период 2017-2018 годов, их динамика, структура потребления лекарственных препаратов. В процессе исследования использовался системный подход, методы: ситуационно-логического анализа, контент-анализ, ABC-анализ, XYZ-анализ, компьютерных технологий.

**Результаты.** Форма, порядок и условия предоставления социальной поддержки отдельным категориям граждан по возмещению расходов на оплату лекар-

Bredneva N. D., Firsenko N. P., Putintseva A. S., Osipova A. V.

**PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF BRONCHIAL ASTHMA MEDICATION THERAPY IN PREFERENTIAL MEDICATION PROVISION FOR CERTAIN CATEGORIES OF CITIZENS OF THE TYUMEN REGION**

**Aim.** To study the medication supply of certain categories of citizens with chronic respiratory diseases, systematize the indicators of preferential medication provision for the period 2017-2018, to identify the structure of consumption of medication used for pharmacotherapy of bronchial asthma in the preferential medication supply of certain categories of citizens entitled to social support measures in the Tyumen region.

**Materials and methods.** Indicators of medication provision for certain categories of citizens entitled to social support measures for reimbursing the cost of medication prescribed by a doctor's prescription for outpatient treatment of bronchial asthma for the period 2017-2018, their dynamics, structure of medication consumption. The study used a systematic approach, as well as methods: situational-logical analysis, content analysis, ABC analysis, XYZ analysis.

**Results.** The study of the system of social support for individuals suffering from certain diseases, using the example of preferential medication support for patients with bronchial asthma, showed the versatility of this system. For 2017-2018, there is a positive trend in the indicators of preferential medication provision for certain categories of citizens entitled to social support measures in terms of pharmacotherapy of bronchial asthma. The consumption pattern of medication used for the pharmacotherapy of asthma in the preferential medication provision of people suffering from this disease in the Tyumen region for the period 2017-2018 was revealed. The results of the ABC and XYZ analysis of drugs in the context of International Nonproprietary Names are integrated, groups of drugs are determined by their use value and the degree of reliability of the consumption forecast.

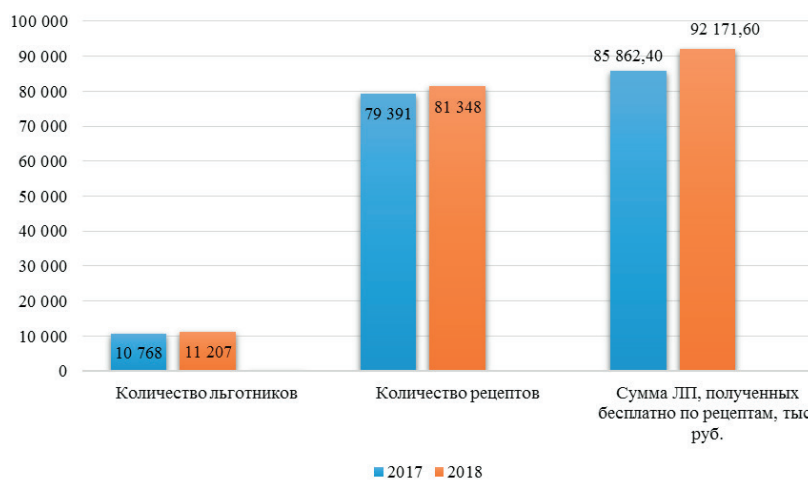
**Conclusion.** The need for a pharmacoeconomic analysis of the pharmacotherapy of Bronchial Asthma is substantiated to optimize the range of medication and the necessary volume of their procurement for state needs.

**Keywords:** preferential medication provision, social support measures, standard of care, bronchial asthma, pharmacotherapeutic groups, ABC-analysis, XYZ-analysis.

ственных препаратов и медицинских изделий определены постановлением Администрации Тюменской области от 15.12.2004 № 178-пк «О мерах социальной поддержки, осуществляемых путем возмещения расходов на оплату лекарственных препаратов для медицинского применения и медицинских изделий» [1, 8]. Данным постановлением органа исполнительной власти субъекта РФ заболевание бронхиальная астма включено в перечень заболеваний (31 заболевание), при лечении которого в амбулаторных условиях пациенты получают лекарственные препараты по рецепту врача бесплатно. Перечень лекарственных средств для оказания мер социальной поддержки утверждается Территориальной программой государственных гарантий (ТПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи гражданам Тюменской области на основании соответствующего стандарта медицинской помощи (СМП) и перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [8]. В 2018 году правом на меры социальной поддержки для получения лекарственных средств для лечения БА воспользовалось 11 207 человек, что выше показателя 2017 года на 439 человек (рис. 1).

В связи с включением в схемы лечения БА комбинированных лекарственных препаратов произошел рост средней стоимости рецепта, которая в 2018 году составила 1133 рубля. Соответственно возросли затраты бюджета на оказание социальной поддержки больным бронхиальной астмой по оплате лекарственных препаратов, отпущенных по рецепту врача бесплатно. Отмечено увеличение числа граждан, воспользовавшихся этой льготой.

Территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания медицинской по-



**Рис. 1.** Динамика показателей, характеризующих льготное лекарственное обеспечение лиц с заболеванием БА, получивших меры социальной поддержки в Тюменской области, за период 2017-2018 гг.

мощи гражданам Тюменской области утверждает перечень лекарственных препаратов, отпускаемых населению в соответствии с перечнем групп населения и категорий заболеваний, при амбулаторном лечении которых лекарственные препараты и изделия медицинского назначения отпускаются по рецептам врачей бесплатно (далее – Перечень ЛП) [6, 11]. Действующий перечень лекарственных препаратов для оказания мер социальной поддержки утверждён постановлением Правительства Тюменской области от 28.12.2018 № 550-п «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов». Перечень включает 383 международных непатентованных наименования (МНН) лекарственных средств, гармонизирован с Перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и Перечнем лекарственных препаратов для медицинского применения, предназначенным для обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на государственную социальную помощь в виде набора социальных услуг (табл. 1).

Анализ перечня ЛП, утверждаемый ТППГ для осуществления мер социальной поддержки за последние три года показал, что перечни 2017 и 2018 годов не имели изменений по количеству наименований, на 2019 год список дополнился новыми международными непатентованными наименованиями препаратов. Так, группа селективных бета 2-адреномиметиков в 2019 году наряду с салбутамолом и формотеролом включает индакатерол, группа комбинированных ЛП расширилась на 5 позиций (вилантерол + флутиказона фуоат, мометазон + формотерол, вилантерол +

умеклидиния бромид, гликопиррония бромид + индакатерол, олодатерол + тиотропия бромид), которые не включены в стандарт медицинской помощи при БА, добавилось новое антихолинергическое средство – гликопиррония бромид, в группу муколитических средств помимо амброксола и ацетилцистеина включена дорназа альфа, антигистаминные средства системного действия содержат четыре МНН (включен дифенгидрамин), группа средств системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, кроме аминофиллина, содержит такие препараты как омализумаб и фенспирид [9, 10, 11].

Таким образом, перечень ЛП для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей, утвержденный ТППГ на 2019 год, вырос в 1,6 раз и включает 28 МНН, что составляет 7,3% от общего количества МНН лекарственных средств Перечня ЛП, утвержденного ТППГ для оказания социальной поддержки.

АВС-анализ ассортиментных позиций ЛП, отпущенных для лечения бронхиальной астмы бесплатно как социальная поддержка, показал, что в период 2017-2018 года более 80% затрат от годового объема расхода на фармакотерапию БА приходилось на три лекарственных средства: будесонид + формотерол, ипратропия бромид + фенотерол и будесонид. Эти препараты представлены по объему затрат в группе А (таблица 2).

Проведенный XYZ-анализ не позволил выявить в 2017 и 2018 годах ассортимент ЛП наиболее стабильного потребления с точностью прогноза потребления не менее 90%. Со средней степенью прогнозирования (группа Y) в 2017 году выделено 3 препарата, а в 2018-6 препаратов (в разрезе МНН) (табл. 3).

Таблица 1

Результаты изучения перечня лекарственных препаратов для осуществления социальной поддержки лиц, страдающих БА

| № п/п | АТХ группа (ФТГ)                                                                                                              | Количество наименований ЛП |          | Наличие этих наименований ЛП          |                                                                                                              |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       |                                                                                                                               | 2017-2018 года             | 2019 год | перечень ЖН ВЛП                       | стандарт МП                                                                                                  |
| 1.    | селективные бета 2-адреномиметики                                                                                             | 2                          | 3        | 3                                     | не включен индакатерол                                                                                       |
| 2.    | адренергические средства в комбинации с глюкокортикоидами (ГКС) или другими препаратами, кроме антихолинергических средств    | 3                          | 5        | 4 (не включен мометазон + формотерол) | не включены 3 комбинации: беклометазон + формотерол, вилантерол + флутиказона фуоат, мометазон + формотерол) |
| 3.    | адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами (АХС), включая тройные комбинации с кортикостероидами | 1                          | 4        | 4                                     | включен один ипратропия бромид + фенотерол                                                                   |
| 4.    | глюкокортикоиды                                                                                                               | 2                          | 2        | 2                                     | включены все 2 МНН                                                                                           |
| 5.    | антихолинергические средства                                                                                                  | 2                          | 3        | 3                                     | не включен гликопиррония бромид и тиотропия бромид                                                           |
| -6.   | противоаллергические средства, кроме глюкокортикоидов                                                                         | 1                          | 1        | 1                                     | нет в стандарте                                                                                              |
| 7.    | муколитические препараты                                                                                                      | 2                          | 3        | 2 (не включена дорназа альфа)         | не включена дорназа альфа                                                                                    |
| 8.    | антигистаминные средства системного действия                                                                                  | 3                          | 4        | 4                                     | не включен дифенгидрамин                                                                                     |
| 9.    | другие средства системного действия                                                                                           | 1                          | 3        | 3                                     | включен только аминофиллин                                                                                   |

Таблица 2

**Показатели затрат на ЛП для лечения БА в разрезе трех наименований (МНН), вошедших группу А**

| МНН                           | Сумма затрат (млн. руб.) | Средняя стоимость рецепта (руб.) | Удельный вес затрат в общем объеме затрат (%) |
|-------------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| 2017 год                      |                          |                                  |                                               |
| Будесонид + формотерол        | 53, 492                  | 1823,98                          | 62                                            |
| Ипратропия бромид + фенотерол | 9, 572                   | 387,00                           | 11                                            |
| Будесонид                     | 6, 765                   | 1053,83                          | 8                                             |
| Всего                         | 69, 829                  | 1088,27                          | 81                                            |
| 2018 год                      |                          |                                  |                                               |
| Будесонид + формотерол        | 62, 911                  | 1 631,29                         | 68                                            |
| Ипратропия бромид + фенотерол | 9, 045                   | 356,68                           | 10                                            |
| Будесонид                     | 7, 611                   | 796,93                           | 8                                             |
| Всего                         | 79, 567                  | 928,30                           | 86                                            |

Таблица 3

**Показатели прогнозирования объема потребления ЛП для лечения бронхиальной астмы, вошедших в группу У**

| № п/п    | МНН                           | Коэффициент вариации, % | № п/п    | МНН                           | Коэффициент вариации, % |
|----------|-------------------------------|-------------------------|----------|-------------------------------|-------------------------|
| 2017 год |                               |                         | 2018 год |                               |                         |
| 1        | Беклометазон                  | 18                      | 1        | Беклометазон                  | 11                      |
| 2        | Ипратропия бромид + фенотерол | 21                      | 2        | Будесонид + формотерол        | 13                      |
| 3        | Будесонид + формотерол        | 24                      | 3        | Салметерол + флутиказон       | 15                      |
|          |                               |                         | 4        | Ипратропия бромид + фенотерол | 16                      |
|          |                               |                         | 5        | Формотерол                    | 21                      |
|          |                               |                         | 6        | Будесонид                     | 25                      |

При интеграции результатов ABC- и XYZ-анализ выделено несколько групп лекарственных препаратов по МНН в зависимости от потребительной стоимости и степени надежности прогноза потребления (табл. 4, 5).

Интегрированный ABC- и XYZ анализ за двухлетний период выявил лидирующие позиции лекарственных препаратов двух МНН: будесонид + формотерол (часто назначаемый препарат из ФТГ адренергических средств в комбинации с глюкокортикоидами) и ипратропия бромид + фенотерол (ФТГ – адренергические средства в комбинации с антихолинергическими средствами). В 2017 году данные препараты стабильно назначались врачами и закупались для государственных нужд (социальная поддержка). В 2018 году будесонид, входящий в ФТГ глюкокортикоидов, с высокой потребительной стоимостью перешел из ранга стохастического потребления в группу препаратов со средней

степенью прогноза потребления. Препараты двух МНН (салметерол + флутиказон и формотерол) со средней потребительной стоимостью перешли из группы ЛП со стохастическим потреблением в группу относительно стабильного потребления. Их место заняли препараты двух МНН: беклометазон + формотерол, который не входит в стандарт медицинской помощи больным бронхиальной астмой, и препарат сальбутамол. В предыдущем году данные ЛП занимали позиции с низкой потребительной стоимостью и стохастическим потреблением. Из ФТГ антихолинергических средств чаще всего назначался тиотропия бромид, не предусмотренный стандартом медицинской помощи для лечения БА [7].

Таблица 4

**Матричная проекция интегрированного ABC- и XYZ-анализа за 2017 год**

| Потребительная стоимость \ Степень прогноза | Высокая | Средняя         | Низкая                                                             |
|---------------------------------------------|---------|-----------------|--------------------------------------------------------------------|
|                                             | Высокая |                 | 1. Будесонид + формотерол<br>2. Ипратропия бромид + фенотерол      |
| Средняя                                     |         | 1. Беклометазон | 1. Салметерол + флутиказон<br>2. Тиотропия бромид<br>3. Формотерол |
| Низкая                                      |         |                 | 20 МНН                                                             |

Таблица 5

**Матричная проекция интегрированного ABC- и XYZ-анализа за 2018 год**

| Потребительная стоимость \ Степень прогноза | Высокая | Средняя                                                        | Низкая                                                                        |
|---------------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
|                                             | Высокая |                                                                | 1. Будесонид + формотерол<br>2. Ипратропия бромид + фенотерол<br>3. Будесонид |
| Средняя                                     |         | 1. Беклометазон<br>2. Салметерол + флутиказон<br>3. Формотерол | 1. Беклометазон + формотерол<br>2. Тиотропия бромид<br>3. Сальбутамол         |
| Низкая                                      |         |                                                                | 20 МНН                                                                        |

Самая многочисленная по количеству МНН группа по затратам составляет всего 0,48% от общей суммы затрат на лекарственную терапию данной нозологии. Эта группа в основном представлена ЛП системного действия, назначаемыми в периоды обострения хронического заболевания либо по индивидуальным показаниям пациенту. В связи с этим прогнозирование



объема потребления данных препаратов затруднено. К ним относятся отдельные антибиотики, муколитические средства, хромоглициевая кислота (не включена в стандарт лечения), антигистаминные средства системного действия.

Для оценки эффективности использования данной группы лекарственных препаратов, необходимо проведение VEN-анализа ассортиментных позиций с применением экспертных оценок, который позволит установить приоритеты для закупок ЛП, оптимизировать ассортимент препаратов, их объем для льготного лекарственного обеспечения.

Реализация Государственной программы «Фарма 2030» позволила увеличить долю отечественных препаратов в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и соответственно в льготном лекарственном обеспечении [12]. Так, в 2018 году в Тюменской области доля отечественных препаратов для фармакотерапии БА составила 48% (2017 год – 46%). Организация лекарственного обеспечения основана на изучении потребности в необходимых лекарственных препаратах, формировании заявки медицинской организации на их закуп для государственных нужд, выписки рецептов и отпуска лекарственных препаратов бесплатно. По действующим правилам эти мероприятия включают сведения о необходимом лекарственном препарате только по международному непатентованному наименованию лекарственного препарата, форме выпуска и дозировке. Лишь при отпуске лекарственного препарата по льготному рецепту пациент получает конкретное торговое наименование, форма выпуска и дозировка которого соответствует МНН [5]. В 2018 году на социальную поддержку лиц, страдающих бронхиальной астмой, было закуплено 28 МНН лекарственных препаратов, что соответствует 55 торговым наименованиям [15]. Замена одного ТН на другое является одной из причин неудовлетворенности граждан в системе льготного лекарственного обеспечения. Медицинскими работниками, фармацевтическими работниками проводится разъяснительная работа среди пациентов об эффективности воспроизведенных и взаимозаменяемых лекарственных препаратов. Для доказательной базы эффективности препаратов необходим реестр взаимозаменяемых лекарственных препаратов, типовые инструкции по медицинскому применению взаимозаменяемых лекарственных препаратов, а также повышение профиля безопасности и эффективности регистрируемых воспроизведенных лекарственных препаратов. Фармацевтическим работникам при отпуске препарата по рецепту необходимо учитывать возраст пациента и противопоказания конкретного препарата под торговым наименованием. Так, препарат будесонид + формотерол поставлен для льготного лекарственного обеспечения по двум торговым наименованиям: Симбикорт Турбухалер, который противопоказан детям до 6 лет, и Формисонид-натив, в противопоказаниях которого указан детский возраст до 18 лет.

#### Выводы:

1. Изучение системы социальной поддержки лиц, страдающих отдельными заболеваниями, на примере льготного лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой, показало многогранность этой системы.
2. За 2017-2018 года сохраняется положительная динамика показателей льготного лекарственного обеспечения отдельных категории граждан, имеющих право на МСП, в части фармакотерапии бронхиальной астмы.
3. Выявлена структура потребления лекарственных препаратов, применяемых для фармакотерапии БА, в льготном лекарственном обеспечении лиц, страдающим этим заболеванием, в Тюменской области за период 2017-2018 года.
4. Интегрированы результаты ABC- и XYZ-анализа лекарственных препаратов в разрезе МНН, определены группы ЛП по потребительской стоимости и степени надежности прогноза потребления.
5. Обоснована необходимость проведения фармакоэкономического анализа фармакотерапии БА для оптимизации ассортимента ЛП и необходимого объема их закупа для государственных нужд.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дивеева Н. И. Льготное лекарственное обеспечение граждан Российской Федерации // Мониторинг правоприменения [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://pravoprim.spbu.ru/yurisprudentsiya/zashchita-prav-grazhdan/item/435-igotnoe-lekarstvennoe-obespechenie-grazhdan-rossijskoj-federatsii> (дата обращения: 25.02.2019).
2. Кытикова О. Ю., Гвозденко Т. А., Антонюк М. В. Современные аспекты распространенности хронических бронхолегочных заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2017. № 64. С. 94-100.
3. Лапик С. В., Сагадеева Е. М. Клинико-патогенетические особенности бронхиальной астмы у жителей Тюменского региона // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11, № 3. С. 30-31.
4. Лоншакова А. П., Фирсенко Н. П., Чикаренко Е. И. Организационная характеристика лекарственного обеспечения льготных категорий граждан в Тюменской области с 2011 года по 2016 год // Уральский медицинский журнал. 2016. № 1 (8). С. 37-39.
5. Манеева Е. С., Елисеева Е. В. Клинико-экономический анализ номенклатуры лекарственных препаратов, предназначенных для льготного обеспечения отдельных категорий граждан // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 84-86.
6. Муратова Н. П., Андрианова Г. Н. Социальные аспекты в деятельности аптечных и медицинских организаций для гарантированного лекарственного обеспечения: учебное пособие для провизоров-интернов, медицинских и фармацевтических работников / под редакцией Г. Н. Андриановой. УГМУ, 2015. 287 с.
7. О мерах социальной поддержки, осуществляемых путем возмещения расходов на оплату лекарственных препаратов для медицинского применения и медицинских изделий: постановление Администрации Тюменской области от 15.12.2004 № 178-пк (с изм. от 15.07.2016) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru).

8. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов: постановление Правительства Тюменской области от 28.12.2018 № 550-п [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/7200201812290001>.
9. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов: постановление Правительства Тюменской области от 28.12.2016 № 595-п [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://tniikip.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/5ef/5ef43bd5454d8921e6d1355a0608925f.pdf>.
10. О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Тюменской области на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов: постановление Правительства Тюменской области от 25.12.2017 № 676-п [Электронный ресурс].
11. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2019 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства Российской Федерации от 10.12.2018. № 2738-р [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru).
12. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным астмой: приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.09.2007 № 600 [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.consultant.ru](http://www.consultant.ru).
13. Фармрынок уходит от импортозависимости // Новая аптека: электронный журн. 2016. № 11 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://e.novapteca.ru/article.aspx?aid=508624> (дата обращения: 18.02.2019).
14. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Российское респираторное общество. М., 2016. [Электронный ресурс].
15. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. М. 2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://journal.pulmonology.ru/pulm/article/download/385/383> (дата обращения: 10.11.2019).
16. Чикаренко Е. И., Бреднева Н. Д., Фирсенко Н. П., Путинцева А. С. Новые технологии лекарственного обеспечения льготных категорий граждан в Тюменской области // Уральский медицинский журнал. 2017. № 6. С. 73-75.
17. Чикаренко Е. И., Бреднева Н. Д., Фирсенко Н. П., Путинцева А. С. Новые технологии лекарственного обеспечения льготных категорий граждан в Тюменской области // Уральский медицинский журнал. 2017. № 6. С. 73-75.

---

#### Контактная информация

Фирсенко Наталья Петровна, тел.: +7 (3452) 20-73-12, e-mail: [farm87@inbox.ru](mailto:farm87@inbox.ru).

#### Сведения об авторах

Бреднева Надежда Дмитриевна, д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Фирсенко Наталья Петровна, к. фарм. н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Путинцева Алеся Сергеевна, к. фарм. н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Осипова Анна Владимировна, магистрант второго года обучения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Гаязова А. Ф., Семенова К. А., Нагибин С. И., Болотнова Т. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## СТРУКТУРА И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

**Цель.** Изучить структуру и клиническую характеристику хронических заболеваний толстой кишки в практике участкового врача-терапевта.

**Материалы и методы.** Обследовано 388 человек. Рассмотрена структура хронической патологии толстой кишки на терапевтическом участке по данным комплексных клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных исследований.

**Результаты.** В структуре хронических заболеваний толстой кишки в практике участкового врача-терапевта чаще встречаются полипы – 69,3% (n = 148), реже встречаются атрофический колит – 13,1% (n = 28), дивертикулы – 9,3% (n = 20) и долихосигма – 6,5% (n = 14), крайне редко встречаются язвенный колит – 0,9% (n = 2) и рак – 0,9% (n = 2). Среди полипов толстой кишки преобладают тубулярные аденомы (54,1%). Статистически значимых различий по количеству пациентов, которые предъявляли жалобы, в группах с атрофическим колитом, долихосигмой, дивертикулами, злокачественными новообразованиями, полипами в сравнении с контрольной группой нет.

**Заключение.** В структуре хронических заболеваний толстой кишки в практике участкового врача-терапевта преобладают тубулярные полипы, которые характеризуются неярко выраженной симптоматикой.

**Ключевые слова:** толстая кишка, структура, хронические заболевания.

**Актуальность.** Хронические заболевания толстой кишки несут высокие экономические потери [7]. Некоторые заболевания толстой кишки имеют высокую предрасположенность к озлокачествлению [3]. Полипы являются предраковыми заболеваниями колоректальной области, а их своевременная диагностика и удаление является эффективным способом профилактики рака [8, 9]. Ранняя диагностика и лечение полипов толстой кишки снижает риск развития рака толстой кишки [5]. У мужчин и у женщин полипы встречаются с одинаковой частотой. Пик заболеваемости полипами приходится на возраст 50-70 лет [10]. Полипы толстой кишки на ранней стадии имеют бессимптомное течение, поэтому их ранняя диагностика с помощью скрининговых методов обследования имеет большое значение на амбулаторно-поликлиническом этапе [6]. Выявление факторов риска развития полипов толстой кишки способствует ранней диагностике и профилактике полипов толстой кишки до момента их озлокачествления [1]. Болезнь Крона и язвенный колит так же относят к предраковым заболеваниям толстой кишки. Риск развития рака при болезни Крона и язвенном колите увеличивают следующие факторы риска: начало заболевания в раннем возрасте, длительность течения заболевания, отягощенный наследственный анамнез по раку колоректальной области, тяжелое течение болезни, распространенность процесса, частые обострения [7]. Язвенный колит и болезнь Крона относят к наиболее тяжелым хроническим заболеваниям толстой кишки, эти заболевания характеризуются тяжелыми осложнениями и частыми летальными исходами. Заболевания социально значимы, так как преобладают у лиц трудоспособного возраста и лечение рецидивов заболеваний

проводится в стационаре [7]. В 2012 году в России частота обнаружения дивертикулов толстой кишки по результатам рентгеноэндоскопических исследований встречалась у 28,8% больных. Встречаемость дивертикулов толстой кишки растет с возрастом пациента: в возрасте 40-50 лет дивертикулы встречаются у 5-10% населения, в 50-60 лет дивертикулы встречаются у 14% населения, у людей старше 60 лет – в 30%, а в возрасте старше 80 лет дивертикулы встречаются у 60-65% населения. Дивертикулы толстой кишки распространены одинаково у мужчин и женщин и опасны развитием осложнений: язвы, кровотечения, стомы, острая кишечная непроходимость, перфорации [7]. 30-дневная смертность при осложнениях дивертикулита составляет 4,7%, за год от осложнений умирают 9,8% больных [2].

**Цель.** Изучить структуру и клиническую характеристику хронических заболеваний толстой кишки в практике участкового врача-терапевта.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 388 пациентов, которым выполнена колоноскопия в «МКМЦ «Медицинский город» по направлению врача-терапевта ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 3», г. Тюмень. Рассмотрена структура хронической патологии толстой кишки на терапевтическом участке по данным комплексных клинико-лабораторных, функциональных и инструментальных исследований. Проведено анкетирование пациентов на предмет выявления симптомов, характерных для хронических заболеваний толстой кишки. Результаты исследования обработаны с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и STATISTICA 10,0 (StatSoft Inc., США), для расчета статистически значимых различий в группах по качественным признакам использовали непараме-

Gaiazova A. F., Semenova K. A., Nagibin S. I., Bolotnova T. V.

**STRUCTURE AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC DISEASES OF THE COLON IN THE PRACTICE OF A DISTRICT PHYSICIAN**

**Aim.** To study the structure and clinical characteristics of chronic colon diseases in the practice of a district physician.

**Materials and methods.** 388 people were examined. The structure of chronic colon pathology in the therapeutic area is considered according to the data of complex clinical and laboratory, functional and instrumental studies.

**Results.** In the structure of chronic diseases of the colon in the practice of the district doctor-therapist, polyps are more common-69.3% (n = 148), atrophic colitis is less common – 13.1% (n = 28), diverticula – 9.3% (n = 20) and dolichosigma – 6.5% (n = 14), ulcerative colitis – 0.9% (n = 2) and cancer – 0.9% (n = 2). Among polyps of the colon is dominated by tubular adenoma (54.1 per cent). There were no statistically significant differences in the number of patients who complained in the groups with atrophic colitis, dolichosigma, diverticula, malignant neoplasms, and polyps compared to the control group.

**Conclusions.** In the structure of chronic diseases of the colon in the practice of the district doctor-therapist, tubular polyps predominate, which are characterized by mild symptoms.

**Keywords:** colon, structure, chronic diseases.

трический критерий  $\chi^2$  по Пирсону. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона между 1-м и 3-м квартилями (Me (25%; 75%). Нормальное распределение количественных данных проверялось критериями: Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для сравнения медианы в двух независимых группах применяли критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали данные при  $p < 0,05$ , вероятность различий составяла 95% и более. Все пациенты дали информированное добровольное согласие на обследование.

**Результаты и обсуждение.** Участковым врачом терапевтом на основании приказа Минздрава России от 13.03.2019 № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» и регионального приказа Департамента здравоохранения Тюменской области № 68 от 25.01.2019 г. «О профилактических онкологических обследованиях населения Тюменской области» на колоноскопию было направлено 437 человек. Из анамнеза пациентов известно, что ранее проходили эндоскопическое обследование толстой кишки и были пролечены 26 человек, эти пациенты не были включены в наше исследование. От колоноскопии отказались 23 человека. В исследовании приняли участие 388 человек: 97 мужчин (25,0%) и 291 женщина (75,0%). Количество женщин преобладало над количеством мужчин, это можно объяснить тем, что женщины вообще чаще обращаются в поликлинику чем, мужчины. Медиана возраста обследованных пациентов составила 60,7 (56,8; 62,7) лет. Медиана возраста женщин составила 57,3 (53,3; 61,7) лет, медиана возраста мужчин составила 62,1 (55,6; 65,9) (табл. 1).

Хронические заболевания толстой кишки найдены у 214 человек (55,2%), у 174 человек (44,8%) не найдено патологических изменений толстой кишки. На рисунке 1 представлена структура хронических заболеваний толстой кишки на терапевтическом участке. По результатам колоноскопии злокачественные новообразования толстой кишки найдены у двух мужчин в возрасте

51 год и 65 лет. Язвенный колит диагностирован у двух женщин 43 лет и 58 лет, у женщины 43 лет язвенный колит диагностирован в тяжелой форме и ей было проведено стационарное лечение, у женщины 58 лет диагноз язвенный колит был случайной находкой, протекал в легкой форме и лечился в амбулаторных условиях. Наиболее часто среди хронической патологии толстой кишки в практике участкового врача-терапевта встречались полипы – 69,3% (148 человек). Долихосигма была у 6,5% больных, дивертикулы толстой кишки найдены у 9,3% больных, диагноз атрофический колит установлен у 13,1% пациентов (рис. 1).

Таблица 1

| Возраст обследованных пациентов |                        |                  |                   |
|---------------------------------|------------------------|------------------|-------------------|
| Показатели                      | Все пациенты (n = 388) | Мужчины (n = 97) | Женщины (n = 291) |
| Возраст, года                   | 60,7                   | 57,3             | 62,1              |
| Me (25%; 75%)                   | (56,8; 62,7)           | (53,3; 61,7)     | (55,6; 65,9)      |

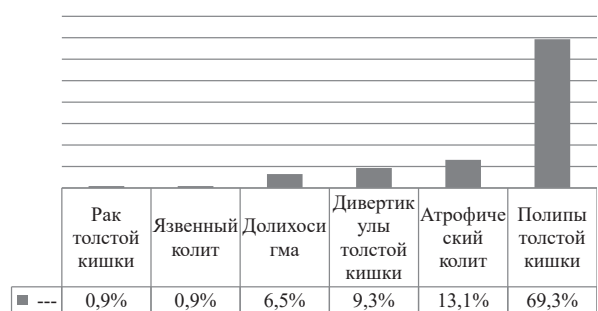


Рис. 1. Структура хронических заболеваний толстой кишки в практике участкового врача-терапевта

По результатам морфологического исследования в структуре полипов толстой кишки 54,1% составили тубулярные аденомы – это наиболее частый тип полипов толстой кишки (рис. 2), что сопоставимо с показателями литературных источников [4]. 24,3% в структуре новообразований толстой кишки заняли тубуло-ворсинчатые аденомы. И остальную часть – гиперпластические, ворсинчатые и зубчатые аденомы (рис. 2), что так же сопоставимо с данными литературных источников [4].



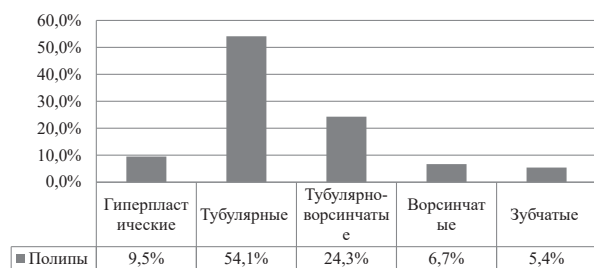


Рис. 2. Структура типов полипов толстой кишки по результатам морфологического исследования

Полипы и дивертикулы толстой кишки часто имеют бессимптомное течение [4, 7, 10]. Язвенный колит на ранних стадиях тоже может протекать бессимптомно или с невыраженной симптоматикой, поэтому часто диагноз язвенный колит диагностируют в тяжелых формах [7].

Нами проведен устный опрос пациентов для выявления симптомов, характерных для наличия заболеваний толстой кишки и затем пациенты заполняли анкеты с предложенными вариантами жалоб, так же пациенты могли самостоятельно дополнить предложенные жалобы своими ответами. Результаты анализа опроса и анкет не показали статистически значимых различий по количеству пациентов, которые предъявляли жалобы, в группах с атрофическим колитом, долихосигмой, дивертикулами, злокачественными новообразованиями, полипами в сравнении с контрольной группой, когда пациенты с язвенным колитом активно жаловались на боли в животе, вздутие живота и неустойчивый стул (табл. 2).

Таблица 2

Количество и доли пациентов, которые предъявляли жалобы в группах с хроническими заболеваниями и без заболеваний толстой кишки

| Показатели                                 | Предъявляют жалобы | Не предъявляют жалобы | P                        |
|--------------------------------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------|
| 1. Полипы (n = 148)                        | 80 (54,1%)         | 68 (45,9%)            | P <sub>1-7</sub> = 0,098 |
| 2. Атрофический колит (n = 28)             | 12 (6,9%)          | 16 (10,8%)            | P <sub>2-7</sub> = 0,214 |
| 3. Долихосигма (n = 14)                    | 8 (57,1%)          | 6 (42,9%)             | P <sub>3-7</sub> = 0,811 |
| 4. Дивертикулы (n = 20)                    | 7 (35,0%)          | 13 (65,0%)            | P <sub>4-7</sub> = 0,077 |
| 5. Язвенный колит (n = 2)                  | 2 (100,0%)         | -                     | -                        |
| 6. Злокачественные новообразования (n = 2) | 2 (100,0%)         | -                     | -                        |
| 7. Контрольная группа (n = 174)            | 78 (44,8%)         | 96 (55,2%)            |                          |

**Выводы:**

1. В структуре хронических заболеваний толстой кишки в практике участкового врача-терапевта чаще встречаются полипы – 69,3% (n = 148), реже встречаются атрофический колит – 13,1% (n = 28), дивертикулы – 9,3% (n = 20) и долихосигма – 6,5% (n = 14), крайне редко встречаются язвенный колит – 0,9% (n = 2) и рак – 0,9% (n = 2).
2. Среди полипов толстой кишки преобладают тубулярные аденомы (54,1%).
3. Статистически значимых различий по количеству пациентов, которые предъявляли жалобы, в груп-

пах с атрофическим колитом, долихосигмой, дивертикулами, злокачественными новообразованиями, полипами в сравнении с контрольной группой нет.  
*Конфликт интересов:* авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Авраменко Ю. Г., Панов В. В., Посохов Д. Н., Плахотный Р. А. и др. Своевременная диагностика и эндоскопическое удаление полипов толстой кишки – самый эффективный метод профилактики колоректального рака // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2013. № 4. С. 93-96.
2. Ардатская М. Д. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Решенные и нерешенные вопросы // Медицинский совет. 2017. № 17. С. 68-75.
3. Бодрягина Е. С., Назипова З. М., Горелкин И. В., Абдулганиева Д. И. Канцеропревенция заболеваний желудочно-кишечного тракта – онкологическая настороженность врачей и студентов казанского медицинского университета // Практическая медицина. 2016. № 4. С. 9-14.
4. Болтрукевич П. Г. Частота возникновения полипов толстой кишки в зависимости от топографо-анатомического строения различных ее отделов // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 1. С. 38-41.
5. Кашин С. В., Завьялов Д. В., Нехайкова Н. В., Сорогин С. А. и др. Актуальные вопросы повышения качества колоноскопии, выполняемой с целью скрининга полипов и колоректального рака // Клиническая Эндоскопия. 2016. № 1. С. 3-18.
6. Лаптева Е. А., Козлова И. В., Мялина Ю. Н., Пахомова А. Л. Полипы толстой кишки: эпидемиология, факторы риска, критерии диагностики, тактики ведения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. № 2. С. 252-259.
7. Шельгина Ю. А. Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю. А. Шельгина. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2015. 528 с.: ил. ISBN 978-5-9704-3423-9
8. Navruzov S. N., Sapaev D. A., Mamatkulov Sh. M., Sapaeva Sh. A. Complex diagnostics in patients with colonic polyps and polyposis // European Journal of Natural History. 2010. Vol. 5. P. 24-30.
9. Wang P., Xiao X., Glissen Brown J. R., Berzin T. M. et al. Development and validation of a deep-learning algorithm for the detection of polyps during colonoscopy // Nat Biomed Eng. 2018. Vol. 2. P. 741-748.
10. Wronecki J., Blaszkiewicz A., Swatek J., Skrzydło-Radomańska B. Inflammatory fibroid polyp in the antrum co-occurring with adenomatous polyp in the ascending colon // Gastroenterology Review. 2018. Vol.13.P. 340-342.

**Контактная информация**

Гаязова Анастасия Федоровна, тел.: +7-908-875-05-77, e-mail: anast\_fed@mail.ru.

**Сведения об авторах**

Гаязова Анастасия Федоровна, аспирант кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
Семенова Кристина Андреевна, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
Нагибин Сергей Игоревич, главный врач ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 3», г. Тюмень.  
Болотнова Татьяна Викторовна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

**Ибрагимхалилова А. А.**

Научно-исследовательский институт медицинской профилактики имени В. Ю. Ахундова, г. Баку

## СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРОЭПИДЕМИОЛОГИИ ОДНОКАМЕРНОГО ЭХИНОКОККОЗА В АЗЕРБАЙДЖАНСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

**Цель.** Изучение сероэпидемиологических особенностей в очагах эхинококкоза, расположенных в разных физико-географических регионах Азербайджанской Республики.

**Материалы и методы.** Работа проводилась в 5-и населенных пунктах, расположенных в 4-х физико-географических областях Азербайджанской Республики. В указанных населенных пунктах в общей сложности был обследован 2393 человек. Серологические исследования (серопозитивность к однокамерному эхинококкозу) проводились с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлено, что серопозитивность к эхинококкозу среди населения составляет в среднем  $7,23 \pm 0,53\%$ . Самый высокий уровень серопозитивности составлял  $10,18 \pm 1,42\%$ , самый низкий –  $5,01 \pm 0,96\%$ . Наиболее высокая серопозитивность отмечалась у лиц, содержащих сельскохозяйственный скот и собак ( $11,81 \pm 1,20\%$ ). Наименьший уровень серопозитивности отмечался в возрасте 4-7 лет ( $2,38 \pm 1,66\%$ ) и 61 и выше – ( $4,0 \pm 2,26\%$ ). Наибольший уровень серопозитивности отмечался среди женщин 21-30 лет ( $10,04 \pm 1,98\%$ ) и среди мужчин 12-15 лет ( $9,31 \pm 2,03\%$ ).

**Заключение.** Высокий уровень серопозитивности в старших возрастных группах детей, особенно мальчиков, обусловлен частым выпасом индивидуального скота в сопровождении собак на окрестных пастбищах, выполнением работ на огороде и пр., а высокий уровень серопозитивности женщин объясняется выполнением хозяйственных работ по дому (уборка территории двора, выращивание и сбор урожая с огородов, уход и кормление скота и собак).

**Ключевые слова:** эхинококкоз, сероэпидемиология, Азербайджанская Республика.

**Актуальность.** Эхинококкоз является важной медицинской проблемой для многих стран мира, в том числе и для Азербайджанской Республики [8, 9]. Несмотря на то, что в ряде стран мира проводятся противоэхинококковые мероприятия, частота этого опасного гельминтоза, встречающегося среди населения, сельскохозяйственных животных и собак и в настоящее время во многих регионах мира остается на высоком уровне [3-5, 7]. Проблема своевременной диагностики и эффективного лечения эхинококкоза до сих пор не нашла своего окончательного решения [1, 2, 6, 10], что на современном этапе приобретает особое значение в связи с опасностью ухудшения эндемической и эпизоотической обстановки, обусловленной влиянием антропогенных факторов [3, 5, 7]. Территория Азербайджанской Республики эндемична для однокамерного эхинококкоза, где этот гельминтоз широко распространен среди собак (основной окончательный хозяин) и мелкого и крупного рогатого скота (основной промежуточный хозяин). Следует отметить, что в последние годы в республике ликвидировано животноводство в общественном секторе, численность бродячих собак повсеместно увеличилась, произошла гипермиграция населения и гиперурбанизация [8, 9].

Показатели частоты встречаемости эхинококкоза среди населения основываются, в основном, на данных хирургических операций, проводимых в крупных клиниках. Эти данные не отражают истинный характер заражаемости населения однокамерным эхинококкозом, т.к. заражение эхинококкозом на начальном этапе может проходить без каких-либо клинических симптомов. Клинические симптомы появляются через

5-10 лет после заражения, причем данный период зависит от органа локализации кисты. Кроме того, заражение эхинококкозом чаще всего происходит в сельской местности, где население не так часто обращается за врачебной помощью. Для выявления истинного заражения населения и интенсивности передачи эхинококкоза в очагах основным методом является серологический метод исследования.

В Азербайджане массовое серологическое обследование населения по эхинококкозу проводилось еще 30 лет тому назад [7], в связи с чем изучение современного состояния зараженности населения этим гельминтозом является актуальным.

**Цель.** Изучение сероэпидемиологических особенностей в очагах эхинококкоза, расположенных в разных физико-географических регионах Азербайджанской Республики.

**Материалы и методы.** Работа проводилась в 5-и населенных пунктах, расположенных в 4-х физико-географических областях Азербайджанской Республики. В указанных населенных пунктах в общей сложности было обследовано 2393 человека. Серологические исследования (серопозитивность к однокамерному эхинококкозу) проводились с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на аппарате STAT Fax 303Plus (США). Статистически значимые различия между сравниваемыми группами определялись с использованием критерия Стьюдента в программе Excel-2010.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что серопозитивность к эхинококкозу среди населения составляет в среднем  $7,23 \pm 0,53\%$  (табл. 1).

Ibrahimkhalilova A. A.

**CURRENT STATE OF SEROEPIDEMIOLOGY OF UNICAMERAL ECHINOCOCCOSIS IN THE AZERBAIJAN REPUBLIC**

**Aim.** Study of seroepidemiological features in the foci of echinococcosis located in different physical and geographical regions of the Republic of Azerbaijan.

**Materials and methods.** The work was carried out in 5 settlements located in 4 physical and geographical regions of the Republic of Azerbaijan. In these settlements, a total of 2393 people were examined. Serological studies (seropositivity to unicameral echinococcosis) were carried out using enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** It was found that seropositivity to echinococcosis among the population averages  $7.23 \pm 0.53\%$ . The highest level of seropositivity was  $10.18 \pm 1.42\%$ , the lowest –  $5.01 \pm 0.96\%$ . The highest seropositivity was observed in persons containing livestock and dogs ( $11.81 \pm 1.20\%$ ). The lowest level of seropositivity was observed at the age of 4-7 years ( $2.38 \pm 1.66\%$ ) and 61 and older ( $4.0 \pm 2.26\%$ ). The highest level of seropositivity was observed among women 21-30 years old ( $10.04 \pm 1.98\%$ ) and among men 12-15 years old ( $9.31 \pm 2.03\%$ ).

**Conclusion.** The high level of seropositivity in older age groups of children, especially boys, is due to the frequent grazing of individual cattle accompanied by dogs in the surrounding pastures, work in the garden, etc., and the high level of seropositivity of women is explained by the performance of household chores (cleaning the yard, growing and harvesting from gardens, grooming and feeding livestock and dogs).

**Keywords:** echinococcosis, seroepidemiology, Azerbaijan Republic.

Таблица 1

**Уровень серопозитивности населения  
однокамерным эхинококкозом**

| Населенные пункты                | Число обследованных | Число серопозитивных лиц |                     |
|----------------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
|                                  |                     | абс.                     | %                   |
| <b>Область Большого Кавказа:</b> | <b>901</b>          | <b>66</b>                | <b>7,33 ± 0,87</b>  |
| Село Охуд                        | 437                 | 28                       | 6,41 ± 1,17         |
| Село Шабалыд                     | 464                 | 38                       | 8,19 ± 1,27         |
| <b>Область Малого Кавказа:</b>   | <b>519</b>          | <b>26</b>                | <b>5,01 ± 0,96</b>  |
| Село Ашагы Гушчу                 | 519                 | 26                       | 5,01 ± 0,96         |
| <b>Ленкоранская область:</b>     | <b>521</b>          | <b>35</b>                | <b>6,72 ± 1,10</b>  |
| Село Герматурк                   | 521                 | 35                       | 6,72 ± 1,10         |
| <b>Кура-Араксинская область:</b> | <b>452</b>          | <b>46</b>                | <b>10,18 ± 1,42</b> |
| Село Наджафгулубейли             | 452                 | 46                       | 10,18 ± 1,42        |
| <b>Всего</b>                     | <b>2393</b>         | <b>173</b>               | <b>7,23 ± 0,53</b>  |

Как видно из таблицы 1, уровни серопозитивности в разных регионах отличаются. Самый высокий уровень серопозитивности отмечался среди населения села Наджафгулубейли Агджабединского района ( $10,18 \pm 1,42\%$ ), расположенного в Кура-Араксинской области, самый низкий уровень серопозитивности был отмечен в селе Ашагы Гушчу ( $5,01 \pm 0,96\%$ ,  $p < 0,001$ ) Товузского района, расположенного в области Малого Кавказа.

В село Герматурк Ленкоранского района уровень серопозитивности составлял  $6,72 \pm 1,10\%$  ( $p < 0,001$ ). В Шекинском районе, расположенном в области Большого Кавказа серопозитивность среди населения отмечалась на уровне  $7,33 \pm 0,87\%$ . Следует отметить, что уровни серопозитивности в отдельных населенных пунктах, расположенных в рамках одного района, также отличаются. Так, в селе Охуд ( $6,41 \pm 1,17\%$ ,  $p < 0,05$ ) Шекинского района данный показатель был ниже по сравнению с селом Шабалыд ( $8,19 \pm 1,27\%$ ), расположенным в том же районе. Кроме того, для выявления роли сельскохозяйственных животных и собак

в заражении людей среди обследованного населения было проведено и эпидемиологическое исследование на наличие животных, результаты которого представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Серопозитивность жителей, содержащих  
и не содержащих собак и мелкий рогатый скот**

| Содержание животных            | Число обследованных лиц | Число лиц с положительными результатами |                    |         |
|--------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|--------------------|---------|
|                                |                         | абс.                                    | %                  | P       |
| Содержащие собак               | 103                     | 8                                       | 7,77 ± 2,64        | > 0,05  |
| Содержащие мелкий рогатый скот | 1057                    | 62                                      | 5,87 ± 0,72        | > 0,05  |
| Содержащие скот и собак        | 720                     | 85                                      | 11,81 ± 1,20       | < 0,001 |
| Не содержащие животных         | 513                     | 18                                      | 3,51 ± 0,81        |         |
| <b>Всего</b>                   | <b>2393</b>             | <b>173</b>                              | <b>7,23 ± 0,53</b> |         |

Как видно из таблицы, среди лиц, не содержащих сельскохозяйственных животных и собак, уровень серопозитивности составлял  $3,51 \pm 0,81\%$ , а среди лиц, содержащих только собак –  $7,77 \pm 2,64\%$  ( $p > 0,05$ ). Уровень серопозитивности среди лиц, содержащих только мелкий рогатый скот ( $5,87 \pm 0,72\%$ ), был также выше по сравнению с лицами, не содержащих животных. Наиболее высокая серопозитивность отмечалась у лиц, содержащих сельскохозяйственный скот и собак ( $11,81 \pm 1,20\%$ ;  $p < 0,001$ ).

Серопозитивность отмечалась во всех возрастных группах, однако ее показатели среди них были не одинаковы (табл. 3). Наименьший уровень серопозитивности отмечался в возрасте 4-7 лет ( $2,38 \pm 1,66\%$ ) и 61 и выше – ( $4,0 \pm 2,26\%$ ), несколько выше и почти одинаковый уровень серопозитивности отмечался в возрасте 8-11 лет ( $5,96 \pm 1,23\%$ ) и 51-60 лет ( $5,63 \pm 1,58\%$ ).

Возрастная структура серопозитивности населения эхинококкозом

| Возраст      | Мужчины             |                      |                    | Женщины             |                      |                    | Всего               |                      |                    |
|--------------|---------------------|----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|--------------------|---------------------|----------------------|--------------------|
|              | число обследованных | число серопозитивных |                    | число обследованных | число серопозитивных |                    | число обследованных | число серопозитивных |                    |
|              |                     | абс.                 | %                  |                     | абс.                 | абс.               |                     | абс.                 | %                  |
| 1-3          |                     |                      |                    |                     |                      |                    |                     |                      |                    |
| 4-7          | 38                  | 1                    | 2,63 ± 2,60        | 46                  | 1                    | 2,17 ± 2,15        | 84                  | 2                    | 2,38 ± 1,66        |
| 8-11         | 157                 | 10                   | 6,37 ± 1,95        | 212                 | 12                   | 5,66 ± 1,59        | 369                 | 22                   | 5,96 ± 1,23        |
| 12-15        | 204                 | 19                   | 9,31 ± 2,03        | 275                 | 19                   | 6,91 ± 1,53        | 479                 | 38                   | 7,93 ± 1,23        |
| 16-20        | 86                  | 7                    | 8,14 ± 2,95        | 122                 | 9                    | 7,32 ± 2,37        | 208                 | 16                   | 7,69 ± 1,85        |
| 21-30        | 162                 | 12                   | 7,41 ± 2,06        | 229                 | 23                   | 10,04 ± 1,98       | 391                 | 35                   | 8,95 ± 1,44        |
| 31-40        | 142                 | 10                   | 7,04 ± 2,15        | 191                 | 16                   | 8,38 ± 2,01        | 333                 | 26                   | 7,81 ± 1,47        |
| 41-50        | 107                 | 7                    | 6,54 ± 2,39        | 134                 | 12                   | 8,96 ± 2,47        | 241                 | 19                   | 7,88 ± 1,74        |
| 51-60        | 91                  | 3                    | 3,30 ± 1,87        | 122                 | 9                    | 7,38 ± 2,37        | 213                 | 12                   | 5,63 ± 1,58        |
| 61 и выше    | 32                  | 1                    | 3,13 ± 3,08        | 43                  | 2                    | 4,65 ± 3,21        | 75                  | 3                    | 4,0 ± 2,26         |
| <b>Всего</b> | <b>1019</b>         | <b>70</b>            | <b>6,87 ± 0,79</b> | <b>1374</b>         | <b>103</b>           | <b>7,50 ± 0,71</b> | <b>2393</b>         | <b>173</b>           | <b>7,23 ± 0,53</b> |

Среди лиц от 12-15 лет (7,93 ± 1,23%) до 41-50 лет (7,88 ± 1,74%) серопозитивность отмечалась практически на одинаковом уровне.

Среди женщин (7,50 ± 0,71%) и мужчин (6,89 ± 0,79%;  $p > 0,05$ ) уровень серопозитивности был практически одинаковым. Серопозитивность среди мальчиков в возрасте 8-11 лет (6,37 ± 1,95%) и 12-15 лет (9,31 ± 2,03%) по сравнению с девочками аналогичного возраста была немного выше (соответственно 5,66 ± 1,59%;  $p > 0,05$  и 6,91 ± 1,5%;  $p < 0,01$ ). Уровни серопозитивности среди женщин 21-30 лет (10,04 ± 1,98%), 31-40 лет (8,38 ± 2,01%) и 41-50 лет (8,96 ± 2,47%) были намного выше по сравнению с показателями мужчин аналогичного возраста (соответственно по 7,41 ± 2,06%;  $p > 0,05$ ; 7,04 ± 2,15;  $p > 0,05$ ; 6,54 ± 2,39%;  $p > 0,05$ ).

**Заключение.** Таким образом, высокий уровень серопозитивности в старших возрастных группах детей, особенно мальчиков, был обусловлен частым выпасом индивидуального скота в сопровождении собак на окрестных пастбищах, выполнением работ на огороде и пр., а высокий уровень серопозитивности женщин объясняется выполнением хозяйственных работ по дому (уборка территории двора, выращивание и сбор урожая с огородов, уход и кормление скота, в том числе и собак).

**ЛИТЕРАТУРА**

- Герасименко И. Н. Оптимизация лечебной тактики у детей с эхинококкозом печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2013. 21 с.
- Джабер Т. А. Х. Дифференцированное лечение эхинококкоза легких у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Махачкала, 2004. 20 с.

- Дзенеладзе З. О. Эхинококкоз легких (эпидемиология и хирургическое лечение): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва. 1990. 36 с.
- Илхамов Ф. А. Особенности иммунного статуса у больных эхинококкозом печени // Хирургия Узбекистана. 2001. N 3. С. 84.
- Кахаров М. А. Эхинококкоз печени. Новые аспекты диагностики и хирургического лечения: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2003. 18 с.
- Краснов Е. А. Современные хирургические технологии в лечении первичного эхинококкоза печени: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2012. 23 с.
- Салехов А. А. Гидатидозный эхинококкоз в условиях интенсификации животноводства и научное обоснование системы мероприятий по его профилактике и снижению социально-экономического ущерба (на примере Азербайджана): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 1991. 48 с.
- Салехов А. А., Мамедов С. М., Ибрагимхалилова А. А. Динамика заболеваемости населения Азербайджанской Республики однокамерным эхинококкозом // Гигиена, эпидемиология жене иммунобиология (Алмата). 2017. N 2. С. 10-13.
- Фархадов Г. Т. Гельминтофауна жвачных животных, пути ее формирования и ландшафтно-экологические особенности распространения гельминтов в Нахичеванской Автономной Республике: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук, Нахичевань, 2018. 42 с.
- Fraz F., Saleh M. Cystic echinococcosis in Central Saudi Arabia // The Turkish Journal of Gastroenterology. 2007. Vol. 18. N 1. P. 22-27.

**Контактная информация**

Ибрагимхалилова Айнура Аловсат кызы,  
тел.: (+994) 50-682-16-53, e-mail: ofis544@mail.ru.

**Сведения об авторе**

Ибрагимхалилова Айнура Аловсат кызы, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института медицинской профилактики имени В. Ю. Ахундова, г. Баку.



Лапик С. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ БАКАЛАВРОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ СЕСТРИНСКОГО ДЕЛА

**Цель исследования.** Провести сравнительный анализ эффективности симуляционного обучения студентов – бакалавров Тюменского государственного медицинского университета и практикующих специалистов сестринского дела.

**Материал и методы.** Аналитический; анкетирование; фотоинтервьюирование; статистический (Google Формы) с обработкой результатов с помощью Microsoft Excel.

**Результаты.** На сегодняшний день симуляционное обучение в медицине признано одной из наиболее эффективных технологий формирования общепрофессиональных профессиональных навыков. Существуют различия в уровне владения манипуляциями на симуляторах и в клинической практике в зависимости от курса обучения. Результаты сравнительного анализа эффективности симуляционного обучения свидетельствуют, что все студенты-бакалавры и медицинские сестры высоко оценивают симуляционное обучение, при этом уровень освоения манипуляций студентами на симуляторе выше, чем в клинической практике. Медицинские сестры одинаково высоко оценивают свой уровень выполнения профильных манипуляций на симуляторе и у пациента, однако для редко встречающихся в клинической практике манипуляций необходима большая частота повторений их на фантоме.

**Заключение.** Симуляционное обучение составляет не менее 30% от объема контактной работы, реализуемой дисциплинами и учебными практиками на бакалавриате по направлению подготовки – Сестринское дело, что позволяет сформировать профессиональные компетенции общего и медицинского ухода.

**Ключевые слова:** эффективность симуляционного обучения, бакалавр сестринского дела, специалист сестринского дела, клиническая практика, общий и медицинский уход, профессиональные компетенции.

**Актуальность.** Тюменский ГМУ одним из первых в Российской Федерации начал внедрять в учебный процесс на факультете высшего сестринского образования технологии симуляционного обучения, когда в 2000 году в рамках Российско-канадского образовательного проекта появилось первое реалистичное симуляционное оборудование. Российские преподаватели были обучены канадскими коллегами на нем работать. Первые навыки, освоенные студентами на симуляторах, это взрослая и детская сердечно-легочная реанимация, уход за периферическим катетером, общий уход за пациентом, уход за стомами, ранами и дренажами.

На сегодняшний день симуляционное обучение в медицине признано одной из наиболее эффективных технологий формирования умений и навыков в рамках общепрофессиональных и профессиональных компетенций [2, 3, 4]. В доступной литературе недостаточно доказательных данных об использовании симуляторов при обучении студентов-бакалавров по направлению подготовки Сестринское дело и работающих специалистов сестринского дела.

Симуляционное обучение составляет не менее 30% от объема контактной работы, реализуемой дисциплинами и учебными практиками ОПОП ВО бакалавриат по направлению подготовки – Сестринское дело [1]. Симуляционные технологии дают возможность сформировать профессиональные компетенции бакалавра сначала под контролем преподавателя, а затем и самостоятельно. Помимо этого, они помогают студентам устранить страх выполнения медицинских манипуля-

ций, связанный с возможностью совершить непоправимую ошибку, нанести вред пациенту. Постепенный и безопасный переход от учебной практики к производственной помогает им повысить уровень профессионального мастерства, стать увереннее, повышает самостоятельность и ответственность.

**Цель работы.** Провести сравнительный анализ эффективности симуляционного обучения студентов-бакалавров Тюменского государственного медицинского университета и практикующих специалистов сестринского дела.

**Материалы и методы.** Аналитический; анкетирование; фотоинтервьюирования; статистический (Google Формы) с обработкой результатов с помощью Microsoft Excel.

**Результаты исследования.** Исследование проводилось в течение 2018-2019 года. В нем приняли участие 98 студентов бакалавриата по направлению подготовки Сестринское дело и 30 работающих специалистов сестринского дела медицинской организации – клинической базы Тюменского ГМУ, оказывающей стационарную медицинскую помощь. Анкета включала вопросы, отражающие мнение студентов об эффективности симуляционных технологий и методик обучения в Тюменском государственном медицинском университете, а также в самооценке своих умений и навыков в клинических условиях. Аналогичное исследование было проведено по отношению к практикующим специалистам.

Из таблицы 1 мы видим, что самооценка владения практическими навыками общего и медицинского

Lapik S. V.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF SIMULATION TRAINING OF NURSING BACHELORS AND NURSES

**Aim.** To conduct a comparative analysis of the effectiveness of simulation training for students – bachelors of the Tyumen State Medical University and practicing nursing specialists.

**Materials and methods.** Analytical; questioning survey; photo interviewing; statistical (Google Forms) with processing results using Microsoft Excel.

**Results.** Today, simulation training in medicine is recognized as one of the most effective technologies for the formation of general professional skills. There are differences in the level of proficiency in manipulations on simulators and in clinical practice, depending on the course of study. The results of a comparative analysis of the effectiveness of simulation training indicate that all bachelor students and nurses highly value at simulation training, while the level of mastery of manipulation by students on the simulator is higher than in clinical practice. Nurses equally highly evaluate their level of performing profile manipulations on the simulator and on the patient, however, manipulations rarely encountered in clinical practice require a higher repetition rate on the phantom.

**Conclusions.** Simulation training is at least 30% of the amount of contact work carried out by the disciplines and educational practices at the undergraduate direction in training – nursing, which allows you to form the professional competencies in general and medical care.

**Keywords:** effectiveness of simulation training, bachelor of nursing, nurse, clinical practice, general and medical care, professional competencies.

ухода бакалаврами в симулированных условиях возрастает от младших курсов к старшим от 3 баллов до 4,5, что примерно соответствует среднему баллу студентов на учебных манипуляционных практиках и клинических дисциплинах, а также оценке практических умений и владений клинической сестринской практики на государственной итоговой аттестации выпускников. При этом самооценка студентами выполнения манипуляций и процедур в реальных условиях клиники ниже на 1,2 балла на младших курсах и на 0,6 баллов на выпускном курсе. Обращает на себя внимание и разница в самооценке выполнения манипуляций работающими специалистами, хотя уровень владения практическими навыками у них, безусловно, выше и составляет 4,8 и 4,3 балла, соответственно.

Таблица 1

### Сравнительная характеристика оценки уровня владения манипуляциями в клинике и на фантоме бакалаврами и работающими специалистами

| Контингент                    | Самооценка владения практическими навыками на фантоме (средний балл) | Самооценка владения практическими навыками в клинике (средний балл) |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| Бакалавры 1 курс              | 2,9                                                                  | 1,9                                                                 |
| Бакалавры 2 курс              | 3,8                                                                  | 2,6                                                                 |
| Бакалавры 3 курс              | 3,8                                                                  | 2,6                                                                 |
| Бакалавры 4 курс              | 4,5                                                                  | 3,9                                                                 |
| Специалисты сестринского дела | 4,8                                                                  | 4,3                                                                 |

Далее мы провели сравнительный анализ кратности выполнения той или иной манипуляции для их успешного самостоятельного выполнения. Результаты приведены в таблице 2.

Данная таблица интересна тем, что работающие специалисты нуждаются в большем числе повторений на фантоме, например, навыка сердечно-легочной

реанимации, родов, первой помощи, чем студенты, что связано, на наш взгляд, с редким выполнением данных манипуляций в клинических и симулированных условиях медицинскими работниками стационара, но постоянным симуляционным тренингом по этим манипуляциям студентов.

Таблица 2

### Сравнительная характеристика повторения манипуляции для успешного выполнения в симулированных условиях бакалаврами и работающими специалистами

| Перечень манипуляций                                                                       | Кратность повторения манипуляции для безошибочного выполнения |                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                                                                                            | бакалавры сестринского дела                                   | специалисты сестринского дела |
| СЛР                                                                                        | 1-2 раза                                                      | 3-4 раза                      |
| Первая помощь при попадании инородных тел в дыхательные пути, при переломах, кровотечениях | Более 4-х раз                                                 | Более 4-х раз                 |
| Роды                                                                                       | 3-4 раза                                                      | Более 4-х раз                 |
| Клизма                                                                                     | 3-4 раза                                                      | 1-2 раза                      |
| Катетеризация мочевого пузыря                                                              | 3-4 раза                                                      | 1-2 раза                      |
| Манипуляции с внутренним доступом                                                          | 3-4 раза                                                      | 1-2 раза                      |
| В/м, п/к инъекции                                                                          | 1-2 раза                                                      | 1-2 раза                      |
| Промывание желудка                                                                         | 3-4 раза                                                      | Более 4-х раз                 |

Следующая таблица (табл. 3) представляет значительный интерес в сравнительном аспекте порядка выполнения манипуляций на симуляторе и реальной клинической практике в соответствии с действующими алгоритмами и ГОСТами. Достаточно часто мы встречаемся с мнением, что, не смотря на действующие ГОСТы по выполнению манипуляций и процедур, в клинических условиях их выполнение отличается от того, как учат студентов в образовательных организациях.

Таблица 3

**Сравнительная характеристика оценки соответствия ГОСТ манипуляций в смоделированных условиях и клинике бакалаврами и работающими специалистами**

| Перечень манипуляций                                                                       | Оценка соответствия манипуляции ГОСТ на симуляторе |            | Оценка соответствия манипуляции ГОСТ в клинике |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|------------------------------------------------|------------|
|                                                                                            | бакалаврами                                        | практиками | бакалаврами                                    | практиками |
| СЛР                                                                                        | ПС                                                 | ПС         | ПС                                             | С          |
| Первая помощь при попадании инородных тел в дыхательные пути, при переломах, кровотечениях | ПС                                                 | С          | ПС                                             | ЧС         |
| Роды                                                                                       | ПС                                                 | ПС         | ПС                                             | С          |
| Клизма                                                                                     | С                                                  | ПС         | С                                              | ПС         |
| Катетеризация мочевого пузыря                                                              | ПС                                                 | ПС         | С                                              | ПС         |
| Манипуляции с внутривенным доступом                                                        | ПС                                                 | ПС         | ПС                                             | ПС         |
| В/м, п/к инъекции                                                                          | ПС                                                 | ПС         | ПС                                             | ПС         |
| Промывание желудка                                                                         | ПС                                                 | ПС         | ПС                                             | С          |

Примечание: ПС – полностью соответствует, С – соответствует, ЧС – частично соответствует.

Из результатов проведенного анализа мы видим, что респонденты оценили как полное соответствие действующим нормативным документам следующих манипуляций: постановка капельницы, внутривенное вливание, взятие крови на биохимический анализ, внутримышечные (в/м) и подкожные (п/к) инъекции, роды, промывание желудка. Определенное несоответствие алгоритмам респонденты отметили при выполнении манипуляций первой помощи в клинических условиях, сердечно-легочной реанимации в клинических условиях, катетеризации мочевого пузыря в смоделированных условиях, клизмы в смоделированных условиях. Данные несоответствия по определенным шагам алгоритма, на наш взгляд, должны быть отражены в стандартных операционных процедурах (СОП) манипуляций, разрабатываемых в настоящее время медицинскими организациями в рамках системы менеджмента качества.

Также студентам-бакалаврам старших курсов, которые имеют допуск к медицинской деятельности и работают в медицинской организации на условиях неполной занятости и специалистам-практикам в рамках интервью был задан вопрос о востребованности симуляционного обучения для работы в медицинской организации и для чего именно. Все 100% опрошенных дали одинаково положительный ответ о пользе симуляционного обучения для их работы. При этом бакалавры сестринского дела ответили, что симуляционное обучение необходимо, т. к. возможна многократная повторяемость различных видов манипуляций; реализация любых клинических сценариев;

помогает овладеть навыками оказания первой доврачебной помощи.

Работающие специалисты сестринского дела отметили, что симуляционное обучение необходимо, потому что оно позволяет повысить качество и точность выполнения манипуляции; позволяет поддерживать профессиональные навыки, которые редко выполняются в клинике; позволяют исправить ошибки при выполнении манипуляций и отработать навыки экстренной и неотложной помощи.

**Выводы:**

1. Симуляционное обучение высоко оценивается студентами вне зависимости от курса, а также практикующими медсестрами, так как за короткий промежуток времени осваивается значительный объем практических умений.
2. Существуют различия в уровне владения манипуляциями на фантомах и в клинике, так как у студентов разных курсов отличается перечень манипуляций и процедур.
3. Результаты сравнительного анализа эффективности симуляционного обучения свидетельствуют, что все студенты-бакалавры и специалисты сестринского дела высоко оценивают симуляционное обучение, при этом уровень освоения манипуляций студентами на симуляторе выше, чем в клинической практике.
4. Специалисты сестринского дела одинаково высоко оценивают свой уровень выполнения профильных манипуляций на симуляторе и у пациента, однако для редко встречающихся в клинической практике манипуляций необходима большая частота повторений их на фантоме.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Лапик С. В. Востребованность бакалавров сестринского дела на региональном рынке труда // Университетская медицина Урала. 2018. Т. 4, № 4. (15). С. 18-21.
2. Лапик С. В. Логистика обучения будущих врачей сестринскому делу в Тюменском ГМУ // Вестник Уральского ГМУ. № 2. 2017. С. 56-59.
3. Лапик С. В. Формирование общепрофессиональных компетенций медицинского ухода у студентов врачебных специальностей // Бюллетень Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 3. С. 17-22.
4. Лапик С. В. Формирование профессиональных компетенций медицинского ухода у студентов клинических специальностей в Тюменском ГМУ // Университетская медицина Урала. 2019. Т. 20, № 1 (97). С. 90-94.

**Контактная информация**

Лапик Светлана Валентиновна, тел.: +7-912-925-86-00, e-mail: lapiksv@mail.ru.

**Сведения об авторе**

Лапик Светлана Валентиновна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой теории и практики сестринского дела ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. г. Тюмень.

Петров В. Г., Мухачева С. Ю., Трапезников К. М., Магомеджанов К. М.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## К ВОПРОСУ О КОНСЕРВАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРАВМЫ СЕЛЕЗЕНКИ

*Травма селезенки (ТС) составляет от 16 до 50% среди закрытых повреждений брюшной полости. Основным методом лечения ТС на современном этапе в России является спленэктомия. Все больше современных мировых исследований обсуждают неоперативное лечение ТС – «non-operative management» (НОМ), как основной альтернативный подход к лечению гемодинамически стабильных пациентов с ТС. Описан клинический случай лечения пациентки с изолированной ТС, поступившей в стационар через 10 суток после травмы. УЗИ, КТ брюшной полости диагностирована гематома селезенки II степени AAST. Диагностическая лапароскопия показала отсутствие кровотечения, от выполнения спленэктомии решено отказаться. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Данное клиническое наблюдение показывает возможность успешного применения подхода НОМ при ТС. Такой подход позволяет сохранить важный для организма орган.*

*Однако требуется разработка более четких алгоритмов применения методики НОМ у пациентов с ТС.*

**Ключевые слова:** закрытая травма брюшной полости, травма селезенки, неоперативное лечение, спленэктомия.

**Актуальность.** Травматическое повреждение селезенки (ТС) составляет от 16 до 50% среди всех закрытых травм брюшной полости [7]. На протяжении многих десятилетий считалось, что основным лечением при повреждении селезенки является спленэктомия. Внедрение в общеклиническую практику современной диагностической аппаратуры с использованием различных методов визуализации – аппараты экспертного класса ультразвуковой диагностики (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), эндоскопическое оборудование, позволяющее выполнять экстренное лапароскопическое хирургическое вмешательство, дало возможность выявлять минимальные изменения внутренних органов в любых травматических ситуациях, что, вместе с высокой частотой операционных осложнений, вызвало в последние годы смещение парадигмы от оперативного к неоперативному лечению «non-operative management» (НОМ) у пациентов с гемодинамически стабильной закрытой травмой брюшной полости [15].

**Материал и методы.** История болезни пациентки М., анализ отечественной и зарубежной литературы.

**Описание клинического случая.** Пациентка М., 1957 года рождения обратилась в приемное отделение ГБУЗ ТО ОКБ № 2 г. Тюмени 30.11.2018 через 10 дней после бытовой травмы (упала). За медицинской помощью не обращалась. С момента травмы беспокоили умеренно выраженные боли в нижних отделах грудной клетки слева. Накануне госпитализации появилась болезненность в верхних отделах живота, головокружение.

Физикальное обследование при поступлении показало удовлетворительное общее состояние. Сознание ясное, адекватно. Функция внешнего дыхания не нарушена, ЧДД 16 в минуту. Аускультативно дыхание везикулярное, равномерно проводится с обеих сторон. Гемодинамика стабильная: пульс 84 уд. в минуту, АД 118/75 мм рт. ст. Живот мягкий, не напряжен,

не вздут, умеренно болезненный в левом подреберье. Симптомы раздражения брюшины не определяются.

Лабораторное и инструментальное обследование: В общем анализе крови Эр  $4,25 \times 10^{12}/л$ , Hb 138 г/л, L –  $9,02 \times 10^9/л$  без сдвига лейкоформулы. На рентгенографии грудной клетки выявлен перелом IX ребра слева, легкие расправлены. С учетом локализации травмы выполнено УЗИ органов брюшной полости, при котором свободной жидкости в брюшной полости не обнаружено, однако в проекции верхнего полюса селезенки определялось жидкостное образование до 3 см в диаметре.

Для уточнения характера повреждения селезенки выполнена МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным контрастированием. Селезенка размером 11,4×3,9×5,1 см, на висцеральной поверхности которой определяется участок до 50 U величиной 4,7×3,9×5,1 см, что расценено, как подкапсульная гематома селезенки (рис. 1). Свободной жидкости в брюшной полости не выявлено.

Пациентка госпитализирована для динамического наблюдения в хирургическое отделение № 1 стационара. Назначен покой, холод на левое подреберье, антибактериальная и обезболивающая терапия. На следующие сутки 01.12.2018 г: болевой синдром уменьшился, гемодинамика оставалась стабильной пульс 80 уд. в мин., АД 122/80 мм рт. ст., в контрольном общеклиническом анализе крови Hb 135 г/л, уровень лейкоцитов снизился до  $7,05 \times 10^9/л$ , при УЗИ брюшной полости размеры селезенки не изменились, в верхнем полюсе лоцировалась зона с четким неровным контуром 2,4 × 1,5 см аваскулярная при ЦДК.

На фоне стабильного состояния 03.12.2018 выполнена диагностическая лапароскопия, выявлен спаечный процесс в области селезенки (подпаяна прядь большого сальника), что затрудняло визуальный осмотр места травмы. Признаков поступления крови в брюшную полость из области селезенки не опре-



Petrov V. G., Mukhacheva S. Yu., Trapeznikov K. M., Magomedjanov K. M.

THE QUESTION OF NON-OPERATIVE TREATMENT OF TRAUMA OF THE SPLEEN

*The Spleen Injury (SI) makes from 16 to 50% among closed abdominal injuries. The main method of treatment of the SI at the present stage in the Russian Federation is splenectomy. More and more modern world researches discuss non – operative treatment of SI – «non-operative management» (NOM) as the main alternative approach to treatment of hemodynamically stable patients with SI.*

*The clinical case of treatment of the patient with the isolated SI who came to a hospital in 10 days after a trauma is described. Ultrasonography, CT of an abdominal cavity is diagnosed a hematoma of a spleen of the II degree of AAST. Diagnostic laparoscopy showed absence of bleeding, splenectomy not performed. The patient was written out in a satisfactory condition. This clinical observation shows the possibility of successful application of the NOM approach in SI. Such method allows to save an important organ for the body.*

*However, the development of more accurate algorithms of application of a technique of NOM for patients with the SI is required.*

**Keywords:** closed abdominal trauma, spleen injury, non-operative management, splenectomy.

делялось. Для предотвращения возможного интраоперационного кровотечения от разделения спаек решено было воздержаться. Операция закончена дренированием брюшной полости. Послеоперационный период протекал гладко. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана на 10 сутки после операции.

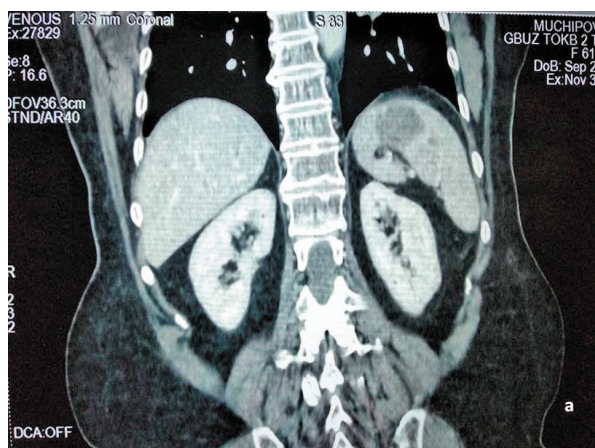


Рис. 1. КТ пациентки М. а – фронтальный срез, б – сагитальный срез. Определяется подкапсульная гематома в верхнем полюсе селезенки. Жидкости в брюшной полости нет

**Обсуждение полученных результатов.**

Стремительное развитие медицины привело к тому, что в общеклиническую практику стали внедряться новые методы диагностики, которые позволяют произвести диагностический поиск на более высоком уровне, нежели десятилетие назад. Это касается не только плановой хирургии, но и таких грозных состояний, как травматическое повреждение организма человека. В настоящее время многие, даже небольшие больницы, имеют возможность проводить обследование травмированных пациентов с помощью современной ультразвуковой аппаратуры и аппаратов КТ (СТ-scan), проводить лапароскопию. Все это привело к новым диагностическим возможностям, которые полностью изменили алгоритмы постановки диагноза, существующие десятилетиями. Однако реалии жизни таковы, что совершенствование диагностики опережает косность подходов большинства хирургов в отношении лечебной тактики при травме и ТС. До сих пор среди большей части хирургов доминирует существующее десятилетия мнение о том, что спленэктомия является единственным надежным методом лечения ТС. С одной стороны, возможность полного удаления этого органа объяснялось тем, что он не является жизненно важным и его удаление не приводит к серьезным нарушениям гомеостаза. С другой стороны, изолированное повреждение селезенки на дооперационном этапе практически невозможно было диагностировать. Показанием к операции при закрытой травме живота было либо тяжелое состояние пациента, указывающее на внутрибрюшинное кровотечение, либо обнаружение крови в брюшной полости при лапароцентезе.

Однако, данные многих авторов в последнее время указывают на то, что удаление селезенки не проходит бесследно для организма. Выпадение функции органа, влияющего на состояние гемостаза, создает условия для изменения иммунного статуса организма с формированием «постспленэктомического синдрома» и возможностью присоединения инфекционных осложнений, частота которых достигает 30%, с летальностью от 16 до 30% [16, 17]. По литературным данным

«постспленэктомический синдром» в большей степени наблюдается в детском возрасте частыми респираторными заболеваниями и снижением интеллектуальных способностей [1]. Во всех возрастных группах спленэктомия может приводить к нарушениям в системе гемокоагуляции, которые проявляются либо кровотечениями, либо тромбоемболическими осложнениями [4]. Из чего можно заключить, что удаление селезенки является нежелательной манипуляцией для организма человека. В связи с этим на современном этапе ведется активный поиск мероприятий, альтернативных спленэктомии, направленных на сохранение этого органа [3, 5]. Если отечественные авторы больше склоняются к органосохраняющим операциям при ТС (ушивание разрывов селезенки), то за рубежом в последние годы

динамично развивается избирательное применение консервативной тактики при закрытой травме живота (Blunt abdominal trauma – BAT) у гемодинамически стабильных пациентов, основной целью которой на основании динамического клинического наблюдения и мониторинга лабораторных данных и результатов лучевых методов диагностики минимизация показаний к проведению оперативного вмешательства [11]. В англоязычной литературе данная мультидисциплинарная стратегия получила название «non-operative management» (NOM).

Дифференцированный подход к выбору тактики при закрытой травме живота (BAT) и решение вопроса о NOM основывается на комплексе инструментальных методов исследования, которые необходимо

выполнять в определенной последовательности [18, 29]. При стабильной гемодинамике травмированного пациента, прежде всего, выполняется УЗИ органов брюшной полости. Это исследование обозначается, как FAST-протокол (Focused Assessment with Sonography for Trauma) (рис. 2), который позволяет исключить или обнаружить наличие свободной жидкости в брюшной полости (кровь, экссудат, содержимое полых органов) [18]. При ультразвуковом исследовании брюшной полости проводится ее детальный осмотр для определения наличия и объема свободной жидкости, размеров внутриорганных гематом, признаков появления и нарастания перза желудочно-кишечного тракта. При обнаружении повреждений паренхиматозных органов по данным ультразвуковой диагностики, рекомендовано выполнять КТ/МС КТ (CT-scan), на которой уточняется локализация и степень повреждения паренхиматозных органов, наличие активного кровотечения. При необходимости осуществляют дополнительные методы исследования: ангиографию, экстренную урографию, контрастную цистрографию [14]. Целесообразно выполнять УЗИ брюшной полости в динамике для регистрации увеличения объема свободной жидкости в брюшной полости, изменений параметров гематом паренхиматозных органов. В сомнительных случаях проводится диагностический перитонеальный лаваж (DPL) или лапароскопия.

Пациентам с травмой на фоне нестабильной гемодинамики (рис. 3) без явного источника кровотечения проводится диагностический перитонеальный лаваж (DLP), которые позволяют определить патологический характер жидкости



Рис. 1. Алгоритм оказания помощи пациентам с закрытой травмой живота (BAT). Стабильное состояние (PE = physical examination – физикальный осмотр)



Рис. 3. Алгоритм оказания помощи пациентам с закрытой травмой живота (BAT). Нестабильное состояние

брюшной полости – присутствие крови, желудочно-кишечного содержимого, мочи [14]. При наличии гемоперитонеума с повреждением паренхиматозных или полых органов, присутствии экссудата, содержащего желудочно-кишечное отделяемое рекомендовано выполнять диагностическую лапаротомию.

Целесообразно начинать инструментальное обследование при абдоминальной травме с ультразвукового исследования (FAST-протокол) [25]. Подозрение на закрытую травму живота (ВАТ) на основании данных УЗИ (FAST-протокол) (в том числе жидкость в брюшной полости и забрюшинное кровоизлияние) является показанием к проведению КТ (СТ-scan) (при стабилизации состояния после реанимационных мероприятий). Использование КТ (СТ-scan) при травме, по данным F. Swaid и соавт. [27], способствовало существенному уменьшению количества диагностических лапаротомий.

В нашем наблюдении пациентка поступила через 10 суток после травмы в удовлетворительном состоянии со стабильной гемодинамикой. Поэтому вполне было обоснованным ее обследование и определение тактики по первому алгоритму, поскольку не предполагалась большая внутрибрюшинная кровопотеря (ВАТ со стабильной гемодинамикой).

В настоящее время общепринятой классификацией повреждений селезенки является классификация American Association for the Surgery of Trauma–Organ Injury Scale (AAST-OIS) 1989 года [22].

Таблица 1

**Классификация повреждений селезенки AAST-OIS**

| Степень | Вид повреждения | Описание повреждения                                                                                                                      |
|---------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| I       | Гематома        | Подкапсульная < 10% поверхности                                                                                                           |
|         | Разрыв          | Капсулы, паренхимы глубиной < 1 см                                                                                                        |
| II      | Гематома        | Подкапсульная 10-50% поверхности, центральная диаметром < 5 см                                                                            |
|         | Разрыв          | Глубиной 1-3 см без повреждения трабекулярных сосудов                                                                                     |
| III     | Гематома        | Подкапсульная > 50% поверхности или увеличивающаяся; центральная гематома диаметром > 5 см или увеличивающаяся; любая гематома с разрывом |
|         | Разрыв          | Глубиной > 3 см с повреждением трабекулярных сосудов                                                                                      |
| IV      | Разрыв          | С повреждением сегментарных сосудов или сосудистой «ножки» и деваскуляризацией > 25% органа                                               |
| V       | Разрыв          | Фрагментация селезенки. Сосудистое повреждение. Отрыв селезенки от сосудистой «ножки»                                                     |

Примечание: при множественных повреждениях прибавить одну степень, но не более III степени.

Еще в 1980 году Г. К. Бугулов показал возможность консервативного лечения ТС, так в 94,2% наблюдений при проведении лапароскопии было диагностировано остановившееся кровотечение и тампонада сальником места разрыва селезенки [2]. В метаанализе, включающем 21 исследование 16 940 пациентов, R. Ciocchi

и соавт. (2013) доказана необходимость консервативного лечения травмы селезенки методом NOM при I и II степенях повреждения [11]. G. C. Velmahos с соавт. (2003) показали возможность консервативного лечения NOM при III степени ТС под контролем КТ [30]. F. Rodeghiero с соавт. (2012), H. Coignard-Biehler с соавт. (2011) описали возможность консервативного лечения при III-V степенях ТС, но при условии применения ангиоэмболизации селезеночной артерии и как этап к подготовке другими методами лечения [13, 24]. Особого внимания заслуживает исследование А. А. Панкратова с соавт. (2016) продемонстрировавшее возможность использования ангиохирургической эмболизации селезеночной артерии при обширных повреждениях селезенки [6]. Критериями, позволяющими избежать спленэктомии, рассматриваются отсутствие других абдоминальных или экстраабдоминальных повреждений, гемодинамическая стабильность и положительная симптоматика течения процесса у пациента с закрытой травмой брюшной полости (ВАТ) [26]. Консервативная тактика чаще используется в педиатрической практике у пациентов с изолированным повреждением селезенки или сомнительными клиническими признаками ТС и тщательным мониторингом за больным [20, 28]. Предполагаемое консервативное лечение ТС возможно проводить в условиях палаты интенсивной терапии с применением гемостатической и инфузионной терапии, локальной гипотермии, ингибиторов протеаз, трансфузии гемокомпонентных сред по показаниям и клинко-лабораторного и инструментального скрининга в динамике [8].

Несомненным остается и тот факт, что неоперативное лечение ТС требует хорошего оснащения лечебного учреждения круглосуточно работающей аппаратурой для диагностики (УЗИ, КТ), наличия в штате высококвалифицированных врачей, а также возможности постоянного мониторинга за больным и наличия достаточного запаса кровезаменителей, поскольку в случае продолжающегося кровотечения может потребоваться немедленное оперативное вмешательство.

Среди недостатков методики NOM ряд авторов отмечают развитие поздних геморрагических осложнений и вероятность пропущенных повреждений [10; 11]. Так, Р. А. Mahon и соавт. (1985) описал 43% случаев продолжающегося кровотечения после NOM [20], С. S. Cosanour et al. (2000) и Р. R. Miller и соавт. (2002) продемонстрировали, что в 1% случаев ТС может сочетаться с травмой полых органов и в 1,7% травмой диафрагмы [12, 21]. В связи с чем на современном этапе существуют рекомендации для проведения диагностической лапароскопии или КТ (СТ-scan) в динамике через 48 часов и 7 суток после травмы селезенки [19, 23].

В нашем наблюдении у пациентки М. ТС относилась ко II степени по AAST-OIS – гематома не превышала 5 см в диаметре, что дало возможность применения методики NOM. Через 48 часов проведен эндоскопи-



ческий осмотр поврежденной селезенки без выявленных осложнений. При анализе литературы обращает внимание тот факт, что в настоящее время не определена продолжительность наблюдения пострадавшего в стационаре. Так, В. L. Zarzaug и соавт. (2009) показал в 1,4% случаев необходимость спленэктомии через 8 суток после травмы при применении тактики NOM [31]. I. S. Bhullar и соавт. (2013) отметил, что длительность пребывания в стационаре таких больных может достигать 45 дней, в то время как при раннем хирургическом лечении 11 дней [9].

**Выводы.** Несомненно, органосохраняющие подходы к лечению ТС должны внедряться в общеклиническую практику, поскольку имеют ряд положительных качеств, основным из которых является сохранение этого органа. В большинстве исследований консервативное ведение рекомендуется в качестве стандартной методики для ТС I и II степеней по шкале AAST-OIS. Возможность и целесообразность применения консервативной тактики при более обширных повреждениях остается дискуссионным. Ключевым моментом при выборе тактики NOM является стабильность гемодинамики у пациентов с травмой. Использование эндоваскулярных технологии в экстренной хирургии в настоящее время остается нерешенным вопросом, поскольку в большинстве даже крупных стационаров их выполнение возможно, в основном, в плановом порядке и в дневное время. Тем не менее, повсеместное применение подобного подхода может иметь и отрицательные последствия, связанные со стремлением как можно быстрее выписать пациента из стационара. Таким образом, требуется разработка более четких алгоритмов применения методики NOM у пациентов с ТС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабич И. И., Чепурной Г. И., Степанов В. С. Лечение закрытых повреждений селезенки у детей спленэктомией в сочетании с гетеротопической аутолиентрансплантацией селезеночной ткани // *Вестн. хирургии*. 1989. № 2. С. 93-96.
2. Бугулов Г. К. Подкожные повреждения селезенки // *Клин. Хирургия*. 1980. № 4. С. 55-57.
3. Гладинец М. М., Садыков А. К., Маратова А. Т., Шарипова Н. С., Кенжалина Д. Н. Хирургическая тактика при повреждении селезенки // *Наука и здравоохранение*. 2013. № 1. С. 16-18.
4. Масляков В. В. Консервативное лечение травм селезенки // *Успехи современного естествознания*. 2011. № 11. С. 34-37.
5. Масляков В. В., Ермилов П. В., Поляков А. В. Виды операций на селезенке при ее травме // *Успехи современного естествознания*. 2012. № 7. С. 29-35.
6. Панкратов А. А., Хатьков И. Е., Израйлов Р. Е., Капустин В. И., Жданов А. В. Консервативное лечение травм селезенки с учетом возможностей ангиоэмболизации // *Анналы хирургии*. 2016. № 21 (3). С. 174-179.
7. Смоляр А. Н. Закрытая травма живота. Повреждения селезенки. Часть 2 // *Хирургия* 2016. № 2. С. 4-10.
8. Шапкин Ю. Г., Масляков В. В. Выбор хирургической тактики при закрытой травме селезенки // *Анналы хирургии*. 2006. № 6. С. 34-37.
9. Bhullar I. S., Frykberg E. R., Tepas J. J. et al. At first blush: absence of computed tomography contrast extravasation in Grade IV or V adult blunt splenic trauma should not preclude angioembolization // *J Trauma*. 2013. Vol.74. № 1. P. 105-111.
10. Bruce P. J., Helmer S. D., Harrison P. B. et al. Nonsurgical management of blunt splenic injury: is it cost effective? // *Am. J. Surg*. 2011. Vol. 202. № 6. P. 810-815.
11. Cirocchi R., Boselli C., Corsi A. et al. Is non-operative management safe and effective for all splenic blunt trauma? A systematic review // *CritCare*. 2013. Vol. 17. № 5. P. 185.
12. Cocanour C. S., Moore F. A., Ware D. N. et al. Age should not be a consideration for nonoperative management of blunt splenic injury // *J. Trauma*. 2000. Vol.48. № 4. P. 606-612.
13. Coignard-Biehler H., Lanternier F., Hot A. et al. Adherence to preventive measures after splenectomy in the hospital setting and in the community // *J. Infect. Public Health*. 2011. Vol. 4. № 4. P. 187-194.
14. Como J. J., Bokhari F., Chiu W. C. et al. Practice Management Guidelines for Selective Nonoperative Management of Penetrating Abdominal Trauma // *The Journal of TRAUMA® Injury, Infection, and Critical Care*. 2010. Vol. 68, № 3. P. 721-733.
15. Giannopoulos G. A., Katsoulis E. I., Tzanakis N. E. et al. Non-operative management of blunt abdominal trauma. Is it safe and feasible in a district general hospital? // *Scand. J. Trauma Resuscitation & Emerg Med*. 2009. № 8. P. 22-28.
16. Gitt J. A. Tierexperimentelle untersuchungen zur anwendung des gewebeklers Liniment-Fimomed bei verletzungen von leber und mls // *Zbl. chir*. 1981. № 106. P. 124-126.
17. Heler H. E. Splenectomy and serious infection. *Scand // J. Haemat*. 1980. № 24: 5. (In Russ.)
18. Hoff W. S., Holevar M., Nagy K. K., Patterson L., Young J. S., Arrillaga A., Najarian M. P., Valenziano C. P. Practice Management Guidelines for the Evaluation of Blunt Abdominal Trauma: The EAST Practice Management // *J Trauma*. 2002. № 53. P. 602-615.
19. Leeper W. R., Leeper T. J., Ouellette D. et al. Delayed hemorrhagic complications in the nonoperative management of blunt splenic trauma: early screening leads to a decrease in failure rate // *J Trauma*. 2014. Vol. 76. № 6. P. 1349-1353.
20. Mahon P. A., Sutton J. R. Nonoperative management of adult splenic injury due to blunt trauma: A warning // *Amer. J. Surg*. 1985. Vol. 149. № 6. P. 721-756.
21. Miller P. R., Croce T. K., Bee A. K. et al. Associated injuries in blunt solid organ trauma: implications for missed injury in nonoperative management // *J. Trauma*. 2002. Vol. 53. № 2. P. 238-42.
22. Moore E. E., Cogbill T. H., Jurkovich G. J. et al. Organ injury scaling: spleen and liver (1994 revision) // *J Trauma*. 1995. Vol.38. № 3. P. 323-324.
23. Muroya T., Ogura H., Shimizu K., Tasaki O., Kuwagata Y., Fuse T., Nakamori Y., Ito Y., Hino H., Shimazu T. Delayed formation of splenic pseudoaneurysm following nonoperative management in blunt splenic injury: multi-institutional study in Osaka, Japan // *J Trauma*. 2013. Vol. 75. № 3. P. 417-420.
24. Rodeghiero F., Ruggeri M. Short- and long-term risks of splenectomy for benign haematological disorders: should we revisit the indications? // *Br. J. Haematol*. 2012. № 158 (1). P. 16-29.
25. Saksobhavit N., Shanmuganathan K., Chen H. H. et al. Blunt splenic injury: use of a multidetector CT-based splenic injury grading system and clinical parameters for triage of patients at admission // *Radiology*. 2015. Vol. 274. № 3. P. 702-711.
26. Strawn T., Williams H., Flint L. Prognostic significance of serum biochemical changes following liver trauma // *Am Surg*. 1980. № 46. P. 111-115.



27. Swaid F., Peleg K., Alfici R. et al. Israel Trauma Group. Concomitant hollow viscus injuries in patients with blunt hepatic and splenic injuries: an analysis of a National Trauma Registry database // *Injury*. 2014. Vol. 45. № 9. P. 1409-1412.
28. Tesluk G. C., Thomas C. G., Benjamin J. T., et al.. Fatal overwhelming post splenectomy in severe congenital osteopetrosis // *J. Pediat. Surg.* 1984. Vol. 19. № 2. P. 269-272.
29. Thompson E. C., Knight C. J. Modern Evaluation of Abdominal Trauma Published by Marshall University's Joan C. Edwards School of Medicine. 2016. № 2. Issue 2. Article 6. P. 34-46.
30. Velmahos G. C., Toutouzas K.G., Radin R. et al.. Nonoperative treatment of blunt injury to solid abdominal organs: a prospective study // *Arch Surg.* 2003 Vol.138. № 8. P. 844-51.
31. Zarzaur B. L., Vashi S., Magnotti L. J., et al.. The realrisk of splenectomy after discharge home following nonoperative management of blunt splenic injury // *J. Trauma*. 2009. Vol. 66. № 6. P. 1531-1538.

---



---

**Контактная информация**

Петров Виктор Геннадьевич, тел.: +7-912-922-97-92,  
e-mail: v\_doc@mail.ru/

**Сведения об авторах**

Петров Виктор Геннадьевич, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Мухачева Светлана Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Трапезников Кирилл Михайлович, аспирант кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Магомеджанов Камиль Магомеджанович, аспирант кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Рокина О. А., Соловьев В. Г., Зиновьева А. В.

БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск

## СОСТОЯНИЕ ТРОМБОЦИТАРНОГО КОМПОНЕНТА ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОПИСТОРХОЗНОЙ ИНВАЗИИ

**Актуальность.** На сегодняшний день имеется большое количество исследований, доказывающих неблагоприятное влияние описторхозной инвазии на организм хозяина. Вместе с тем, в доступной литературе имеются лишь единичные экспериментальные исследования о состоянии различных звеньев гемостаза при данном паразитарном заболевании. В связи с этим, актуальным представляется изучение роли тромбоцитарного компонента гемостаза, так как гемокоагуляционная активность тромбоцитов имеет ведущее значение в поддержании гемостатического потенциала.

**Цель.** Оценить состояние тромбоцитарного компонента гемостаза при хронической форме описторхозной инвазии.

**Материалы и методы.** В нашем исследовании приняли участие 30 пациентов с хронической описторхозной инвазией (в данную группу не включали пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могли бы оказывать самостоятельное влияние на изучаемые показатели гемостаза) и 30 здоровых, не страдающих описторхозом доноров. Для оценки состояния тромбоцитарного гемостаза определяли общее количество клеток, их морфологические формы, число малых и больших агрегатов в циркулирующей крови, а также общую коагуляционную активность тромбоцитов.

**Результаты.** Выявленные на фоне хронического описторхоза изменения свидетельствуют о напряжении тромбоцитарного звена гемостаза, повышении функционального потенциала кровяных пластинок и ускоренном вовлечении клеток в гемостатические процессы, а также позволяют предполагать тот факт, что в кровотоке исследуемых лиц, подвергнувшихся инвазии, присутствует большее количество тромбоцитаактивирующих эффекторов, чем у лиц интактной группы.

**Заключение.** Таким образом, хронический описторхоз ускоряет процесс непрерывно протекающего свертывания крови, повышая гемокоагуляционную активность тромбоцитов.

**Ключевые слова:** хронический описторхоз, гемостаз, тромбоциты, активация тромбоцитов, гиперкоагуляция.

**Актуальность.** На сегодняшний день имеется достаточное количество исследований, доказывающих неблагоприятное влияние описторхозной инвазии на организм хозяина [5]. Вместе с тем, в доступной литературе имеются лишь единичные экспериментальные исследования о состоянии различных звеньев гемостаза при данном паразитарном заболевании [4, 10]. В связи с этим, актуальным представляется изучение роли тромбоцитарного компонента гемостаза, так как гемокоагуляционная активность тромбоцитов имеет ведущее значение в поддержании гемостатического потенциала [6, 9, 11, 14, 15]. Существенно и то, что тромбоциты являются не только звеном активации свертывания крови, но и непосредственными участниками образования первичного тромба. Изменения функционального состояния кровяных пластинок, в частности, их спонтанной агрегации и коагуляционной активности лежит в основе тромбгеморрагических осложнений, сопровождающих разнообразные патологические состояния [1, 3, 7, 8, 13].

**Цель.** Оценить состояние тромбоцитарного компонента гемостаза при хронической форме описторхозной инвазии.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 30 пациентов с хронической описторхозной инвазией. В данную группу не включали пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могли бы

оказывать самостоятельное влияние на изучаемые показатели гемостаза. Контрольную группу составили 30 здоровых, не страдающих описторхозом, доноров. Обследуемые обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела, были заблаговременно проинформированы о характере предлагаемого эксперимента и дали письменное согласие на участие в исследовании. Программа исследования была одобрена локальным этическим комитетом ХМГМА.

Пробы крови брали в шприц из локтевой вены, непосредственно перед проведением исследования. Кровь для коагулологических исследований стабилизировали 3,8% раствором цитрата натрия в соотношении 1:9. Отбор проб, их последующая обработка, в том числе получение бедной тромбоцитами плазмы, соответствовали требованиям, принятым для коагулологических исследований. Активированное время рекальцификации богатой тромбоцитами плазмы (АВРррг) и активированное время рекальцификации бедной тромбоцитами плазмы (АВРррр) определяли с использованием набора реактивов «Технология-стандарт» (г. Барнаул) ручным методом. Общую коагуляционную активность тромбоцитов (ОКАТ) определяли в процентах как разницу АВРррр от АВРррг, деленную на АВРррр, умноженную на сто процентов  $((\text{АВРррр} - \text{АВРррг}) / \text{АВРррр}) \times 100\%$  [2]. Количество тромбоцитов их функциональное состояние, изме-

Rokina O. A., Solovyev V. G., Zinovieva A. V.

## CONDITION OF THE THROMBOCITARY COMPONENT OF HEMOSTASIS IN CHRONIC OPISTORCHOSIS INVASION

**Relevance.** To date, there are a large number of studies proving the adverse effect of opisthorchiasis invasion on the host. However, in the available literature there are only a few experimental studies on the state of various parts of hemostasis in a given parasitic disease. In this regard, it seems relevant to study the role of the platelet component of hemostasis, since the blood coagulation activity of platelets is of leading importance in maintaining the hemostatic potential.

**Aim.** To assess the state of the platelet component of hemostasis in the chronic form of opisthorchiasis invasion.

**Materials and methods.** Our study involved 30 patients with chronic opisthorchiasis invasion (this group did not include patients with concomitant diseases that could have an independent effect on the studied hemostatic parameters) and 30 healthy donors without opisthorchiasis. To assess the state of platelet hemostasis, the total number of cells, their morphological forms, the number of small and large aggregates in the circulating blood, and also the total coagulation activity of platelets were determined.

**Results.** The changes revealed against the background of chronic opisthorchiasis indicate the tension of the platelet link of hemostasis, the increase in the functional potential of blood plates and the accelerated involvement of cells in hemostatic processes, and also suggest the fact that there are more platelet-activating effectors in the bloodstream of the studied individuals who have been invaded than persons of the intact group.

**Conclusion.** Thus, chronic opisthorchiasis accelerates the process of continuously proceeding blood coagulation, increasing the platelet hemocoagulation activity.

**Keywords:** chronic opisthorchiasis, hemostasis, platelets, platelet activation, hypercoagulation.

нение их формы и числа агрегатов в циркулирующей крови определяли микроскопическим методом в камере Горяева с использованием 0,025% забуференного раствора глутаральдегида [12].

Результаты исследований анализировали программой Statistica 10. Для оценки достоверности отличий вычисляли доверительный коэффициент Стьюдента (t) и степень вероятности (p). Различия считали достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Как оказалось, течение хронического описторхоза не вызывает достоверного изменения общего содержания тромбоцитов. Вместе с тем, существенно изменяется их морфология, и, соответственно, функциональное состояние. Так, за счет прироста содержания активированных клеток на 10,2% уменьшается процентное соотношение неактивированных (дискоцитов). Среди видов активированных тромбоцитов наибольшее увеличение наблюдается среди функционально «истощенных» – сфероцитов и сферозхиноцитов. Об активации тромбоцитарного звена гемостаза свидетельствует и тот факт, что на 19% увеличилось число малых агрегатов, а общая коагуляционная активность клеток возросла на 11%.

**Обсуждение.** Выявленные на фоне хронического описторхоза изменения (уменьшение числа дискоцитов, увеличении количества активированных форм, возрастание содержания малых агрегатов, прирост АВРррр, АВРррг, ОКАТ) свидетельствуют, с одной стороны, о напряжении тромбоцитарного звена гемостаза, повышении функционального потенциала кровяных пластинок и ускоренном вовлечении клеток в гемостатические процессы. С другой – позволяют предполагать тот факт, что в кровотоке исследуемых лиц, подвергнувшихся инвазии, присутствует большее

количество тромбоцитактивирующих эффекторов, чем у лиц интактной группы. Как известно, в условиях нормокоагулемии, степень активации тромбоцитов зависит от динамических изменений содержания тромбина, важнейшим индуктором образования которого является поступление в кровоток совокупности микровезикул, содержащих субстанций тромбопластического характера.

Таблица 1

Количественные и качественные показатели тромбоцитарного звена гемостаза на фоне хронического описторхоза (по 30 человек в группах сравнения)

| Исследуемые показатели    | Контроль                      | Хронический описторхоз          |
|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Количество Тц, $10^9$ /л  | 361,93 ± 9,9                  | 381,9 ± 10,7                    |
| Дискоциты, $10^9$ /л      | 238,4 ± 5,3                   | 212,5 ± 7,1*                    |
| Дискоциты, %              | 65,8 ± 2,3                    | 55,6 ± 2,2*                     |
| АФ, $10^9$ /л             | 133,2 ± 4,1                   | 155,8 ± 9,8*                    |
| АФ, %                     | 34,2 ± 3,1                    | 44,4 ± 2,8*                     |
| Сфероциты, $10^9$ /л      | 69,4 ± 1,79                   | 95,4 ± 3,5*                     |
| Сфероциты, %              | 19,1 ± 1,7                    | 24,9 ± 2,1*                     |
| Сферозхиноциты, $10^9$ /л | 30,0 ± 3,0                    | 46,7 ± 2,7*                     |
| Сферозхиноциты, %         | 8,3 ± 0,9                     | 12,2 ± 1,1*                     |
| Эхиноциты, $10^9$ /л      | 13,8 ± 1,6                    | 16,1 ± 0,89                     |
| Эхиноциты, %              | 3,8 ± 0,7                     | 4,2 ± 0,5                       |
| МА / общее число клеток   | 3,4 ± 0,25                    | 4,2 ± 0,27                      |
| БА / общее число клеток   | 1,74 ± 0,20                   | 1,77 ± 0,19                     |
| АВРррр, сек.              | 58,8 ± 1,8                    | 63,5 ± 2,77*                    |
| АВРррг, сек.              | 41,1 ± 1,85                   | 46,2 ± 1,8*                     |
| ОКАТ, %                   | 23,9 ± 1,37<br>(100,3 ± 3,4%) | 30,2 ± 1,85*<br>(123,9 ± 11,1%) |

Примечание: \* – уровень достоверности  $p < 0,05$  в сравнении между группами; АФ – суммарное содержание активированных форм, МА – количество малых агрегатов; БА – количество больших агрегатов.

**Выводы.** Таким образом, хронический описторхоз ускоряет процесс непрерывно протекающего свертывания крови, повышая гемокоагуляционную активность тромбоцитов.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. С. 528.
2. Бышевский А. Ш. Патент № 2061953 Способ количественного определения общей коагуляционной активности тромбоцитов // Бюлл. № 16. 10. 06. 1996.
3. Галяутдинов Г. С., Чудакова Е. А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца // Казанский медицинский журнал. 2012. Т. 93, № 1. С. 3-7.
4. Зиновьева А. В. Состояние системы свертывания крови при хроническом описторхозе в условиях эндогенной и экзогенной тромбинемии: дис. канд биол. наук: 03.03.01. Челябинск, 2012. 107 С.
5. Козлова С. С., Голубевой М. В. Медицинская паразитология и паразитарные болезни, протозоозы и гельминтозы: учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. А. Б. Ходжаян. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 448 с.: ил.
6. Мазуров А. В. Физиология и патология тромбоцитов. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 480 с.
7. Макацария А. Д., Воробьев А. В., Бицадзе В. О. Злокачественные новообразования, тромбофилия, тромбозы. Монография. М.: Триада-Х, 2008. 650 с.
8. Макацария А. Д. и соавт. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / Руководство для врачей под редакцией А. Д. Макацария. М.: МИА, 2011. 1056 с.
9. Пантелеев М. А., Абаева А. А., Нечипуренко Д. Ю., Обыденный С. И. и др. Физиология и патология внеклеточных везикул // Онкогематология. 2017. Т. 12, № 1. С. 62-70.
10. Соловьёва А. В. Хронический описторхоз и беременность: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 130 с.
11. Цывкина Л. П., Тараненко И. А. Современные методы распознавания состояния тромбоцитарной готовности: монография / под ред. А. П. Момота. Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2011. С. 13.
12. Шитикова А. С. Тромбоцитарный гемостаз. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2000. С. 227.
13. Heemskerck J. W.M. Platelet activation and blood coagulation / Heemskerck J. W. M., Bevers E. M., Lindhout T. // Thrombosis and haemostasis. 2002. Vol. 88, № 2. P. 186-193.
14. Panteleev M. A. Hemostasis and thrombosis beyond biochemistry: Roles of geometry, flow and diffusion // Thrombosis Research. 2015. Т. 136, № 4. P. 699-711.
15. Roberts H. R. A cell-based model of thrombin generation / Roberts H. R., Hoffman M., Monroe D. M. // Seminars in thrombosis and hemostasis. 2006. Т. 32. Suppl 1. P. 32-38.

#### Контактная информация

Рокина Ольга Александровна, тел.: +7-952-718-85-08, e-mail: rokinaoa@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Рокина Ольга Александровна, аспирант кафедры медицинской и биологической химии БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск.

Соловьев Владимир Георгиевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской и биологической химии БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск.

Зиновьева Альбина Валерьевна, к. б. н., зав. клинико-иммуногематологической лабораторией отделения переливания крови БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск.



# ОБЗОРЫ

Глушкова Е. Г., Максимовская Е. С., Иванова Ю. А., Глушков В. С.

ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОМ РУСЛЕ С ПОМОЩЬЮ МИКРОФЛЮИДНЫХ УСТРОЙСТВ

*Современные представления о взаимодействии эндотелия и клеток крови основаны преимущественно на исследованиях с использованием моделей. Одним из самых современных вариантов моделирования биологических процессов является создание «органа-на-чипе». Авторами представлен анализ данных, описывающих различные процессы в моделях микроциркуляторного русла на базе микрофлюидных устройств. Все рассматриваемые модели описывают физиологические процессы с точки зрения взаимодействия компонентов крови с эндотелием кровеносных сосудов, а также влияния физических факторов на клеточные компоненты моделей. Достоинствами исследования физиологических процессов на таких моделях являются легкость визуализации процессов и контролируемость условий среды.*

**Ключевые слова:** микрофлюидика, «орган-на-чипе», клетки крови, эндотелий.

Микрофлюидика является междисциплинарной наукой, сформировавшейся в 90-х годах двадцатого века и описывающей поведение очень малых объемов и потоков жидкости на компактных устройствах, называемых микрофлюидными системами. В настоящее время микрофлюидные технологии используются в лабораторных исследованиях по многим направлениям развития науки и техники. Широкое применение микрофлюидные системы получили в биомедицинских исследованиях, завоевав признание ученых, разрабатывающих новые способы диагностики состояния организма за счет возможности точного контроля количества и скорости потока проб и реагентов, позволяя визуализировать нано- и пикомолярные концентрации веществ в исследуемых образцах. В ходе развития микрофлюидных систем появились микросистемы, позволяющие производить полный цикл анализа образца от пробоподготовки до проведения самого исследования, получившие название «лаборатория-на-чипе» [1]. Одновременно с этим многие исследователи изучали и изучают возможности моделирования физиологических процессов на микрофлюидных устройствах, и при создании таких моделей сформировалось направление «орган-на-чипе». «Орган-на-чипе» – это биомиметическая система, которая позволяет имитировать окружающую среду биологического объекта, в данном случае органа, с возможностью регулирования ключевых параметров, таких как градиенты концентраций веществ, силы сдвиговых деформаций клеток, границы клеток, клеточные паттерны и взаимодействия ткань-орган [6,

12, 16, 34, 38]. Основной целью данных систем является моделирование физиологической среды органов человека [5].

Кровь – это соединительная ткань, состоящая из клеток крови и плазмы, которая выполняет жизненно важные гомеостатические функции в организме человека. Выполнение этих функций происходит через биохимические и биофизические взаимодействия с эндотелием в сосудах, которые широко варьируются по размеру и структуре. В определенных органах эндотелий выполняет роль контролера для их развития и регенерации тканей [29]. Это происходит благодаря взаимосвязи между кровью и эндотелиальными клетками, опосредованной различными механизмами адгезии, механическими свойствами клетки и гемодинамическими воздействиями [20]. Когда этот тонкий баланс изменяется, возникает болезнь. Действительно, патология сосудистой системы в целом, а также специфические взаимодействия между кровью и эндотелием, вовлечены в патогенез многих заболеваний, включая хронические заболевания печени, муковисцидоз, легочную артериальную гипертензию и серповидно-клеточную анемию [3, 8, 19, 41].

Современные представления о взаимодействии эндотелия и клеток крови основаны преимущественно на исследованиях с использованием моделей, которые можно разделить на две группы. Первая группа – это модели *in vivo*, являются максимально аутентичными реально моделируемым процессам. Данные модели для исследования функционирования сосудов строятся в основном с использованием мелких животных.

Glushkova E. G., Maksimovskaya E. S., Ivanova Yu. A., Glushkov V. S.

## MODELING OF HEMODYNAMIC PROCESSES IN MICROVASCULATURE BY USING MICROFLUID DEVICES

*Current conceptions about the interaction of endothelium and blood cells are based on studies using models. One of the most modern options for modeling biological processes is the creation of «organ-on-a-chip». The authors presented an analysis of data describing various processes in models of the microvasculature based on microfluidic devices. All considered models describe physiological processes in terms of the interaction of blood components with the endothelium of blood vessels, as well as the influence of physical factors on the cellular components of the models. The advantages of studying physiological processes on such models are the ease of visualization of processes and control of environmental conditions.*

**Keywords:** microfluidics, «organ-on-a-chip», blood cells, endothelium.

Положительной чертой этих моделей является возможность исследования указанных взаимодействий в условиях практически нормального функционирования организма. Недостатком же является их сложность, вызванная невозможностью жестко контролировать биофизические и биохимические параметры, а также трудности в визуализации процессов. При этом модели, построенные на животных, при сравнении результатов не всегда корректно переносить на человека, вследствие различий в компонентах регуляторных каскадов и профилях экспрессии генов. [33]. Вторая группа моделей, создаваемая *in vitro*, характеризуется большим разнообразием. Имитацией моделей на животных можно было бы рассматривать клеточные культуры из клеток человека, устраняющие ряд недостатков моделей на животных, однако и они ограничены тем, что отсутствует воздействие потоком крови. Другие используемые модели, обеспечивающие наблюдение за клетками крови в потоке (микрофлюидные чипы с различной геометрией каналов, параллельные пластины, ротационный вискозиметр), не позволяют оценить их взаимодействие с эндотелием [18].

Однако, в последние годы модели *in vitro* существенно усложнились, интегрируя важные аспекты своих аналогов *in vivo*. Среди таких моделей – микрофлюидные устройства с микроканалами, стенки которых выстланы эндотелием, позволяющие воспроизводить эндотелиальную барьерную функцию *in vivo* и анализировать взаимодействие крови с эндотелием в среде, приближенной по своим параметрам к живому организму. Эти устройства позволяют обеспечивать гораздо более точный контроль параметров среды, в которой находятся клетки, и гемодинамические силы, действующие на все компоненты модели. Уровень визуализации процессов в режиме реального времени, благодаря использованным материалам, в этих моделях является очень высоким [40]. Эти устройства в полной мере отвечают требованиям концепции «орган-на-чипе», имитирующими микроциркуляторное русло человеческого организма, предоставляя возможность исследователям выйти на новый уровень понимания наблюдаемых процессов. Целью настоящего обзора является анализ последних дости-

жений в области создания систем, применяющихся для описания взаимодействий кровь-эндотелий на базе микрофлюидных устройств.

### **Основные принципы формирования «органа-на-чипе».**

Для корректного моделирования физиологической среды требуется контроль за несколькими параметрами: корректное формирование клеточного паттерна, градиентов давления жидкости на клетки и концентрации веществ, а также механических напряжений клеток.

Способы изготовления устройств с использованием эндотелиальных клеток можно условно разделить на два направления: одно из них – формирование сосуда внутри уже готовой архитектуры микрофлюидного чипа, за счет помещения эндотелиальных клеток и фибробластов в каналы чипа, изготовленного фотолитографией или софтлитографией [28]. Другая группа методов основана на высевании культуры эндотелиальных клеток и фибробластов в гидрогели и формирование сосудистой сети под действием различных стимулирующих факторов. Изготовление трехмерных систем может происходить методом 3D-печати с использованием биосовместимых материалов, таких как гидрогели [15,22,42].

Микрофлюидика обеспечивает динамическое культивирование клеток посредством перфузии микро-насосом, что облегчает введение питательных веществ и своевременное удаление продуктов катаболизма. Динамические условия среды, в которых находятся клетки, более сопоставимы с условиями *in vivo*, чем статическая культура. Напряжение сдвига в жидкости обеспечивает нужную ориентацию клеток в пространстве [31,45]. Кроме этого, использование таких элементов, как микронасосы и микроклапаны, позволяет создавать контролируемые в пространстве и во времени градиенты концентраций различных веществ, являющихся в том числе и биохимическими сигналами, контролирующими такие явления, как ангиогенез или миграция клеток [23,43].

### **Исследование взаимодействия крови и эндотелия в микрофлюидных моделях.**

Для удобства рассмотрения и более точного описания многие исследователи рассматривают взаимо-

действие отдельных компонентов крови с эндотелием. В нашем обзоре мы условно разделяем эти модели по характеристике отдельных взаимодействий: плазма-эндотелий, тромбоциты-эндотелий, лейкоциты-эндотелий и эритроциты-эндотелий.

**Взаимодействие плазма-эндотелий.** Плазма представляет собой водный раствор различных веществ органической и неорганической природы. Ее воздействие на эндотелий имеет физическую и биохимическую составляющую. К физическим воздействиям относятся напряжение сдвига, гидростатическое и гидродинамическое давления. Биохимические воздействия более разнообразны, так как определяются градиентами концентрации различных веществ, зависящими в том числе и от взаимодействия плазмы с клетками крови, на которые так же будут влиять те же физические силы, что и на эндотелий. Взаимодействие плазма-эндотелий наиболее часто рассматривают, моделируя функционирование гематоэнцефалического барьера и транспорт лекарственных веществ через него [13, 26]. В других моделях изучались реакции клеток эндотелия на механические сигналы со стороны движущейся плазмы. Показанная взаимосвязь между характером движения жидкости и экспрессией противовоспалительных и антитромботических медиаторов безусловно очень важна для понимания патогенеза многих заболеваний [2, 14]. В работе Zheng et al. было продемонстрировано, как сложная геометрия сосуда и изменяющийся характер течения плазмы приводит к повышенной секреции фактора фон Виллебранда на поверхность эндотелия [45]. Данная модель позволяет оценить влияние физических параметров кровотока на патогенез многих нарушений системы гемостаза. Существует также большая группа моделей, описывающих влияние механических факторов внутри сосуда на ангиогенез и геометрию расположения эндотелиальных клеток. С этой точки зрения, интересна работа Semino et al., в которой показано, что на ангиогенез в большей степени влияет не характер течения жидкости, а сила сдвига более  $1 \times 10^{-4}$  Н/см<sup>2</sup> [32].

**Взаимодействие тромбоцит-эндотелий.** Ключевую роль тромбоцитов является участие в процессах тромбоза и гемостаза. Пытаясь создать клинически значимую модель кровотока для изучения этого процесса, Sakurai et al. разработали модель микрофлюидного кровотока, которая повторяет ключевые аспекты механического повреждения *in vivo* в микроциркуляторном русле [30]. В модели на основе полидиметилсилоксана был введен пневматический клапан, который вызывает повреждение сосудов при включении. Изменяя условия сдвига во время индуцированного повреждения сосудов, они обнаружили, что время кровотока зависело от фактора фон Виллебранда, который, как известно, является чувствительным к сдвигу белком, только при сильном сдвиге, что обуславливает ограничение адгезии тромбоцитов.

Известно также, что тромбоз может развиваться в качестве осложнения фармакотерапии пациентов,

но изучение этого процесса на моделях *in vivo* связано с определенными сложностями, не позволяющими в полной мере раскрыть механизмы этих процессов. Использование сосудов, смоделированных на микрофлюидных чипах, позволило преодолеть существенную часть проблем. Как в случае Hu5c8, моноклонального антитела против CD40L, предназначенного для лечения аутоиммунных расстройств [17]. В клинических испытаниях Hu5c8 вызывал неожиданные, угрожающие жизни тромботические осложнения, которые не были обнаружены во время доклинических исследований. Высказывалось предположение, что этот неблагоприятный эффект был вызван Fc-доменом лекарства, которое преимущественно связывало рецептор FcγRIIa, специфически экспрессирующийся на тромбоцитах и участвующий в образовании фибринового сгустка. Используя модель сосуда с перфузией цельной крови, было введено измененное антитело к Fc-домену и обнаружено отсутствие тромботического осложнения, наблюдаемого в интактной модели [4]. Эта работа продемонстрировала не только ценность подобных моделей для повторного определения ключевых аспектов каскада коагуляции, но их значимость в качестве доклинических моделей при создании фармакологических препаратов.

**Взаимодействие лейкоцит-эндотелий.** Изучение роли лейкоцитов в патогенезе огромного количества заболеваний происходит уже очень давно с помощью различных инструментов. Не стало исключением и использование микрофлюидных моделей сосудистого русла для наблюдения взаимодействий лейкоцитов с клетками эндотелия, в частности за процессом миграции лейкоцитов через эндотелиальный слой [10]. Многих исследователей заинтересовало моделирование эффективности противовоспалительной терапии в отношении образования атеросклеротических бляшек. Используя ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF-α) и сигнальный путь ядерного фактора активированных В-клеток, Chen et al. продемонстрировали, что по сравнению с эндотелием, не активированным TNF-α, у лейкоцитов было более чем на 74% меньше адгезий и более чем на 87% меньше случаев миграции через эндотелий [7]. В другой работе уточнили и расширили полученные результаты, используя TNF-α для активации эндотелия в новой модели пневматического контролируемого стеноза, повторяя роль воспаления в формировании атеросклеротической бляшки [37]. Кроме того, в эндотелии отмечалось усиление деформации лейкоцитов и адгезия в стенозированных областях, что подчеркивает важность активации эндотелия, изменения характера кровотока и геометрии сосуда в механизмах атерогенеза.

**Взаимодействие эритроцит-эндотелий.** Роль взаимодействия эритроцита с эндотелиальными клетками наиболее значима на уровне микроциркуляторного русла. Во многом характер взаимодействия определяется такими факторами как способностью эритроцитов к деформации, слой связанных с мем-

браной гликопротеидов – гликокаликс, а также белки плазмы [24]. Изменение характеристик любого из этих факторов приведет к нарушению способности эритроцитов проходить через капиллярную сеть, что изучено в патогенезе таких заболеваний как сахарный диабет и серповидно-клеточная анемия [11, 39]. Повреждение эндотелиального гликокаликса может привести к потере собственного слоя гликокаликса эритроцитов, что является одним из звеньев патогенеза гемодиализ-зависимой терминальной стадии хронической почечной недостаточности [21, 25]. Чтобы лучше понять этот неотъемлемый компонент RBC-эндотелиальной коммуникации, Tsvirkun et al. разработали микрососудистую модель с каналами диаметром 30 мкм, которая позволяла измерять гликокаликс (600 нм), воспроизводя его толщину, измеренную *in vivo* [36]. Кроме того, они подтвердили существование пристеночного слоя на расстоянии приблизительно 4,5 мкм от апикальной мембраны эндотелиоцитов, обедненного эритроцитами и соответствующего бесклеточному слою, который наблюдался *in vivo* [27].

Еще одним применением микрофлюидных устройств, моделирующих кровеносные сосуды, стало изучение процессов газообмена в различных тканях. Было показано, что гипоксия приводит к нарушению структуры гликокаликса, и как следствие, нарушению нормального газообмена [9]. В другой работе изучалось влияние гипоксии на снижение экспрессии эндотелиального кадгерина, что вызывало нарушение их миграции при ангиогенезе [35].

Необходимо отметить, что модели сосудов на микрофлюидных устройствах, описывающих взаимодействие эритроцитов и эндотелия, появились одними из первых, что доказывает их актуальность, которая сохраняется и на сегодняшний день, так как остается еще множество вопросов относительно механизмов этих взаимодействий.

**Заключение.** Моделирование гемодинамических процессов в микроциркуляторном русле с помощью микрофлюидных устройств с использованием эндотелиального слоя на гидрогелях является перспективным инструментом для изучения механизмов функционирования организма в норме и патологии. К достоинствам моделей, описываемых в статье, стоит отнести возможность использования многих из них на доклинических этапах разработки лекарственных средств. Однако, существующие в настоящий момент модели не могут в полном объеме воспроизвести процессы, протекающие *in vivo*, как например, влияние фибробластов на активность эндотелиального слоя в ответ на механическое воздействие. Другим недостатком описываемых моделей может являться то, что в рамках одной модели, использующей цельную кровь, исследователи не учитывают взаимодействия между всеми компонентами этой системы. Чаще всего уделяется внимание взаимодействию двух или трех популяций клеток между собой, при этом может не учитываться роль плазмы крови. Это происходит

из-за высокой сложности анализа большого количества параметров, и как следствие, высокой стоимости создания устройств, учитывающих такие факторы. В дальнейшем по мере преодоления технологических трудностей, например, за счет более широкого применения машинных способов анализа параметров модели с использованием нейронных сетей актуальность этих устройств, по нашему мнению, будет возрастать.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Евстапов А. А. Микрофлюидны чипы для биологически-медицинских исследований // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). 2011. LV. № 2. С. 99-110.
2. Baeyens N., Bandyopadhyay C., Coon B. G., Yun S., Schwartz M. A. Endothelial fluid shear stress sensing in vascular health and disease // J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126. P. 821-828.
3. Barabino G. A., McIntire L.V., Eskin S. G., Sears D. A., Udden M. Endothelial cell interactions with sickle cell, sickle trait, mechanically injured, and normal erythrocytes under controlled flow // Blood. 1987. Vol. 70. P. 152-157.
4. Barrille R., van der Meer A. D., Park H., Fraser J. P., Simic D., Teng F., Conegliano D., Nguyen J., Jain A., Zhou M., et al. Organ-on-Chip Recapitulates Thrombosis Induced by an anti-CD154 Monoclonal Antibody: Translational Potential of Advanced Microengineered Systems // Clin. Pharmacol. Ther. 2018. Vol. 104. P. 1240-1248.
5. Bhatia S. N., Ingber D. E. Microfluidic organs-on-chips // Nat Biotechnol. 2014. Vol. 32. P. 760-772.
6. Booth R., Kim H. Characterization of a microfluidic *in vitro* model of the blood-brain barrier ( $\mu$ BBB) // Lab Chip. 2012. № 12. P. 1784-1792.
7. Chen Z., Tang M., Huang D., Jiang W., Li M., Ji H., Park J., Xu B., Atchison L. J., Truskey G. A., et al. Real-time observation of leukocyte-endothelium interactions in tissue-engineered blood vessel // Lab Chip. 2018. Vol. 18. P. 2047-2054.
8. Declercq M., Treps L., Carmeliet P., Witters P. The role of endothelial cells in cystic fibrosis // J. Cyst. Fibros. 2019. Vol. 18. P. 752-761.
9. Diebel L. N., Diebel M. E., Martin J. V., Liberati D. M. Acute hyperglycemia exacerbates trauma-induced endothelial and glycocalyx injury: An *in vitro* model // J Trauma Acute Care Surg. 2018. Vol. 85 (5). P. 960-967.
10. Fay M. E., Myers D. R., Kumar A., Turbyfield C. T., Byler R., Crawford K., Mannino R. G., Laohapant A., Tyburski E. A., Sakurai Y., et al. Cellular softening mediates leukocyte demargination and trafficking, thereby increasing clinical blood counts // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2016. Vol. 113. P. 1987-1992.
11. Ford J. Red blood cell morphology // Int. J. Lab. Hematol. 2013. Vol. 35. P. 351-357.
12. Galie P. A., Nguyen D. H.T., Choi C. K., Cohen D. M., Janmey P. A., Chen C. S. Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting // Proc Natl Acad Sci USA. 2014. Vol. 111. P. 7968-7973.
13. Greene C., Campbell M. Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules // Tissue Barriers. 2016. № 4. e1138017.
14. Hahn C., Schwartz M. A. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009. № 10. P. 53-62.
15. Heintz K. A., Bregenzner M. E., Mantle J. L., Lee K. H., West J. L., Slater J. H. Fabrication of 3D Biomimetic Microfluidic Networks in Hydrogels // Adv. Healthc. Mater. 2016. № 5. P. 2153-2160.
16. Ho C.T, Lin R. Z., Chen R. J., Chin C. K., Gong S. E., Chang H. Y., Peng H. L., Hsu L., Yew T. R., Chang S.F. Liver-cell patterning lab



- chip: mimicking the morphology of liver lobule tissue // *Lab Chip*. 2013. № 13. P. 3578-3587.
17. Huang W., Sinha J., Newman J., Reddy B., Budhai L., Furie R., Vaishnav A., Davidson A. The effect of anti-CD40 ligand antibody on B cells in human systemic lupus erythematosus // *Arthritis Rheum*. 2002. Vol. 46. P. 1554-1562.
  18. Kamotani Y., Bersano-Begey T., Kato N., Tung Y. C., Huh D., Song J. W., Takayama S. Individually programmable cell stretching microwell arrays actuated by a Braille display // *Biomaterials*. 2008. Vol. 29. P. 2646-2655.
  19. Kostallari E., Shah V. H. Angiocrine signaling in the hepatic sinusoids in health and disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2016. Vol. 311. P. 246-251.
  20. Kuhlencordt P. J., Rosel E., Gerszten R. E., Morales-Ruiz M., Dombkowski D., Atkinson W. J., Han F., Preffer F., Rosenzweig A., Sessa W. C., et al. Role of endothelial nitric oxide synthase in endothelial activation: Insights from eNOS knockout endothelial cells // *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2004. Vol. 286. P. 1195-1202.
  21. Meyring-Wösten A., Kuntsevich V., Campos I., Williams S., Ma J., Patel S., Ornillo C., Thijsen S., Kotanko P. Erythrocyte Sodium Sensitivity and Eryptosis in Chronic Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press. Res.* 2017. Vol. 42. P. 314-326.
  22. Miller J. S., Stevens K. R., Yang M. T., Baker B. M., Nguyen D. H., Cohen D. M., Toro E., Chen A. A., Galie P. A., Yu X., et al. Rapid casting of patterned vascular networks for perfusable engineered three-dimensional tissues // *Nat. Mater*. 2012. № 11. P. 768-774.
  23. Nguyen D. H.T., Stapleton S. C., Yang M. T., Cha S. S., Choi C. K., Galie P. A., Chen C. S. Biomimetic model to reconstitute angiogenic sprouting morphogenesis in vitro // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013. Vol. 110. P. 6712-6717.
  24. Nussbaum C., Cavalcanti Fernandes Heringa A., Mormanova Z., Puchwein-Schwepecke A.F., Bechtold-Dalla Pozza S., Genzel-Boroviczény O. Early microvascular changes with loss of the glycocalyx in children with type 1 diabetes // *J. Pediatr*. 2014. Vol. 164. P. 584-589.
  25. Oberleithner H. Vascular endothelium leaves fingerprints on the surface of erythrocytes // *Pflugers Arch*. 2013. Vol. 465. P. 1451-1458.
  26. Park T.-E., Mustafaoglu N., Herland A., Hasselkus R., Mannix R., FitzGerald E.A., Prantil-Baun R., Watters A., Henry O., Benz M. Hypoxia-enhanced Blood-Brain Barrier Chip recapitulates human barrier function and shuttling of drugs and antibodies // *Nat. Commun*. 2019. № 10. 2621 p.
  27. Potter D. R., Damiano E. R. The hydrodynamically relevant endothelial cell glycocalyx observed in vivo is absent in vitro // *Circ. Res.* 2008. Vol. 102. P. 770-776.
  28. Qin D., Xia Y., Whitesides G. M. Soft lithography for micro- and nanoscale patterning // *Nat. Protoc*. 2010. Vol. 5. P. 491-502.
  29. Rafii S., Butler J. M., Ding B. S. Angiocrine functions of organ-specific endothelial cells // *Nature*. 2016. Vol. 529. P. 316-325.
  30. Sakurai Y., Hardy E. T., Ahn B., Tran R., Fay M. E., Ciciliano J. C., Mannino R. G., Myers D. R., Qiu Y., Carden M. A., et al. A microengineered vascularized bleeding model that integrates the principal components of hemostasis // *Nat. Commun*. 2018. № 9. 509 p.
  31. Sellgren K. L., Hawkins B. T., Grego S. An optically transparent membrane supports shear stress studies in a three-dimensional microfluidic neurovascular unit model // *Biomicrofluidics*. 2015. Vol. 9. 687 p.
  32. Semino C. E., Kamm R. D., Lauffenburger D. A. Autocrine EGF receptor activation mediates endothelial cell migration and vascular morphogenesis induced by VEGF under interstitial flow // *Exp. Cell Res*. 2006. Vol. 312. P. 289-298.
  33. Seok J., Warren H. S., Cuenca A. G., Mindrinos M. N., Baker H. V., Xu W., Richards D. R., McDonald-Smith G.P., Gao H., Hennessy L. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases // *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2013. Vol. 110. P. 3507-3512.
  34. Sung J. H., Shuler M. L. A micro cell culture analog (microCCA) with 3-D hydrogel culture of multiple cell lines to assess metabolism-dependent cytotoxicity of anti-cancer drugs // *Lab Chip*. 2009. № 9. P. 1385-1394.
  35. Tabata Y., Yoshino D., Funamoto K., Koens R., Kamm R. D., Funamoto K. Migration of vascular endothelial cells in monolayers under hypoxic exposure // *Integr Biol (Camb)*. 2019. Vol. 11 (1). P. 26-35.
  36. Tsvirkun D., Grichine A., Duperray A., Misbah C., Bureau L. Microvasculature on a chip: Study of the Endothelial Surface Layer and the flow structure of Red Blood Cells // *Sci. Rep*. 2017. № 7. P. 45036.
  37. Venugopal Menon N., Tay H. M., Pang K. T., Dalan R., Wong S. C., Wang X., Li K. H.H., Hou H. W. A tunable microfluidic 3D stenosis model to study leukocyte-endothelial interactions in atherosclerosis // *APL Bioeng*. 2018. Vol. 2. P. 016103.
  38. Wang L., Liu W., Wang Y., Wang J. C., Tu Q., Liu R., Wang J. Construction of oxygen and chemical concentration gradients in a single microfluidic device for studying tumor cell-drug interactions in a dynamic hypoxia microenvironment // *Lab Chip*. 2013. № 13. P. 695-705.
  39. Wautier M. P., Boulanger E., Guillausseau P. J., Massin P., Wautier J. L. AGEs, macrophage colony stimulating factor and vascular adhesion molecule blood levels are increased in patients with diabetic microangiopathy // *Thromb. Haemost.* 2004. Vol. 91. P. 879-885.
  40. Weinhart M., Hocke A., Hippenstiel S., Kurreck J., Hedtrich S. 3D organ models-Revolution in pharmacological research // *Pharmacol. Res*. 2019. Vol. 139. P. 446-451.
  41. Wu D., Birukov K. Endothelial Cell Mechano-Metabolomic Coupling to Disease States in the Lung Microvasculature // *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2019. № 7. P. 172.
  42. Xue D, Wang Y, Zhang J, Mei D, Wang Y, Chen S. Projection-based 3D printing of cell patterning Scaffolds with multiscale channels // *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018. № 1. P. 19428-19435.
  43. Yang K. S., Cheng Y. C., Jeng M. S., Chien K. H., Shyu J. C. An experimental investigation of micro pulsating heat pipes // *Micromachines (Basel)*. 2014. № 5. P. 869-872.
  44. Yang S. H., Jin W. C., Huh D., Jo H. A., Kim S., Lim C. S., Lee J. C., Kim H. C., Kwon H. M., Chang W. J. Roles of fluid shear stress and retinoic acid in the differentiation of primary cultured human podocytes // *Exp Cell Res*. 2017. Vol. 354. P. 48-56.
  45. Zheng Y, Chen J, López J. A. Flow-driven assembly of VWF fibres and webs in in vitro microvessels // *Nat. Commun*. 2015. № 6. P. 7858.

#### Контактная информация

Глушков Вениамин Сергеевич, e-mail: veniamingl@gmail.com.

#### Сведения об авторах

Глушкова Елена Геннадьевна, к. б. н., доцент кафедры физики, методов контроля и диагностики, доцент кафедры кибернетических систем ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Максимовская Елена Сергеевна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Иванова Юлия Александровна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Глушков Вениамин Сергеевич, к. м. н. доцент кафедры биологической химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Карпин В. А., Шувалова О. И.

БУ ВО ХМАО-Югры СурГУ, г. Сургут

## ОЖИРЕНИЕ – ПАНДЕМИЯ XXI ВЕКА

**Цель исследования.** Определить влияние ожирения на общественное здоровье и степень результативности его тактики и стратегии.

**Материал и методы.** Проведен детальный анализ 30 научных публикаций отечественных (16) и иностранных (14) авторов, посвященных различным сторонам изучаемой проблемы.

**Результаты и заключение.** Установлена существенная значимость ожирения как фактора риска развития важнейших заболеваний, а также преждевременной инвалидизации и смертности населения; разрабатываются и активно внедряются современные методы немедикаментозного лечения и фармакологической коррекции различных патогенетических факторов. Показана необходимость разработки и внедрения специальных национальных программ по борьбе с ожирением на государственном уровне.

**Ключевые слова:** ожирение, эпидемиология, патогенез, методы лечения, повышение медико-социальной эффективности.

Современная медицина должна относиться к проблеме ожирения не просто как косметическому недостатку, как факту просто пассивного увеличения массы тела, а как к серьезному патологическому процессу со своеобразными метаболическими расстройствами и хроническими заболеваниями, оказывающему негативное воздействие на качество жизни и ее продолжительность. Ожирение является проблемой планетарного масштаба. По данным ВОЗ, около 1,7 млрд. человек на планете, т. е. практически каждый четвертый житель, имеют избыточную массу тела или ожирение [10, 12, 14]. В России ожирением страдают около 25% жителей трудоспособного возраста [3, 17]. Средняя продолжительность жизни людей с избыточной массой тела на 8-10 лет короче, чем у лиц с нормальной массой тела [9].

Ожирение приводит к развитию сахарного диабета 2 типа (СД-2), артериальной гипертензии (АГ), а также атеросклероза, следствием которого являются ИБС и различные нарушения мозгового кровообращения, которые в современном мире являются основными причинами инвалидизации и смертности населения. Так, согласно проведенным целенаправленным эпидемиологическим исследованиям, у 80% жителей Европы, страдающих ожирением, развивается СД-2, у 35% – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 55% – АГ, которые, в свою очередь, являются причиной 1 млн. смертельных исходов [21].

Частое сочетание ожирения с такими тяжелыми заболеваниями, как СД-2, атеросклероз, АГ, дислипидемия еще много лет назад наводило ученых на мысль, что это не случайное совпадение, пока не был обнаружен их общий патогенетический фактор – развитие резистентности тканей организма к инсулину [11].

На чувствительность тканей к инсулину могут влиять различные факторы. Немаловажную роль здесь играет жировая ткань. Значимость обсуждаемой проблемы определяется выраженной взаимосвязью между ожирением и развитием инсулинорезистентности (ИР) [10, 14].

Риск развития метаболических расстройств определяет характер распределения жировой ткани в организме. Проведенные целенаправленные исследования показали, что жировая ткань неоднородна: по своим физиологическим проявлениям ее можно разделить на подкожную и висцеральную (абдоминальную), причем именно последняя при ожирении оказывает наиболее неблагоприятное воздействие на организм, вызывая развитие его фатальных проявлений и осложнений. Поэтому у данного контингента пациентов необходимо определять не только и не столько общую массу тела (ИМТ), но и степень абдоминального ожирения. В клинической практике широко применяется простой и доступный антропометрический метод измерения окружности талии (ОТ), а также ее отношения к окружности бедра (ОТ/ОБ): показатель этого коэффициента  $> 1,0$  у мужчин и  $> 0,85$  у женщин свидетельствует об избыточном накоплении жировой ткани в абдоминальной области. Однако более точным методом является применение компьютерной и магнито-резонансной томографии (КТ, МТР) [1, 11].

Исследования последних лет позволили установить, что жировая ткань является не только пассивной структурой соединительной ткани, обеспечивающей энергетический гомеостаз в человеческом организме, а представляет собой как бы еще один своеобразный эндокринный орган, синтезирующий целый ряд биологически активных веществ, участвующих в важнейших метаболических процессах (лептин, адипонектин, резистин и др.), причем наибольшая активность здесь принадлежит висцерально-абдоминальной жировой ткани [1, 3, 4, 10, 16].

Нарушение секреции адипоцитокинов, вырабатываемых жировой тканью (лептин, адипонектин, резистин и др.), является одним из звеньев многофакторного патогенеза ИР. Сходные с ожирением метаболические механизмы обнаружены у больных СД-2, АГ, ИБС, причем нередко ожирение является их предиктором. ИР может являться интегральным показателем сердечно-сосудистого риска [10].

Karpin V. A., Shuvalova O. I.

## OBESITY – PANDEMIC OF THE XXI CENTURY

**Objective.** To determine the impact of obesity on public health and the degree of effectiveness of its tactics and strategy.

**Material and methods.** A detailed analysis of 30 scientific publications of domestic (16) and foreign (14) authors devoted to various aspects of the studied problem.

**Results and conclusion.** The essential importance of obesity as a risk factor for the development of major diseases, as well as premature disability and mortality was established; modern methods of non-drug treatment and pharmacological correction of various pathogenetic factors are being developed and actively introduced. The necessity of development and implementation of special national programs to combat obesity at the state level is shown.

**Keywords:** obesity, epidemiology, pathogenesis, methods of treatment, the improvement of medical and social efficiency.

В настоящее время изучен целый ряд адипокинов, участвующих в регуляции жирового и углеводного метаболизма: лептин, адипонектин, резистин, ФНО-альфа, интерлейкин-6 и др. [3, 4, 7, 10, 19, 20, 22, 24, 27]. Из них наиболее изученными у человека на сегодняшний день являются лептин и адипонектин, характеристика которых представлена ниже.

**Лептин.** Адипоциты секретируют лептин пропорционально массе жировой ткани. Он проникает через гематоэнцефалический барьер в гипоталамус, влияя на специфические рецепторы. Гипоталамус играет первостепенную роль в реализации эффектов лептина на массу тела. Лептин таким образом регулирует пищевое поведение, способствуя снижению потребления пищи и, соответственно, массы тела. При уменьшении поступления пищи и снижении массы тела уровень лептина в крови снижается, что является приспособительной реакцией на голодание, сопровождаемая повышением аппетита, снижением расхода энергии и возрастанием массы тела. Предполагается, что функция лептина направлена на предотвращение развития ожирения. Тем не менее у пациентов с ожирением наблюдается повышение уровня лептина в крови. Оказалось, что, как в случае с инсулином, у лиц, страдающих ожирением, развивается лептинорезистентность, то есть потеря чувствительности гипоталамуса к лептину или вследствие нарушений гематоэнцефалического барьера, или в связи с развитием anomalies гипоталамических рецепторов. Интересно отметить, что у данных пациентов при голодании и повышении физической активности уровень лептина в крови снижается. Феномен лептинорезистентности объясняет неудачные попытки применения лептина при лечении алиментарного ожирения.

**Адипонектин.** Оказывает положительное влияние на метаболизм; его продукция снижена при ожирении. Физиологическое значение адипонектина заключается в повышении чувствительности периферических тканей к инсулину с последующим усилением его эффекта. Снижение его секреции является одним из ведущих факторов развития ИР при ожирении. Он оказывает антисклеротическое действие и препятствует развитию эндотелиальной дисфункции.

Закономерным явлением в феномене ожирения является развитие АГ. Установлена связь ожирения с активностью симпатической нервной системы (СНС)

и участием ее в развитии АГ при ожирении. Так, суточная экскреция норадреналина у больных с ожирением оказалась существенно выше, чем у пациентов с нормальной массой тела. Снижение массы тела сопровождается уменьшением экскреции норадреналина. Абдоминальное ожирение характеризуется более выраженным повышением тонуса СНС по сравнению с периферическим. Этот феномен был четко связан с развитием ИР. Установлено, что нарушение культуры питания приводит не только к увеличению массы тела, но и к возрастанию симпатической импульсации. Все основные биологически активные факторы, продуцируемые абдоминальной жировой тканью, способствуют активации СНС. Существенную роль в развитии АГ играет артериальная дисфункция. Состояние эндотелия во многом определяет тонус сосудов благодаря балансу медиаторов вазоконстрикции и вазодилатации. При ожирении и ИР способность инсулина вызывать вазодилатацию существенно ослабляется. Повышается реабсорбция натрия в почечных канальцах, приводя к увеличению объема циркулирующей крови и повышению периферического сосудистого сопротивления. Активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система. ИР и дисфункция эндотелия, ассоциированные с ожирением, усугубляют вазоконстрикторные реакции, вызванные симпатической активацией [19, 21].

Ожирение может быть самостоятельным, первичным заболеванием или вторичным синдромом, развивающимся при других различных заболеваниях. В последнем случае эффективное лечение этих болезней само по себе может привести к положительной динамике индекса массы тела (ИМТ), как правило, не требуя дополнительных лечебных мероприятий [4].

Рост распространенности ожирения во всем мире за последние десятилетия является парадоксальным результатом улучшения условий жизни населения – высококалорийным питанием и снижением двигательной активности [7].

Есть мнение, что сам по себе факт ожирения еще не является фактором риска СД-2 и сердечно-сосудистых осложнений: здесь ведущую роль играет отсутствие достаточной физической активности у большинства лиц с повышенным весом [15].

Избыточное накопление висцеральной жировой ткани является одним из основных патогенетиче-

ских факторов формирования ИР. Поэтому наиболее эффективное воздействие оказывают мероприятия, направленные на уменьшение массы абдоминально-висцерального жира – гипокалорийное питание в сочетании с регулярными физическими нагрузками. Снижение массы абдоминальной жировой ткани приводит к восстановлению чувствительности к инсулину, уменьшению гиперинсулинемии с последующим восстановлением углеводного и липидного метаболизма, что положительно сказывается на профилактике и течении сопутствующих эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Всемирная организация здравоохранения в 2013 году приняла глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний. Значительную роль здесь играют мероприятия, направленные на пропаганду здорового образа жизни, среди которых немаловажная роль отводится рациональному питанию и повышению физической активности населения [30].

Ведущей причиной ожирения являются социальные факторы: с одной стороны, изменение рациона питания, потребление высококалорийных продуктов с повышенным содержанием жиров и углеводов, а с другой стороны – прогрессирующая гипокinezия во всех сферах жизни современного человека. Снижение уровня физической активности населения связано с все более широким распространением малоподвижных форм работы, отдыха и развлечений, транспортизацией способов передвижения, всеобщей производственной и бытовой компьютеризацией [18].

Для эффективной борьбы с эпидемией ожирения необходимо реформирование социальной среды, направленное на снижение гиподинамических рисков на работе, в домашних условиях и при проведении досуговых мероприятий [23, 25, 26, 28].

Ожирение у детей и подростков развивается под действием совокупности генетических и средовых факторов и представляет собой актуальную проблему современной педиатрии. За последние несколько десятилетий распространенность ожирения среди детей и подростков неуклонно растет. Большое значение имеет наследственность, а также сахарный диабет 2 типа по материнской линии. Метаболические нарушения, приобретенные в детстве, с возрастом значительно повышают риск раннего развития сердечно-сосудистых расстройств. Ожирение является наиболее частым результатом нарушения культуры питания среди детей и подростков. Диетотерапия является ключевым звеном профилактики и лечения ожирения. Она является одним из самых эффективных методов восстановления чувствительности тканей к инсулину. Формирование рационального пищевого поведения должно быть направлено не только на снижение веса, но и на поддержание результата. Оно должно касаться всех членов семьи. В настоящее время в детской и подростковой среде наблюдается увлечение «западным» типом питания с повышенным потреблением высококалорийных продуктов, богатых легкоусвояемыми углеводами

и насыщенными жирными кислотами, блюд быстрого приготовления, со значительным ограничением потребления фруктов, овощей и молочных продуктов. Доказано, что такой тип питания способствует развитию ожирения. Физическая активность является по сути самым эффективным методом борьбы с ожирением, способствующим восстановлению энергетического баланса в организме путем повышенного расходования энергии. Режим двигательной активности четко коррелирует с увеличением продолжительности жизни и снижением риска ССЗ у детей и взрослых, является эффективным методом элиминации ИР [2, 5].

Прежнее мнение о связи проблемы ожирения с высоким уровнем жизни подверглось существенному пересмотру. Наглядным примером является рост частоты ожирения у детей в регионах с низким уровнем доходов. Так, в настоящее время в развивающихся странах живет около 30 млн. детей с избыточной массой тела, что почти втрое превышает данный показатель в развитых странах. Такая динамика также объясняется улучшением условий жизни в ряде стран третьего мира, которое сопровождается значительным повышением пищевого рациона и нарушением энергетического баланса между потреблением и расходом энергии [31].

Если немедикаментозные методы оказываются недостаточно эффективными, используются фармакологические препараты различной направленности. Для уменьшения всасывания жира применяют орлистат (ксе-никал). Так как основу всех патологических процессов при ожирении составляет феномен ИР с наибольшим риском развития СД-2, поэтому основу медикаментозной терапии ожирения должен составлять метформин (глюкофаж). Кроме снижения риска развития сахарного диабета, он способствует уменьшению массы тела, снижению артериального давления (АД) и оптимизации липидного обмена. Необходимо учитывать тот факт, что применение метформина в комплексном лечении больных ожирением оказывает выраженный положительный эффект в том числе и у больных без клинически выраженного нарушения углеводного обмена. При необходимости назначения гипотензивных препаратов обсуждаются различные фармакологические варианты; предпочтения отдаются ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и антагонистам кальция. При терапии дислипидемий наибольшей популярностью пользуются статины [1, 6, 9, 11].

Ожирение занимает одно из ведущих мест в определении метаболического синдрома (МС). Диагностическая значимость этого понятия на сегодняшний день представляется довольно размытой [13, 15]. Некоторые авторы не только рассматривают МС как фактор риска развития СД-2, но даже включают его в этот синдром. Однако ожирение входит в МКБ-10, и его необходимо рассматривать как самостоятельное заболевание.

**Заключение.** Таким образом, несмотря на значительные усилия, направленные на профилактику, лечение и социальные меры по борьбе с ожирением, их результативность не привела к ожидаемым результатам.



Согласно эпидемиологическим прогнозам, к 2025 году ожирение повсеместно охватит почти 50% населения планеты, что требует незамедлительной разработки и внедрения специальных национальных медико-социальных программ на государственном уровне.

Необходима разработка новых, более эффективных комплексных международных Программ, а также Национальных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению ожирения как фундаментальной проблемы общественного здоровья современной человеческой популяции [6, 14, 21, 29].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Бокова Т. А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018. Т. 63, № 3. С. 64-69.
- Гриневич В. Б. и др. Абдоминальное ожирение: клинико-социальные аспекты проблемы // *Ожирение и метаболизм*. 2012. № 2. С. 28-32.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Бутрова С. А. Жировая ткань как эндокринный орган // *Ожирение и метаболизм*. 2006. № 1. С. 6-13.
- Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Романцова Т. И. Патогенетические аспекты ожирения // *Ожирение и метаболизм*. 2004. № 1. С. 3-9.
- Захарова И. Н., Малявская С. И., Творогова Т. М., Васильева С. В. и др. Метаболический синдром у детей и подростков // *Медицинский совет*. 2017. № 1. С. 204-211.
- Конради А. О. Симпатическая нервная система, ожирение и артериальная гипертензия. Возможности терапии // *Ожирение и метаболизм*. 2007. № 3. С. 9-15.
- Косыгина А. В., Васюкова О. В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани // *Проблемы эндокринологии*. 2009. Т. 55, № 1. С. 44-50.
- Левкина Е. Г., Чистилина А. Н., Петрова Ю. А. Структура дисфункции щитовидной железы и выраженность антропометрических маркеров ожирения // *Академический журнал Западной Сибири*. 2014. Т. 9, № 5. С. 20-21.
- Остроумова О. Д., Зыкова А. А. Метаболический синдром в практике врача: новые возможности коррекции // *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 2. С. 18-22.
- Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф., Шаронова Л. А. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике // *Ожирение и метаболизм*. 2017. Т. 14, № 2. С. 9-17.
- Плохая А. А. Современные аспекты лечения метаболического синдрома // *Ожирение и метаболизм*. 2011. № 3. С. 31-37.
- Соснова Е. А. Метаболический синдром // *Архив акушерства и гинекологии*. 2016. Т. 3, № 4. С. 172-180.
- Учамприна В. А., Романцова Т. И., Калашникова М. Ф. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против» // *Ожирение и метаболизм*. 2012. № 2. С. 17-27.
- Цанова И. А., Шаронова Л. А., Вербовой А. Ф. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания // *Российский медицинский журнал*. 2017. № 11. С. 785-789.
- Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В., Отт А. В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы // *Российский кардиологический журнал*. 2014. Т. 107, № 3. С. 63-71.
- Шварц В. Жировая ткань как эндокринный орган // *Проблемы эндокринологии*. 2009. Т. 55, № 1. С. 38-44.
- Шляхто Е. В., Негода С. В., Конради А. О., Баранова Е. И. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // *Российский кардиологический журнал*. 2016. Т. 132. № 4. С. 7-13.
- Fock K., Khoo J. Diet and exercise in management of obesity and overweight // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 28. P. 59-63.
- Garrapa G., Pantanetti P. Adipose tissue as an endocrine organ? A review of recent data related to cardiovascular complications of endocrine dysfunctions // *J. Cardiovascular Risk*. 2004. Vol. 26. P. 387-398.
- Hevel P. Update on Adipocyte Hormones // *Diabetes*. 2004. Vol. 53. S143-S151.
- James W. The epidemiology of obesity: the size of the problem // *J. Intern. Med.* 2008. Vol. 263, № 4. P. 336-352.
- Lihn A., Pedersen S., Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity // *Obes. Rev.* 2005. № 6. P. 13-22.
- Liu J. H., Jones S. J., Sun H. Diet, physical activity, and sedentary behaviors as risk factors for childhood obesity: an urban and rural comparison // *Childhood Obes.* 2012. Vol. 8, № 5. P. 440-448.
- Osegbe I., Okpara H., Azinge E. Relationship between serum leptin and insulin resistance among obese Nigerian women // *Annals of African Medicine*. 2016. Vol. 15, № 1. P. 14-18.
- Sallus J., Floyd M., Rodrigues D., Saelens B. Role of built environments in physical activity, obesity, and cardiovascular disease // *Circulation*. 2012. Vol. 125, № 5. P. 729-737.
- Tucker S., Lanningham-Foster L., Murphy J. A school based community partnership for promoting healthy habits for life // *J. Commun. Hlth.* 2010. Vol. 36, № 3. P. 414-422.
- Vindrell J., Montserrat B. Adiponectin, Ghrelin, Leptin and Proinflammatory Cytokines: Relationships in Obesity // *Obes. Research*. 2004. № 12. P. 962-971.
- Wimalawansa S. J. Controlling obesity and its complications by elimination of causes adopting: «causes-driven» approach // *Adv. Med. Sci.* 2014. Vol. 3, № 1. P. 1-15.
- Wimalawansa S. J. Pathophysiology of obesity: focused, causedriven approach to control the epidemic // *Global Adv. Res. J. Pharmacol.* 2013. № 2. P. 1-13.
- Wong E., Tanamas S. K., Wolfe R. The role of obesity duration on the association between obesity and risk of physical disability // *Obesity*. 2015. Vol. 23, № 2. P. 443-447.
- Zhang Y., Wang S. Differences in the development and prevalence of obesity among children and adolescents in different socioeconomic status districts in Shandong, China // *Ann. Hum. Biol.* 2012. Vol. 39, № 4. P. 290-296.

## Контактная информация

Карпин Владимир Александрович, тел.: +7-904-472-42-62, e-mail: kafter57@mail.ru.

## Сведения об авторах

Карпин Владимир Александрович, д. м. н., д. филос. н., профессор кафедры внутренних болезней медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут.

Шувалова Ольга Ивановна, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней медицинского института БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут.

Кичерова О. А., Рейхерт Л. И.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## БОЛЕЗНЬ ГЕНТИНГТОНА: СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

*Болезнь Гентингтона – это тяжелое нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Несмотря на достаточно полное описание природы данной патологии, особенностей клинической картины, остается достаточно много вопросов, касающихся диагностики и лечения болезни Гентингтона. Авторами представлен обзор, касающийся современных аспектов патогенеза, диагностики и перспектив лечения заболевания.*

**Ключевые слова:** болезнь Гентингтона, нейродегенерация, тетрабеназин, экасайтотоксичность.

Болезнь Гентингтона является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования и варибельным дебютом клинической симптоматики [5]. Впервые заболевание было подробно описано в 1872 году американским врачом G. Huntington, который дал характеристику классической триады клинических признаков: двигательных, когнитивных и психических расстройств. Болезнь Гентингтона характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования и относится к орфанным заболеваниям (т. е. согласно принятым в РФ критериям, имеющим распространенность менее 10 случаев на 100 000 населения). По данным метаанализа от 2012 года, распространенность БГ варьирует от 5,7 человека на 100 000 населения в Европе, Северной Америке и Австралии до примерно 0,4 человека на 100 000 населения в Азии [10]. Наибольшая распространенность заболевания в ряде изолированных регионов (о. Тасмания, Австралия) объясняется историей формирования популяций и эффектом основателя (родоначальника) [6, 8, 9]. Актуальные данные о распространенности заболевания в РФ на сегодняшний день отсутствуют [10]. Ген заболевания расположен на коротком плече 4-й хромосомы и был идентифицирован в 1993 году [16]. Он кодирует синтез белка гентингина, который широко распространен как в мозге, так и в периферических тканях человека и животных и выявляется во всех стадиях эмбрионального и постнатального развития. Несмотря на многочисленные исследования, нормальная физиологическая функция этого белка и его роль в прогрессирующей селективной гибели нервных клеток при болезни Гентингтона до сих пор недостаточно выяснены [3, 7]. Показано, что наиболее выраженное повышение уровня как нормальной, так и мутантной формы белка в мозговой ткани экспериментальных животных и больных болезнью Гентингтона отмечено в период активной дифференциации нейронов и их повышенной чувствительности к экасайтотоксическому повреждению [1].

Повреждение гена при болезни Гентингтона заключается в увеличении числа (экспансии) одних и тех же повторяющихся тринуклеотидных последовательностей «цитозин-аденин-гуанин (CAG)» (в норме 6-35 повторов, у больных от 36 до 120 и более повто-

ров). Удлиненный тринуклеотидный участок крайне нестабилен и при передаче мутации в следующее поколение число CAG-повторов, как правило, увеличивается, что определяет более раннее начало и более тяжелое течение заболевания в потомстве больного (феномен антиципации). Причем нестабильность мутантного гена значительно выше в случае его передачи потомству от больного отца («эффект отцовской передачи»), поэтому именно в потомстве больных мужчин чаще наблюдается «злокачественный» ювенильный акинетико-ригидный вариант болезни Гентингтона – форма Вестфала [4]. Большое количество мутантного гентингина обнаружено в стриатуме – основной мишени поражения при болезни Гентингтона. При этом в случаях наиболее тяжелой – ювенильной формы болезни уровень этого белка в переднем мозге может увеличиваться во много раз, что подтверждает его роль в развитии нейрональной патологии [13]. Получены данные о том, что мутантный гентингин с полиглутаминовой экспансией токсичен для нервной ткани и оказывает проапоптотическое действие. Патогенез заболевания с позиций экасайтотоксической (возбуждающего токсина) гипотезы схематично выглядит следующим образом: первичный биохимический продукт мутантного гена – белок гентингин с аномально длинным полиглутаминовым трактом – повреждение глутаматергического кортико-стриарного пути – сверхстимуляция рецепторов стриарных нейронов – увеличение поступления кальция в клетку – активизация свободно-радикальных перекисных процессов – гибель нейронов стриатума, прежде всего, ГАМК-ергических, холинергических – дисбаланс медиаторных систем с активизацией нигростриарной дофаминергической системы. Развивается атрофия тканей головного мозга с обширным поражением базальных ганглиев, особенно хвостатого ядра, расширяются боковые желудочки и конвексимальные борозды [9].

Пенетрантность гена составляет 100%, таким образом, к 70 годам болезнь проявляется у всех его носителей. Новые мутации встречаются крайне редко, поэтому отсутствие положительного семейного анамнеза свидетельствует либо в пользу другого диагноза, либо о том, что данные родословной неверны или неполны [11].

Kicherova O. A., Reikher L. I.

## HUNTINGTON'S DISEASE: STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS

*Huntington's disease is a severe neurodegenerative disease with an autosomal dominant type of inheritance. Despite a fairly complete description of the nature of this pathology, the characteristics of the clinical picture, there remain a lot of questions regarding the diagnosis and treatment of Huntington's disease. The authors provide a review regarding the current aspects of the pathogenesis, diagnosis and treatment prospects of the disease.*

**Keywords:** Huntington's disease, neurodegeneration, tetrabenazine, excitotoxicity.

Болезнь Гентингтона начинается чаще всего в возрасте между 35 и 42 годами (но может появиться в любом возрасте от детского до пожилого). В зависимости от преобладания в клинической картине хореического гиперкинеза, акинетико-ригидного синдрома или психических нарушений, а также возраста манифестации заболевания выделяют 3 основные формы заболевания: классическую гиперкинетическую, акинетико-ригидную ювенильная (вариант Вестфalia) и психическую.

Гиперкинетическая форма является наиболее частой и типичной для данного заболевания. Симптомы манифестируют обычно на 4-5-м десятилетии жизни генерализованным хореическим гиперкинезом, эмоционально-личностными расстройствами. Заболевание начинается постепенно; появление первых насильственных движений порой бывает трудно уловить. Появляются и постепенно нарастают суетливость, излишняя подвижность, неусидчивость, избыточное жестикулирование, рассеянность. Гиперкинез чаще начинается с области лица, напоминая произвольные двигательные автоматизмы (нахмуривание, открывание рта, высовывание языка, облизывание губ и т. п.). Причем уже на самой начальной стадии больным бывает трудно удержать язык в высунутом положении. По мере развития болезни присоединяется гиперкинез в руках («играющие на пианино пальцы») с последующей его генерализацией, нарушением статики и походки [2]. Походка становится неустойчивой, «танцующей», иногда замедленной, напряженной. Характерно нарастание выраженности гиперкинезов при волнении, интенсивной умственной деятельности, произвольных движениях и перемене положения тела (что приводит к кратковременной «двигательной буре»). Постепенно присоединяются нарушения речи (гиперкинетическая дизартрия) и глотания, что делает невозможным полноценное питание и общение. Причем, если дизартрия часто наблюдается уже на ранней стадии заболевания, то дисфагия, напротив, присоединяется на более поздней стадии и бывает причиной аспирации, ведущей к асфиксии или пневмонии. Со временем произвольные движения приобретают атетодный и дистонический характер, присоединяются акинезия и ригидность, оживление рефлексов, грубая поструральная неустойчивость, приводящая к частым падениям.

Параллельно двигательным нарушениям постепенно нарастают когнитивные расстройства, которые

вначале характеризуются нарушением краткосрочной и долговременной памяти, внимания, мышления, планирования и контроля деятельности и приводят к развитию деменции подкоркового (подкорково-лобного) типа. Критика к своему состоянию снижается, затрудняется элементарное бытовое самообслуживание. В большинстве случаев именно деменция становится основным инвалидизирующим фактором при болезни Гентингтона.

Эмоционально-волевые нарушения при этом заболевании представлены депрессией, апатией, тенденцией к самоизоляции, нарушением эмоционального контроля с частыми вспышками раздражения и агрессии, навязчивыми и фобическими проявлениями [11]. На поздней стадии на фоне нарастающей деменции могут наблюдаться аффективные, бредовые или галлюцинаторно-бредовые психозы, часто возникают недержание мочи и другие проявления вегетативной дисфункции. Нередко выявляются глазодвигательные нарушения надъядерного типа, сложные нарушения двигательного контроля, в том числе идеомоторная и оральная апраксия.

При классической гиперкинетической форме болезни Гентингтона гиперкинезы достигают своего максимума через 5-10 лет после начала болезни, а затем либо сохраняются на прежнем уровне, либо уменьшаются по мере нарастания акинетико-ригидного синдрома, который является финалом заболевания. На этой стадии нередко отмечаются контрактуры, кахексия и тяжелые вегетативно-трофические расстройства.

Летальный исход наступает через 15 (10-25) лет, чаще всего от пневмонии, развивающейся у больных с тяжелыми двигательными расстройствами, прикованных к постели [11].

В случае позднего начала заболевания (после 60 лет) болезнь Гентингтона прогрессирует очень медленно и может проявляться хореей без деменции.

При ювенильной форме Вестфalia, которая составляет около 10% всех случаев болезни Гентингтона, заболевание начинается до 20 лет и сопровождается особенно неблагоприятным течением. При этом оно чаще проявляется не хореей, а акинетико-ригидным синдромом с контрактурами, сопровождающимся быстро нарастающей деменцией с полной утратой приобретенных навыков, мозжечковой атаксией, пирамидным синдромом, миоклонией, дистонией, эпилептическими припадками. Хореический гиперки-

нез при этой форме выражен незначительно и нередко ограничивается лишь периоральной мускулатурой, языком и дистальными отделами рук или вообще отсутствует. Этот вариант заболевания чаще наблюдается при передаче мутантного гена от больного отца и приводит к летальному исходу в течение 8-10 лет.

В отдельных случаях болезни Гентингтона в клинической картине преобладают психические нарушения при минимальной выраженности или даже отсутствии двигательных нарушений, в связи с чем пациенты с различными диагнозами (пресенильная и сенильная деменция, реактивные психозы, шизофрения) госпитализируются в психиатрические стационары.

Во всех случаях диагноз БГ может быть выставлен после проведения генетического исследования.

Лечение болезни Гентингтона исключительно симптоматическое. При гиперкинетической форме применяют антидофаминергические средства: галоперидол (1,5-3 мг/сут), тиаприд, стелазин и др. В тяжелых случаях их сочетают с клоназепамом (1-3 мг/сут). Однако все эти препараты нередко оказывают побочное действие, поэтому, проводя лечение, следует ориентироваться не на подавление гиперкинеза, а на улучшение функциональных возможностей и социальной адаптации больного. В мире в настоящее время ведущую роль в лечении гиперкинеза при БГ играет тетрабеназин – единственный препарат, одобренный FDA для лечения хорей при БГ, сходный по своим свойствам с атипичными нейролептиками и оказывающий действие путем истощения пула пресинаптического дофамина и других катехоламинов [12, 15]. Существенным преимуществом тетрабеназина перед другими нейролептиками является почти полное отсутствие риска поздней дискинезии.

При акинетико-ригидной форме используют препараты леводопы (мадопар, наком) в сочетании с амантадином, селегилином, но их эффект обычно незначителен.

В то же время имеется ряд работ, посвященных применению ингибиторов NMDA-рецепторов в качестве стратегии, направленной на борьбу с глутаматопосредованной эксайтотоксичностью. Среди таких препаратов, дошедших до стадии клинических испытаний при БГ, можно назвать амантадин, ремачемид, рилузол, мемантин. Потенциальный нейропротекторный эффект этих препаратов может быть значимым для уменьшения прогрессирования нейродегенеративного процесса. Также для лечения БГ в последние годы предложен прилопидин, относящийся к классу стабилизаторов (модуляторов) дофаминергической передачи. Результаты двух многоцентровых исследований эффективности придопидина при БГ ожидаются с большим интересом. Также проводится несколько клинических исследований лаквинимода (препарата, зарегистрированного ранее для лечения рассеянного склероза). Это связано с раскрытием одного из механизмов нейродегенерации – нейровоспаления, на который этот препарат предположительно должен

подействовать. В литературе имеются сведения о попытках проведения DBS с имплантацией электродов во внутренний сегмент бледного шара, оказывающей положительный эффект на хорейский гиперкинез, но не на расстройства ходьбы, брадикардию и когнитивные нарушения. Единичные сообщения касаются трансплантации в мозг пациентов с БГ стриарных эмбриональных клеток и стволовых клеток, однако результаты такой экспериментальной терапии нуждаются в тщательной оценке [5, 14, 17, 18].

Клинический и социальный прогноз при БГ на сегодняшний день остается неблагоприятным в связи с неуклонным прогрессированием заболевания. Среди больных часты самоубийства. Смерть наступает обычно от интеркуррентных заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатова В. П. Хорея Гентингтона: патогенез и новые подходы к лечению // Журнал неврологии и психиатрии. 2002. № 3. С. 72-75.
2. Голубев В. Л., Вейн А. М. Неврологические синдромы. М.: «Медпресс информ», 2007. 734 с.
3. Доян Ю. И., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Роль нейротрофических факторов при нейродегенеративных заболеваниях // Академический журнал Западной Сибири. 2018. Т. 14, № 1 (72). С. 49-50.
4. Иванова-Смоленская И. А., Верещагин Н. В., Иллариошкин С. Н., Маркова Е. Д. и др. Анализ экспансии триплетов – новый молекулярно-генетический метод изучения механизма мутаций в нейрогенетике (на примере хорей Гентингтона) // Журнал неврологии и психиатрии. 1995. № 1. С. 52-57.
5. Иллариошкин С. Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. 2016. № 1. С. 11-14.
6. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Болезнь Паркинсона и другие экстрапирамидные заболевания. Тюмень, 2011. 312 с.
7. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Гиперкинезы. Диагностика. Современные методы лечения. Тюмень, 2015. 148 с.
8. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Паркинсонизм: современные представления. Тюмень, 2015. 186 с.
9. Нервные болезни / под ред. Пузина М. Н. М.: Медицина, 2002. 672 с.
10. Селиверстов Ю. А., Ключников С. А., Иллариошкин С. Н. Эпидемиология болезни Гентингтона: состояние вопроса в мире и России // Сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов «Современные аспекты диагностики и лечения неврологических заболеваний». Минск, 2015. С. 72-73.
11. Шток В. Н., О. С. Левин, Н. В. Федорова. Экстрапирамидные расстройства. Москва, 1998. 128 с.
12. Armstrong M. J., Miyasaki J. M.; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology. 2012. V. 79. P. 597-603.
13. Bhide P. G., Day M., Sapp E. et al. Expression of normal and mutant Huntingtin in the developing // Brain. J Neurosci. 1996. № 16. № 17. P. 5523-5535.



14. Dunnett S. B., Rosser A. E. Stem cell transplantation for Huntington's disease // *Exp. Neurol.* 2007. V. 2. P. 279-292.
15. Fasano A., Cadeddu F., Guidubaldi A. et al. The long-term effect of tetrabenazine in the management of Huntington disease // *Clin. Neuropharmacol.* 2008. V. 31. P. 313-318.
16. Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes // *Cell.* 1993. № 72. P. 971-983.
17. Kang G. A., Heath S., Rothlind J., Starr P. A. Long-term follow-up of pallidal deep brain stimulation in two cases of Huntington's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2011. V. 82. P. 272-277.
18. Rosser A., Svendsen C. N. Stem cells for cell replacement therapy: a therapeutic strategy for HD? // *Mov. Disord.* 2014. V. 29. P. 1446-1454.

**Контактная информация**

Кичерова Оксана Альбертовна, e-mail: pan1912@mail.ru.

**Сведения об авторах**

Кичерова Оксана Альбертовна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Рейхерт Людмила Ивановна, д. м. н., профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

**Кожокару А. Б., Лебедева Д. И., Елфимова И. В., Малышева Т. Ю., Быченко С. М.**

ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента, г. Москва

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень

ГБУЗ ТО «ОКБ 1», г. Тюмень

## МЕТОДЫ ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В НЕВРОЛОГИИ

*Применение методов эмиссионной томографии активно расширяется в различных областях медицины, благодаря множеству диагностических возможностей, которые потенциально могут удовлетворить потребности врача, позволяя провести точную диагностику, понять патофизиологию, провести мониторинг реабилитации и оценить исходы терапии. Развитие гибридных визуализационных систем с лучшим пространственным разрешением также приводят к более широкому использованию технологий ядерной медицины, позволяя изучить вопросы анатомии и физиологии. В настоящем обзоре представлено использование технологий ядерной медицины (позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) в диагностике, оценке эффективности, терапии заболеваний центральной и периферической нервной системы.*

**Ключевые слова:** позитронная эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, деменция, эпилепсия, черепно-мозговая травма, спорт.

**Актуальность.** Совершенствование методов диагностики и лечения заболеваний центральной и периферической нервной системы относится к числу наиболее актуальных проблем клинической медицины. Это связано с их широкой распространенностью, экономическим бременем и отчетливой тенденцией к росту в большинстве стран, в том числе в Российской Федерации (РФ) [2, 43]. Полученные с помощью позитронной эмиссионной (ПЭТ) и однофотонной эмиссионной компьютерной (ОФЭКТ) томографии данные играют важную роль в решении многих проблем фундаментальной нейробиологии и нейрофизиологии, а также развитии лекарственного и хирургического лечения неврологических и нейрохирургических заболеваний [2-4]. Можно выделить несколько основных задач, которые позволяют применять технологии ядерной медицины при заболеваниях центральной и периферической нервной системы: изучение биологических и физиологических процессов; совершенствование ранней диагностики; определение распространенности поражения; определение степени злокачественности опухоли [стандартизированный уровень накопления, индекс накопления радиопрепарата (ИНР)]; обоснование выбора оптимальных методов терапии, прогнозирование течения патологического процесса, а также оценка эффективности проводимых лечебных мероприятий; дифференциальная диагностика продолженного роста опухоли и лучевого некроза [10, 34]. С учетом имеющихся литературных данных продемонстрированы возможности методов радионуклидной визуализации при различных нейродегенеративных заболеваниях: деменции и паркинсонизме, эпилепсии, боковом амиотрофическом склерозе, нейроонкологии, а также при демиелинизирующих заболеваниях [23].

**Деменция.** На фоне общего старения популяции, связанные с возрастом состояния, включая нейродегенеративные заболевания, такие как например болезнь Альцгеймера (БА), приобретают характер эпидемии [6, 39]. Технологии ядерной медицины в настоящее время рассматриваются как методики, обладающие высокой чувствительностью для диагностики деменции, которые назначают пациентам с целью ранней и дифференциальной диагностики данного состояния [24]. В последние десятилетия признается важная роль методов эмиссионной томографии в диагностике деменции [47]. В связи с этим Национальным институтом по проблемам старения (National Institute on Aging) совместно с Ассоциацией по борьбе с болезнью Альцгеймера (Alzheimer's Association) была создана совместная рабочая группа с целью пересмотра классических критериев 1984 года Национального института неврологических расстройств, коммуникативных нарушений и инсульта (National Institute of Neurological and Communicative Disorders) и Ассоциации по борьбе с болезнью Альцгеймера и сопутствующими расстройствами (Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) для диагностики БА как при деменции, так и на стадии легких когнитивных нарушений (mild cognitive impairment – MCI) [1, 32].

Новые критерии включают в себя не только ключевые клинические проявления заболевания, но и биомаркеры лежащего в основе патофизиологического процесса: отложение амилоида в головном мозге и нейрональная дегенерация или повреждение. При проведении визуализационных исследований отложение амилоида в головном мозге обнаруживается при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ); нейрональное повреждение или дегенерация, являющиеся признаками гипометаболизма в ви-

Kozhokaru A. B., Lebedeva D. I., Elfimova I. V., Malysheva T. Ju., Bychenko S. M.

## EMISSION TOMOGRAPHY METHODS IN NEUROLOGY

*Utilization of positron-emission tomography is widening in various areas of medicine, due to a wide spectrum of opportunities, which may meet the demands of doctors, allow precise diagnostics, increase the understanding of pathophysiology, monitor the rehabilitation process and assess the outcomes of treatment. Development of hybrid visualization systems with better spatial resolution also lead to more widespread use of nuclear medicine, allowing better investigation of anatomy and physiology. The article reviews the application of nuclear medicine technologies (positron-emission tomography (PET) and single photon emission computer tomography (SPECT)) in diagnostics, efficacy assessment and treatment of disorders of central and peripheral nervous system.*

**Keywords:** positron-emission tomography, single photon emission computer tomography, dementia; epilepsy, traumatic brain injury, sports.

сочной и париетальной коре – при проведении ПЭТ с <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ); нарушение регионального мозгового кровотока – при проведении перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ); признаки атрофии височной и париетальной долей – по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [15].

Чувствительность ОФЭКТ составляет от 65% до 85%, специфичность – от 72% до 87%. Чувствительность ФДГ-ПЭТ составляет от 75% до 99%, специфичность – от 71% до 93%. В целом, ПЭТ характеризуется более высокой диагностической точностью (в среднем на 10% выше) по сравнению со ОФЭКТ [18]. При диагностике БА ФДГ-ПЭТ продемонстрировала чувствительность 89-99% и специфичность 60-87% по сравнению с контрольной группой [19]. Перфузионная ОФЭКТ характеризуется вариабельной эффективностью при проведении дифференциальной диагностики БА. При сравнении пациентов с БА и здоровых добровольцев чувствительность ОФЭКТ с экзаметазином составляет 76%, специфичность – 85%. При дифференциальной диагностике БА с лобно-височной деменцией чувствительность и специфичность метода составляют 80% и 80%, с сосудистой деменцией – 75% и 72%, с деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) – 70% и 75%, соответственно [48]. Точность ОФЭКТ при дифференциальной диагностике БА составляет 79% [48].

Немногочисленные современные публикации по МСІ демонстрируют наличие промежуточных изменений по сравнению с нормой и пациентами с деменцией [37]. Тем не менее, в связи с тем, что методы эмиссионной томографии позволяют оценить функциональное состояние головного мозга, они обеспечивают возможность ранней диагностики и дифференциальной диагностики при МСІ. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило к применению при радиоизотопных исследованиях три маркера амилоида, меченых изотопом <sup>18</sup>F: флорбетапир, флутеметамол и флорабетабен. Визуализационные исследования с выявлением областей отложения амилоида путем оценки накопления радиоизотопной метки продемонстрировали высокую корреляцию с обнаружением отложений амилоида при посмертном вскрытии. У пациентов

с БА в сером веществе концентрация маркера на 50-90% выше, чем в контрольной группе. Использование данных методик способствует дифференциальной диагностике деменции, так как, например, при лобно-височной дегенерации отмечается слабое накопление амилоида, сопоставимое с контрольной группой здоровых людей [37].

Однако на сегодняшний день чувствительность выявления отложений амилоида у пациентов с БА определена не полностью, что требует проведения дополнительных исследований. Так, примерно у 25% пациентов с болезнью Паркинсона (БП) с деменцией и деменцией с тельцами Леви (ДТЛ) отмечаются положительные результаты исследования на амилоид, сходные с БА [9]. Несмотря на то, что применение в ходе исследований для определения отложения амилоида радиоактивно меченого по углероду <sup>11</sup>C Питтсбургского состава В (<sup>11</sup>C-PiВ) демонстрирует чувствительность 80% и специфичность 100%, диагностическая ценность этого метода диагностики зависит от возраста; почти у 40% пациентов в возрасте старше 70 лет без симптомов деменции обнаруживается активное накопление метки в коре головного мозга [19, 30]. Накопление амилоида с течением времени слабо коррелирует с клиническим прогрессированием заболевания, в отличие от признаков атрофии по данным МРТ и ухудшением церебральной перфузии и метаболической активности по мере прогрессирования заболевания. Потенциально технологии визуализации амилоида могут применяться для прогнозирования развития БА у пациентов с МСІ или отсутствием когнитивных нарушений (до появления симптомов), однако этот вопрос до конца не исследован [30]. Учитывая недостаточно изученные патофизиологические процессы, лежащие в основе БА, остается неясной диагностическая точность определения отложений амилоида. Хотя высока вероятность, что визуализация отложений амилоида может иметь высокую отрицательную прогностическую ценность, также вероятно, что низкая положительная прогностическая значимость может значительно снизить ценность диагностического метода.

Таким образом, в настоящее время в качестве критерия для диагностики БА предлагается оценивать

такие показатели как гипометаболизм или гипоперфузия в области височной и париетальной коры. Однако данные показатели не полностью отражают спектр функциональных изменений, в связи с чем требуется проведение дальнейших исследований.

**Эпилепсия.** Распространенность эпилепсии составляет от 1% до 2% в общей популяции [12]. Существует два показателя для использования функциональных радиоизотопных методов при эпилепсии: во-первых, для дифференциальной диагностики с неэпилептическими приступами, во-вторых, для локализации эпилептогенной зоны у пациентов-кандидатов для хирургической резекции эпилептогенного очага. Локализация такого очага требует мультимодального исследования, включая электрофизиологическое исследование, структурную и функциональную визуализацию, а также инвазивные нейрохирургические методы диагностики (Rubí S., Camacho V., 2019). Во всем мире в клинических центрах, специализирующихся на хирургическом лечении эпилепсии, в настоящее время рутинно применяются ФДГ-ПЭТ в межприступный период и ОФЭКТ как в период приступа, так и в межприступный период. Методы эмиссионной томографии обладают высокой чувствительностью: ОФЭКТ в период приступа – 96%, в межприступный период – 44%, в постприступный период – 75%; ФДГ-ПЭТ в межприступный период – до 90% при височной эпилепсии и 67% при вневисочной эпилепсии [21]. Комбинация результатов ОФЭКТ в межприступный период и в момент приступа, как в сочетании с МРТ, так и с использованием стандартной технологии компьютерной визуализации повышает диагностическую точность локализации эпилептического очага [42].

В период приступа в зоне инициации обнаруживается гипоперфузия. Целью получения ОФЭКТ изображений как в межприступный период, так и в момент приступа является необходимость выявления данной области. Это достигается вычитанием объема изображения, полученного в межприступный период, из объема изображения, полученного в период приступа. Полученная разность отражает активацию зоны в период приступа (Sala-Padro J., Fong M., Rahman Z., 2019).

Наибольшие затруднения при выполнении ОФЭКТ в период приступа вызывает необходимость введения радиофармацевтического препарата как можно ближе по времени к началу приступа. На основании времени введения радиофармацевтического препарата относительно начала приступа выделяют четыре вида паттернов активации или деактивации коры: фокальная приступная активация, лобарная или распространенная приступная активация, распространенная приступная деактивация и фокальная приступная деактивация. Первый паттерн характеризуется наибольшей точностью в отношении определения эпилептогенной зоны, однако диагностическую информацию несет любой из паттернов. Для многих пациентов применение неинвазивных техник может быть достаточным для

определения границ хирургической резекции. Однако, даже если точная локализация невозможна, функциональные радиоизотопные методы позволяют уточнить расположение и латерализацию эпилептогенной зоны, что дает возможность уменьшить степень применения последующих инвазивных диагностических методов [25]. Методы эмиссионной томографии также могут применяться при других синдромах, таких как болезнь Бурневилля, синдром Стерджа-Вебера, различные врожденные мальформации и даже энцефалит Расмуссена, также с целью выявления подлежащей удалению эпилептогенной зоны [8, 22].

**ЧМТ у спортсменов.** Контактные виды спорта (например, хоккей, футбол, бокс и другие) особенно подвержены повторным черепно-мозговым травмам (ЧМТ) головного мозга различной степени тяжести [11]. В то время как большинство спортсменов полностью восстанавливаются после травмы, некоторые испытывают различные симптомы, включая головную боль, усталость, головокружение, беспокойство, нарушение равновесия и постуральную нестабильность, нарушение памяти [1, 5]. Это создает необходимость применения, внедрения и развития визуализационных технологий у лиц без структурных изменений головного мозга [14]. При незначительном вкладе обычной структурной томографии (КТ или МРТ) именно при сотрясении головного мозга и диффузном аксональном поражении головного мозга, методы ядерных технологий становятся преимущественным и надежным инструментом в острой фазе ЧМТ (ранней метаболической дисфункции) для лучшего понимания патофизиологии и клинического состояния [35].

Использование ядерных технологий при ЧМТ позволяет изучить изменения метаболизма мозга и церебрального кровотока, которые являются результирующими в апоптозом каскаде, включая воспаление, снижение утилизации глюкозы, транзиторную ишемию, ангиогенез, накопление амилоидных бляшек и повышенный синтез ДНК [20]. При изучении [20] состояния здоровья игроков Национальной футбольной лиги с использованием позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), выявлены доказательства наличия травм, а также следы восстановления тканей головного мозга, в отличие от лиц контрольной группы, не имеющих в анамнезе сотрясений мозга. В результатах авторы подчеркнули важность ПЭТ-визуализации, позволяющей наблюдать маркеры повреждения и восстановления в тканях мозга профессиональных футболистов и спортсменов других контактных видов спорта.

В другом исследовании были опубликованы результаты оценки ПЭТ-исследований, демонстрирующие высокие показатели тех же биомаркеров в тканях головного мозга ветеранов Национальной футбольной лиги пожилого возраста по сравнению с контрольной группой [16]. Учитывая, что признаки хронической травматической энцефалопатии чаще диагностируют на аутопсии, а также то, что некоторые ее симптомы



могут проявляться у людей, не имеющих в анамнезе многократных травм головы, исследователи занялись разработкой методов визуализации тканей живого мозга для лучшей демонстрации причин и следствий травматического повреждения головного мозга.

В пилотном проекте, проведенном в 2015 г. были обследованы бывшие игроки National Football League (NFL) старше 50 лет с непсихиатрическими симптомами, с применением новых методов визуализации (ПЭТ и МРТ головного мозга), также проводилась оценка когнитивных функций [16]. Был изучен биомаркер ЧМТ – translocator protein (TSPO), показатель, динамику которого можно наблюдать, оценивая степень восстановительных процессов в поврежденных тканях мозга. Этот протеин был ранее известен как периферический бензодиазепиновый рецептор. Он участвует в транспортировке холестерина в митохондрии (органеллы ответственные за производство энергии в клетке). Уровень экспрессии TSPO велик в макрофагах, микроглии и в прочих воспалительных клетках, что указывает на его определенную роль в воспалении [17-26]. Гипотетически предполагалось выявить молекулярные и структурные изменения в медиальной височной и теменной долях полушарий, когнитивные нарушения и снижение памяти. В результате было обнаружено значительное связывание меченного изотопа [11C] DPA-713 с транслокаторным белком (TSPO) – маркером черепно-мозговой травмы и восстановительных процессов в области супрамаргинальной извилины в правой амигдаларной области у 9 бывших игроков NFL по сравнению с 9 здоровыми. Была выявлена значительная атрофия правого гиппокампа. Также отмечалось снижение вербальной памяти, что отражалось на когнитивных функциях. Эти результаты указывают, что использование [11C] DPA-713 при ПЭТ является новым инструментом для дальнейших исследований с целью выявления корреляции между TSPO при повреждениях мозга, селективной атрофией коры головного мозга и нарушением когнитивных функций у игроков ветеранов NFL.

Отдельно проанализировав данные МРТ относительно наличия структурных изменений в тканях головного мозга участников, ученые не выявили нарушений ни в одной из диагностируемых областей мозга, которые бы свидетельствовали о морфологических дефектах, в сравнении с группой контроля. Однако у профессиональных спортсменов определены очевидные признаки изменений в белом веществе мозга, вероятным объяснением которых могли быть касательные повреждения нервных волокон белого вещества в результате жестких ударов. Подводя итоги, существуют ограничения для техник визуализации мозга [20]. Так, трактовка радиосигнала при проведении ПЭТ-сканирования может искажаться у отдельных лиц с определенными вариациями гена, кодирующего протеин TSPO, что случается приблизительно у 1 из 10 индивидуумов европеоидной расы. Кроме того, принимаемый профессионалами для

улучшения спортивного результата креатин может также повлиять на характер результатов визуализации, что требует углубленного изучения такого эффекта. Тем не менее, по мнению авторов [16, 20] научного проекта, дальнейшие исследования с применением описанной технологии смогут расширить понимание взаимосвязи между сотрясением головного мозга и его повреждением, что, в свою очередь, поможет обоснованно информировать игроков об ассоциированном с их профессиональной деятельностью риском, проводить лечебно-профилактические мероприятия, направленные на улучшение качества жизни [17-26].

Кроме того, появляется все больше данных о клинических и неврологических последствиях повторяющихся ЧМТ, которые также связаны с повышенным риском развития депрессии, болезни Альцгеймера или хронической травматической энцефалопатии [28]. При хронической фазе ЧМТ, большинство исследований утверждают, что необходимо идентифицировать диффузный кортикально-субкортикальный гипометаболизм, включающий ключевые анатомические области ответственные за когнитивные функции, такие как таламус и гиппокамп [41, 45].

С учетом данных отдельных разрозненных исследований известно о ранее существовавшем предположении о том, что, в отличие от лиц с неотягощенным анамнезом, люди с повторными ЧМТ, сопровождающимися сотрясениями головного мозга, полученными во время игры в футбол, хоккей или занятий боксом, подвержены более высокому риску нейродегенеративного процесса, именуемого хронической травматической энцефалопатией (ХТЭ) [31, 33], которая проявляется дефицитом памяти, спутанностью сознания, трудностями в принятии решений и в отдаленный период – развитием деменции [27]. В недавнем исследовании использовались маркеры амилоида меченных изотопом 18F: флортауципир и флорбетапир с целью выявления областей отложения амилоида в головном мозге путем оценки накопления радиоизотопной метки у игроков Национальной футбольной лиги с когнитивными и нейропсихиатрическими симптомами (n = 26) и у мужчин без травматического повреждения головного мозга (n = 31). Не было выявлено ассоциации между накоплением тау протеина, когнитивными и нейропсихиатрическими тестами. Только у одного игрока отмечалось отложение бета-амилоида по локализации схожей у пациентов с болезнью Альцгеймера [38, 44]. ПЭТ с селективным радиоизотопом 18F: флортауципир была изучена для накопления тау протеина у пациентов с болезнью Альцгеймера [46], но способность выявления накопления тау протеина при других нейродегенеративных заболеваниях еще недостаточно изучена [29].

**Заключение.** Таким образом, использование технологий ядерной медицины в неврологии позволяет расширить представление о заболеваниях центральной и периферической нервной системы, повысить эффективность их диагностики и терапии.

Приоритетным направлением в диагностике заболеваний нервной системы является развитие технологий ядерной медицины на доклинических стадиях заболеваний, что позволит снизить заболеваемость в целом и снизить экономическую нагрузку.

С практической точки зрения широкое использование ПЭТ-изображений в настоящее время ограничено экономическими затратами, необходимостью в экспертном опыте и местным производством радиоактивных изотопов. Перспективы развития и применения дальнейших исследований технологий ядерной медицины как в неврологии, так и в других областях позволят установить взаимосвязь между данными ПЭТ-визуализации и клиническими результатами, а значит, синтезировать новые эффективные высокоспецифичные радиофармпрепараты и разработать современное программное обеспечение для количественного анализа полученных данных.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

- Акулов М. А., Хатькова С. Е., Мокиенко О. А. и др. Эффективность ботулинотерапии в лечении спастичности верхней конечности у пациентов с черепно-мозговой травмой // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016. Т. 116, № 8. С. 30-35.
- Важенин А. В., Ваганов Н. В., Калантаев Д. Б. О реализации создания центра позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ-центра) // Медицинская наука и образование Урала. 2008. Т. 9, № 2 (52). С. 25-27.
- Галченко Л. И., Толмачёв К. В. Позитронная эмиссионная томография в диагностике заболеваний // Альманах сестринского дела. 2018. Т. 11, № 1. С. 24-30.
- Денисова Н. В. «Ядерная» диагностика: увидеть невидимое // Наука из первых рук 2018. № 5-6 (80). С. 92-99.
- Кадырова Л. Р., Акарачкова Е. С., Керимова К. С. и др. Мультидисциплинарный подход к пациенту с хронической болью // РМЖ. 2018. Т. 26, № 7. С. 28-32.
- Черданцева Ю. Е., Орлова А. С., Акарачкова Е. С. и др. Особенности семейной формы болезни Альцгеймера с ранним началом // Фарматека. 2018. № 14 (367). С. 18-25.
- Albert M. S., DeKosky S.T., Dickson D., et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Associationworkgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement* 2011. № 7 (3). P. 270-279.
- Anglani M., Cecchin D., Cester G., et al. 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Magnetic Resonance Monitoring of Brain Metabolic Changes in a Case of Arteriovenous Malformation-Related Steal Phenomenon Symptoms // *World Neurosurg*. 2019. № 126. P. 276-279.
- Arnaldi D., Morbelli S., Morrone E., et al. Cognitive impairment in degenerative parkinsonisms: role of radionuclide brain imaging // *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2012. № 56 (1). P. 55-67.
- Auletta L., Gramanzini M., Gargiulo S. et al. Advances in multimodal molecular imaging // *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2017. № 61 (1). P. 19-32.
- Bauckneht M., Capitanio S., Raffa S. et al. Molecular imaging of multiple sclerosis: from the clinical demand to novel radiotracers // *EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry*. 2019. № 4. P. 6.
- Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy// *Neuroepidemiology*. 2019. P. 1-7.
- Begum G., Reddy R., Yakoub K. M. et al. Differential Expression of Circulating Inflammatory Proteins Following Sport-Related Traumatic Brain Injury // *Int J Mol Sci*. 2020. № 21 (4).
- Chiba Y., Fujishiro H., Iseki E. et al. The Cingulate Island Sign on FDG-PET vs. IMP-SPECT to Assess Mild Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease vs. Dementia with Lewy Bodies // *J Neuroimaging*. 2019. № 29 (6). P. 712-720.
- Coughlin J. M., Wang Y., Minn I. et al. Imaging of Glial Cell Activation and White Matter Integrity in Brains of Active and Recently Retired National Football League Players // *JAMA Neurol*. 2017. № 74 (1). P. 67-74.
- Coughlin J. M., Wang Y., Munro C. A., et al. Neuroinflammation and brain atrophy in former NFL players: An in vivo multimodal imaging pilot study // *Neurobiol Dis*. 2015. № 74. P. 58-65.
- Davison C. M., O'Brien J.T. A comparison of FDG-PET and blood flow SPECT in the diagnosis of neurodegenerative dementias: a systematic review // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014. № 29 (6). P. 551-561.
- de Souza L. C., Lehe' ricy S., Dubois B., et al. Neuroimaging in dementias // *Curr Opin Psychiatry*. 2012. № 25 (6). P. 473-479.
- Garcla D. V., Otte A. Nuclear Medicine Imaging in Concussive Head Injuries in Sports // *Nuclear Medicine and Radiologic Imaging in Sports Injuries*. 2015. № 2. P. 1085-1105.
- Horky L. L., Treves S. T. PET and SPECT in brain tumors and epilepsy // *Neurosurg Clin N Am*. 2011. № 22 (2). P. 169-184.
- Ichinose T., Tsuyuguchi N., Morino M. et al. Discrepancy between [18F] fluorodeoxyglucose and 11C-methionine positron emission tomography findings in Sturge-Weber syndrome – case report // *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003. № 43 (9). P. 461-464.
- Ishii K. Diagnostic imaging of dementia with Lewy bodies, frontotemporal lobar degeneration, and normal pressure hydrocephalus // *Jpn J Radiol*. 2020. № 38 (1). P. 64-76.
- Janssen B., Mach R. H. Development of brain PET imaging agents: Strategies for imaging neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2019. № 165. P. 371-399.
- Kumar A., Chugani H. T. The role of radionuclide imaging in epilepsy, part 2: epilepsy syndromes // *J Nucl Med*. 2013. № 54 (11). P. 1924-1930.
- Kwiecinski J., Lassen M. L., Liang J., Slomka P. J. Selection of abstracts from the scientific sessions of The Society Of Nuclear Medicine and Molecular Imaging annual meeting Anaheim CA // *J Nucl Cardiol*. 2019. № 26 (5). P. 1667-1673.
- Ling H., Morris H. R., Neal J. W., et al. Mixed pathologies including chronic traumatic encephalopathy account for dementia in retired association football (soccer) players // *Acta Neuropathol*. 2017. № 133. P. 337-352.
- Liu G. J., Middleton R. J., Hatty C. R., et al. The 18 kDa translocator protein, microglia and neuroinflammation // *Brain Pathol*. 2014. № 24 (6). P. 631-53.
- Marquié M., Normandin M. D., Meltzer A. C., et al. Pathological correlations of [F-18] -AV-1451 imaging in non-Alzheimer tauopathies // *Ann Neurol*. 2017. № 81. P. 117-128.
- Matsuda H., Imabayashi E. Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease // *Neuroimaging Clin N Am*. 2012. № 22 (1). P. 57-65.
- McKee A. C., Stern R. A., Nowinski C. J., et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy // *Brain*. 2013. № 136. P. 43-64.
- McKhann G. M., Knopman D. S., Chertkow H. et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations

- from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement.* 2011. № 7 (3). P. 263-269.
32. Mez J., Daneshvar D. H., Kiernan P. T., et al. Clinicopathological evaluation of chronic traumatic encephalopathy in players of American football // *JAMA.* 2017. № 318. P. 360-370.
  33. Miletich R. S. Positron Emission Tomography and Single-Photon Emission Computed Tomography in Neurology // *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016. № 22 (5, Neuroimaging). P. 1636-1654.
  34. Munia T. K., Haider A., Fazel-Rezai R. Evidence of brain functional deficits following sport-related mild traumatic brain injury // *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2017. № 2017. P. 3212-3215.
  35. Nadig R., Namapally U. S., Sarma G. R., Mathew T. Outpatient burden of neurological disorders: A prospective evaluation of 1500 patients // *Neurol India.* 2019. № 67 (3). P. 708-713.
  36. Risacher S. L., Saykin A. J. Neuroimaging biomarkers of neurodegenerative diseases and dementia // *Semin Neurol.* 2013. № 33 (4). P. 386-416.
  37. Robert A. S., Charles H. A., Kewei C. et al. Tau Positron-Emission Tomography in Former National Football League Players // *N Engl J Med.* 2019. № 380. P. 1716-1725.
  38. Robinson R. L., Rentz D. M., Bruemmer V. et al. Observation of Patient and Caregiver Burden Associated with Early Alzheimer's Disease in the United States: Design and Baseline Findings of the GERAS-US Cohort Study1 // *J Alzheimers Dis.* 2019. № 72 (1). P. 279-292.
  39. Rubí S., Camacho V. Nuclear medicine in epilepsy: New challenges in SPECT and PET analysis // *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019. № 38 (5). P. 273-274.
  40. Sánchez-Catasús C.A., Váñez García D., Le Riverend Morales E. et al. Traumatic Brain Injury: Nuclear Medicine Neuroimaging. In: *PET and SPECT in Neurology.* Springer // Berlin Heidelberg. 2014. P. 923-946.
  41. So E. L., O'Brien T. J. Peri-ictal single-photon emission computed tomography: principles and applications in epilepsy evaluation // *Handb Clin Neurol.* 2012. № 107. P. 425-436.
  42. Sørensen H. T. Global burden of neurological disorders: challenges and opportunities with the available data // *Lancet Neurol.* 2019. № 18 (5). P. 420-421.
  43. Underwood E. Alzheimer's amyloidtheorygets modestboost // *NEUROSCIENCE.* 2015. № 349. P. 464.
  44. Váñez García D., Otte A. Nuclear Medicine Imaging in Concussive Head Injuries in Sports. In: *Nuclear Medicine and Radiologic Imaging in Sports Injuries* // Springer Berlin Heidelberg. 2015. P. 1085-1105.
  45. Villemagne V. L., Doré V., Burnham S. C. et al. Imaging tau and amyloid- $\beta$  proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions // *Nat Rev Neurol.* 2018. № 14. P. 225-236.
  46. Yee E., Popuri K., Beg M. F. Quantifying brain metabolism from FDG-PET images into a probability of Alzheimer's dementia score // *Hum Brain Mapp.* 2020. № 41 (1). P. 5-16.
  47. Yeo J. M., Lim X., Khan Z., Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013. № 263 (7). P. 539-552.
- 
- Контактная информация**  
 Лебедева Джинна Ивановна, тел.: +7-904-490-30-00,  
 e-mail: j.lebedeva1965@mail.ru.
- Сведения об авторах**  
 Кожокару Анжела Борисовна, к. м. н., заведующая лабораторией клинической нейрофизиологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва; доцент кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва.  
 Лебедева Джинна Ивановна, к. м. н., доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации института НПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; главный врач ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень.  
 Елфимова Ирина Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации института НПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.  
 Малышева Татьяна Юрьевна, заведующий отделением лучевой диагностики ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.  
 Быченко Светлана Михайловна, к. м. н., врач невролог, заведующая стационарным отделением ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень.

Пономарева М. Н., Кастро Моралес К. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

## К ВОПРОСУ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕКЛОВИДНОГО ТЕЛА И РЕТИНОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

*Сахарный диабет, относясь к эндокринным заболеваниям, характеризуется нарушением всех видов обмена веществ, поражением крупных и мелких кровеносных сосудов, в том числе глазного яблока, приводит к изменениям стекловидного тела, развитию ретинопатии. Авторами представлен обзор современных данных изменений структуры, биохимии, патофизиологических процессов стекловидного тела, патогенеза ретинопатии при сахарном диабете.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, стекловидное тело, ретинопатия.

Сахарный диабет (СД) – нарушение обмена веществ, характеризуется наличием хронической гипергликемии [2]. За последние десятилетия были подробно описаны особенности структурных, морфологических и физиологических изменений при СД в каждом структурном элементе глазного яблока [2, 8, 11, 27]. Вследствие данных изменений, которые происходят в разных частях глазного яблока, пациент с диабетом имеет ухудшение изображения сетчатки и снижение зрения [19]. Патогенез СД представляет собой многофакторный процесс, основой которого являются системные, локальные сосудистые, а также метаболические нарушения, которые приводят к возникновению поражений органа зрения [2]. Целью нашей работы явилось изучение характерных изменения, которые происходят в стекловидном теле при развитии диабета в глазном яблоке, представление о современных знаниях влияния сахарного диабета на стекловидное тело (СТ), сосуды сетчатки и влияние изменений СТ на визуальное качество пациента с диабетом по материалам современных научных публикаций.

СТ представляет собой матрицу гидратированного геля, состоящего из сложной сети сшитого коллагена (типы II, V, IX, и XI) фибрилл, гидрофильного гликозаминогликана и гиалуроновой кислоты, которая играет важную роль в поддержании стабильной макроструктуры СТ [4, 5]. Жидкость СТ (водного раствора гиалуроновой кислоты) содержит растворимые белки (альбумины, глобулины) неорганический фосфор, калий, глюкозу, аскорбиновую кислоту, лимонную кислоту и другие неорганические соединения, которые присутствуют в крови человека [21, 22, 26]. СТ имеет кислород, парциальное давление которого в среднем у человека равно 46 мм рт. ст., наибольшая концентрация находится в преретинальных слоях (около 1 мм от сетчатки). Концентрация гиалуроновой кислоты в СТ человека колеблется от 0,03 до 0,1%. В задних отделах СТ имеется высокое содержание молочной кислоты (7,8 ммоль/л), обусловленное высоким уровнем метаболизма сетчатки, процессом анаэробного гликолиза, выходным продуктом которого является АТФ и лактат [6, 23]. Обмен воды в СТ за сутки составляет до 0,25 литров, что обеспечивает быстрый ток жидкости [4]. Сохранение объема СТ в физиологических условиях

обусловлено состоянием геля в состоянии максимальной дегидратации [26]. Гематоофтальмический барьер избирательно пропускает воду, электролиты, низкомолекулярные вещества и др. Перенос глюкозы осуществляется с помощью транспортного белка Глут-1 (белок 50 кДа), который вырабатывается пигментными глиальными и эндотелиальными клетками. Зарубежные ученые показали, что в то время, как концентрация глюкозы в СТ у людей без СД составляет  $(3,5 \pm 1,8 \text{ мМ/л})$ , то концентрация глюкозы у пациентов с СД  $(9,1 \pm 3,5 \text{ мМ/л})$  [19]. При исследовании содержания глюкозы в СТ при различных видах наступления смерти выявлено, что в 60-80% она отсутствует у лиц имеющих хронические соматические заболевания и сердечную патологию. Повышение глюкозы у лиц, не страдающих при жизни СД, связано с физическим либо эмоциональным стрессом перед смертью [1]. Глюкоза в СТ расположена неравномерно: наибольшая концентрация в передней части, наименьшая – возле сетчатки в области макулы и диска зрительного нерва, где происходит наиболее активное взаимодействие метаболического процесса с прилегающими структурами [7, 14, 18, 25]. Гипергликемия может играть прямую роль патологии в СТ путем изменения структуры и функции коллагеновой сети за счет увеличения гликирования (неферментативное гликозилирование) и аномального сшивания коллагеновых фибрилл, в результате чего в СТ отмечается дестабилизация. Усиливаются процессы гликолиза и глюконеогенеза при развитии диабетической микроангиопатии в тканях организма, сопровождаются снижением проницаемости клеточных мембран для глюкозы, это приводит к развитию гипергликемии, глюкозурии, сопровождающихся полиурией и полидипсией [25]. Нарушение липидного обмена при СД приводит к снижению образования липидов, ускорению их распада, увеличению в крови концентрации кетоновых тел, сдвигу кислотно-щелочного равновесия в сторону ацидоза, патологическому синтезу гиалуроновой кислоты и коллагена, изменению функционального состояния СТ [2]. Кроме того, нарушение углеводного и белкового обменов, по причине недостаточности инсулина в организме, приводит к прогрессированию дегенеративных изменений СТ [11, 16, 20]. Дегенеративные изменения СТ имеют раньше пациенты с СД [5, 12, 29].



Ponomareva M. N., Castro Morales C. A.

## TO THE QUESTION OF CHANGES IN THE VITREOUS BODY IN DIABETES

*Diabetes mellitus, which refers to endocrine diseases, is characterized by an involvement of all types of metabolism, damage to large and small blood vessels, including the eyeball, leading to changes in the vitreous body, and the development of retinopathy. The authors provide an overview of current data on structural, biochemical changes, pathophysiological processes of the vitreous body, the pathogenesis of retinopathy in diabetes mellitus.*

**Keywords:** diabetes mellitus, vitreous body, retinopathy.

Мерцание стекловидного тела (*synchisis stintillans*) или астероидный гиалоз (АГ) – это заболевание, при котором в СТ оседают кристаллы холестерина углекислых солей кальция и магния, тирозина после кровоизлияний, воспалительных процессов в глазу, при атеросклерозе, нарушениях общего обмена веществ, при СД, а также вследствие изменения химизма стекловидного тела [5, 16, 26]. В разжиженном СТ видны блестящие золотистые или серебристые точки, которые маятникообразно колышутся при движении глаз и напоминают «золотой дождь», «серебряный дождь», «тонущие снежинки» [12]. Распространенность этого состояния в общей популяции составляет 1,92%, не имеет расовых привилегий, встречается с соотношением мужчин и женщин 2: 1 и связано с возрастом. Односторонний АГ наблюдается чаще (в 75%) [11, 20]. Хотя его этиология до сих пор не ясна, однако отмечено увеличение частоты возникновения АГ у лиц страдающих СД [16]. Конечные продукты гликозилирования и сыворотки тканей являются характеристикой СД и могут играть важную роль в дестабилизации СТ (преждевременное сжижение и задняя отслойка) [5]. Ретинальная экспрессия индуцирующего ангиогенез фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) участвует в качестве медиатора и инициатора пролиферативной ДР [10, 17, 24, 28, 31]. Неоваскуляризация сетчатки происходит в направлении СТ, с микропролиферацией и миграцией клеток в задней части стекловидного тела [17, 31]. Воспаление является еще одним фактором, который следует учитывать при прогрессировании ДР [9, 30]. В современных научных исследованиях отмечена повышенная концентрация сывороточных уровней IL-4, IL-17A, IL-22, IL-31 и TNF $\alpha$  у пациентов с пролиферативной ДР [15, 27, 32]. Уровни этих цитокинов в стекловидном теле выше при ДР, чем при других невоспалительных витреоретинальных заболеваниях или увеитах (саркоидозом). Следует также упомянуть, что увеличение окислительного стресса в стекловидном теле, является дисбалансом между продукцией и устранением свободных радикалов, которые вызывают повреждение тканей и дисфункцию клеток. Этот метаболический механизм приводит к уменьшению количества антиоксидантов, вызывающих тканевую ишемию [19, 22]. Данный факт подтверждается изучением содержания аскорбиновой кислоты (витамин С), которая в СТ обычно обнаруживается на более высоких уровнях  $172,7 \pm 33,4$  мкг/мл, чем в сыворотке (плазме)  $14,2 \pm 3,4$  мкг/мл. У пациентов с ретинопатией было отмечено уменьшение ее количества в СТ ( $19,1 \pm 5,8$  мкг/мл) [22].

Диабетическая ретинопатия (ДР) является основной причиной приобретенной слепоты у взрослых трудоспособного возраста [2, 25]. Исследования структурно-морфологических, биохимических особенностей СТ позволили понять этиологию ДР и предложить потенциальные молекулярные мишени для лечения [26]. Распространенность ДР во многом зависит от длительности течения СД, объемов проведения комплексного лечения и может достигать 80-90% при СД 2 типа [2]. Длительно существующая гипергликемия является пусковым моментом развития каскада изменений, характерных для ДР (усилению ретинального кровотока, морфологическим изменениям капилляров: утолщению базальной мембраны – исчезновению перicytтов – нарушению целостности и функции эндотелия вплоть до его гибели, образованию ацеллюлярных капилляров с облитерированным просветом; ишемии сетчатки с выпадением капиллярного русла служит стимулом роста новообразованных сосудов и нарушения сосудистой проницаемости, что приводит к развитию диабетического макулярного отека и рецидивирующего гемофтальма) [7]. Прогрессирование процесса ДР, как правило, осложняется рецидивирующими кровоизлияниями в стекловидное тело, фиброзными изменениями сетчатки и стекловидного тела, что приводит к тракционной отслойке сетчатки, атрофии зрительного нерва к развитию необратимой слепоты [2, 11].

**Заключение.** СТ создает условия для всех видов внутриглазного обмена веществ, является морфологическим образованием, жизненно необходимым для нормального функционирования и трофического обеспечения составных элементов офтальмологических структур. На изменения СТ и сосудов сетчатки влияет состояние гематоэнцефалического барьера, который при СД, становится более проницаемым, что способствует развитию неоваскулогенеза и воспалительных процессов. Современное состояние вопроса диктует необходимость дальнейшего изучения биохимических аспектов деструктивных изменений СТ для разработки новых, патогенетически обоснованных методов лечения, а также выявить новые факторы, которые могут быть полезны для прогнозирования риска и функциональных результатов консервативной терапии и хирургического лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов П. А., Терехина Н. А. Содержание глюкозы в стекловидном теле глаза при различных видах наступления смерти.

- Актуальные вопросы современной биохимии. Раздел 2. // Вятский медицинский вестник. 2007. № 4. С. 35-36.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 9 / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. Текст: электронный. Москва: УП ПРИНТ, 2019. URL: <https://docviewer.yandex.ru/view/942156855/>.
  3. Варваринский Е. В., Горбенко О. М., Шваюк А. П., Братко Г. В., Трунов А. Н., Черных В. В. Содержание фактора роста эндотелия сосудов и некоторых цитокинов в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией // Вестник ОГУ. 2012. № 12 (148). С. 26-31.
  4. Рева Г. В., Лемешко Т. Н., Альбрандт К. Ф., Можилевская Е. С., Балдаев С. Н., Вершинина С. С., Полещук Т. С., Индык М. В., Костюк Н. В., Николаенко Г. А., Рева И. В. РАЗВИТИЕ, строение, патология, биохимия стекловидного тела глаза человека // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26961> (дата обращения: 09.03.2020).
  5. Стебнев В. С., Малов И. В., Малов В. М., Ерошевская Е. Б. Возрастные изменения стекловидного тела // Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 1. С. 170-174.
  6. Awwad S., Lockwood A., Brocchini S., Khaw P. T. The PK-Eye: A Novel In Vitro Ocular Flow Model for Use in Preclinical Drug Development // J Pharm Sci. 2015. Vol.104 (10). P. 3330-3342.
  7. Brzović-Šarić V., Landeka I., Šarić B., et al. Levels of selected oxidative stress markers in the vitreous and serum of diabetic retinopathy patients // Mol Vis. 2015. Vol. 21. P. 649-664.
  8. Calvo-Maroto A. M., Perez-Cambrodí R. J., Albarán-Diego C., Pons A., Cerviño A. Optical quality of the diabetic eye: a review // Eye (Lond). 2014. Vol. 28 (11). P. 1271-1280.
  9. Capitão M., Soares R. Angiogenesis and Inflammation Crosstalk in Diabetic Retinopathy // J Cell Biochem. 2016. Vol.17 (11). P. 2443-2453.
  10. Chernykh V. V., Varvarinsky E. V., Smirnov E. V., Chernykh D. V., Trunov A. N. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy // Indian J Ophthalmol. 2015. Vol. 63 (1). P. 33-36.
  11. Dan-Brezis I., Zahavi A., Axer-Siegel R., et al. Inflammation, angiogenesis and coagulation interplay in a variety of retinal diseases // Acta Ophthalmol. 2019. Vol. 10. P. 1111.
  12. Ding X., Zhang R., Zhang S., Zhuang H., Xu G. Differential expression of connective tissue growth factor and hepatocyte growth factor in the vitreous of patients with high myopia versus vitreomacular interface disease // BMC Ophthalmol. 2019. Vol. 19 (1). P. 25.
  13. Goralska M., Fleisher L. N., McGahan M.C.. Vitreous Humor Changes Expression of Iron-Handling Proteins in Lens Epithelial Cells // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017. Vol. 58 (2). P. 1187-1195.
  14. Géhl Z., Bakondi E., Resch M. D., et al. Diabetes-induced oxidative stress in the vitreous humor // Redox Biol. 2016. Vol.9. P. 100-103.
  15. İlhan H. D., Bilgin A. B., Toyulu A., Dogan M. E., Apaydin K. C. The Expression of GDF-15 in the Human Vitreous in the Presence of Retinal Pathologies with an Inflammatory Component // Ocul Immunol Inflamm. 2016. Vol. 24 (2). P. 178-183.
  16. Lema P. C., Mantuani D., Nagdev A., Adhikari S. Asteroid Hyalosis Masquerading as Vitreous Hemorrhage on Point-of-Care Sonography // J Ultrasound Med. 2018. Vol.37 (1). P. 281-284.
  17. Li J. K., Wei F., Jin X. H., Dai Y. M., Cui H. S., Li Y. M. Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab // Int J Ophthalmol. 2015. Vol. 8 (6). P. 1202-1206.
  18. Loho T., Venna V., Setiabudy R. D., et al. Correlation Between Vitreous Advanced Glycation End Products, and D-dimer with Blood HbA1c Levels in Proliferative Diabetic Retinopathy // Acta Med Indones. 2018. Vol. 50 (2). P. 132-137.
  19. Ludwig P. E., Motlagh M., Czyz C. N. Physiology, Eye. [Updated 2019 Jun 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470322/>.
  20. Maeno A., Suzuki Y., Adachi K., Takahashi S., Yokoi Y., Nakazawa M. Characterization of the biological antioxidant potential in the vitreous fluid from patients with rhegmatogenous retinal detachments // Acta Ophthalmol. 2016.Vol.94 (6). P. e515-e516.
  21. Nawaz I. M., Rezzola S., Cancarini A., et al. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications // Prog Retin Eye Res. 2019.Vol.72. P. 100756.
  22. Park S. W., Ghim W., Oh S., et al. Association of vitreous vitamin C depletion with diabetic macular ischemia in proliferative diabetic retinopathy // PLoS One. 2019. Vol.14 (6). P.e0218433. Published 2019 Jun 19.
  23. Rezzola S., Nawaz I. M., Cancarini A., et al. 3D endothelial cell spheroid/human vitreous humor assay for the characterization of anti-angiogenic inhibitors for the treatment of proliferative diabetic retinopathy//Angiogenesis. 2017. Vol. 20 (4). P. 629-640.
  24. Rezzola S., Nawaz Mohd I., Cancarini A., Semeraro F., Presta M. Vascular Endothelial Growth Factor in the Vitreous of Proliferative Diabetic Retinopathy Patients: Chasing a Hiding Prey? // Diabetes Care. 2019. Vol. 42 (7). P. e105-e106.
  25. Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 / American Diabetes Association // Diabetes Care. 2018. № 41 (S1).
  26. Sebag J. Molecular biology of pharmacologic vitreolysis // Trans Am Ophthalmol Soc. 2005. Vol. 103. P. 473-494.
  27. Takeuchi M., Sato T., Sakurai Y., et al. Association between aqueous humor and vitreous fluid levels of Th17 cell-related cytokines in patients with proliferative diabetic retinopathy. PLoS One. 2017. Vol. 12 (5). P. e0178230.
  28. Vingolo E. M., Fragiotta S., Mafrić M., et al. Vitreous and plasma changes of endothelin-1, adrenomedullin and vascular endothelium growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2017. Vol. 21 (4). P. 662-668.
  29. Wakshull E., Quarmby V., Mahler H. C., et al. Advancements in Understanding Immunogenicity of Biotherapeutics in the Intraocular Space // AAPS J. 2017. Vol. 19 (6). P. 1656-1668.
  30. Wan W., Li Q., Zhang F., et al. Serum and Vitreous Concentrations of Omentin-1 in Diabetic Retinopathy // Dis Markers. 2015. Vol. 754312.
  31. Wirkkala J., Bloigu R., Hautala N. M. Intravitreal bevacizumab improves the clearance of vitreous haemorrhage and visual outcomes in patients with proliferative diabetic retinopathy // BMJ Open Ophthalmology. 2019. Vol. 4 P. e000390.
  32. Yehiyyat F., Özkan B., Kasap M., et al. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid. Int Ophthalmol. 2019. Vol. 39 (4). P. 821-828.

#### Контактная информация

Пономарева Мария Николаевна, тел.: +7-909-189-89-73, e-mail: [mariyonomareva@yandex.ru](mailto:mariyonomareva@yandex.ru).

#### Сведения об авторах

Пономарева Мария Николаевна, д. м. н., доцент, профессор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кастро Моралес Камило Андерс, клинический ординатор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Райлян А. Л., Томилова Е. А., Чабанова Н. Б., Галиева Г. Д., Булатова Т. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень

## ОЦЕНКА УРОВНЯ ВИТАМИНА D3 У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*В настоящее время особую роль в структуре акушерско-гинекологической патологии отводят витамину D. Доказано, что витамин D участвует в регуляции менструального цикла, созревании фолликулов, овуляции и формировании желтого тела. Связывание активных форм витамина D с ядерными рецепторами влияет на экспрессию гена CYP19, который кодирует ароматазу – основной фермент, участвующий в синтезе эстрогенов. Дефицит данного витамина является предиктором в развитии нарушений репродуктивной функции у женщин. В настоящее время не существует единой точки зрения в отношении нормативных показателей, определяющих его дефицит или недостаточность. Между тем, в рамках современной модели здравоохранения приоритетным направлением становится поиск биомаркеров, выявление которых позволит дать индивидуальный прогноз развития заболевания, осуществить доклиническую минимизацию его проявлений и подобрать методы коррекции или лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациента. В настоящей статье приведен обзор литературных данных о влиянии витамина D на репродуктивное здоровье женщин. Особое внимание уделено конституциональному подходу, который позволит сформировать индивидуальные критерии уровня витамина D3 у женщин репродуктивного возраста и разработать современную стратегию дородового наблюдения.*

**Ключевые слова:** конституциональный подход, дефицит витамина D, репродуктивное здоровье.

**Введение.** Ведущим направлением в рамках национального проекта «Демография» остается усиление мер, направленных на поддержание репродуктивного здоровья женщин [34]. В зарубежных и отечественных исследованиях доказана зависимость репродуктивного здоровья женщин от недостаточной или избыточной массы тела [16, 17, 24]. Распространенность избыточной массы тела у женщин репродуктивного возраста в настоящее время является одной из глобальных проблем современной медицины. Согласно статистическим данным в России около 50% женщин имеют избыточную массу тела, показатели по Тюмени и Тюменской области составляют 41% [25, 26, 44, 45].

В основе механизмов развития акушерско-гинекологической патологии у женщин с избыточной массой тела и ожирением лежат процессы нарушения нейрогуморальных механизмов [49, 50, 51]. Итогом данной дисрегуляции становится уязвимость репродуктивной системы, повышение риска развития яичниковой гиперандрогении, формирования синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и ановуляторного бесплодия [15, 30]. Различные осложнения встречаются у 80-85% беременных с чрезмерной прибавкой веса, что почти в два раза чаще, чем у беременных с нормальной массой тела [2, 12, 50]. В связи с вышесказанным, для усиления мер направленных на поддержание репродуктивного здоровья в рамках национального проекта «Демография» и «Политики прегонцепционной подготовки» (ВОЗ, 2012) прегонцепционное консультирование обязательно для всех женщин с избыточной массой тела и ожирением [40, 48].

Согласно определению Preconception care: Maximizing the gains for maternal and child health, прегонцепционная подготовка – это комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции конкретной супружеской пары [61]. Данный комплекс основан на оценке индивидуальных показателей состояния здоровья женщины и выявление имеющихся факторов риска для успешного зачатия и вынашивания беременности [4]. Для женщины формируется индивидуальная программа, которая включает в себя диетотерапию, оптимизацию уровня двигательной активности, коррекцию имеющихся эндокринных нарушений [33, 38]. Женщины с избыточной массой тела и ожирением посещают «Школу для больных ожирением», где заблаговременно получают полную информацию о гестационных рисках и ассоциированных с ожирением состояний (гипертоническая болезнь, гестационный сахарный диабет).

С точки зрения современной клинической практики приоритетным направлением современного здравоохранения является персонализированный подход к здоровью человека. Основная идея данной модели – предоставить все имеющиеся возможности фундаментальной науки конкретному пациенту. Следовательно, возникает необходимость в поиске биомаркеров, выявление которых позволит дать индивидуальный прогноз развития заболевания, осуществить доклиническую минимизацию его проявлений и подобрать методы коррекции или лечения в соответствии с индивидуальными особенностями пациента (Приказ Министерства здравоохранения

Raylyan A. L., Tomilova E. A., Chabanova N. B., Galieva G. D., Bulatova T. A.

## ASSESSMENT OF VITAMIN D3 LEVELS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

*Currently, a special role in the structure of obstetric and gynecological pathology is assigned to vitamin D. It is proved that vitamin D is involved in the regulation of the menstrual cycle, maturation of follicles, ovulation and formation of the corpus luteum. Binding of active forms of vitamin D to nuclear receptors affects the expression of the CYP19 gene, which encodes aromatase—the main enzyme involved in the synthesis of estrogens. Deficiency of this vitamin is a predictor in the development of reproductive disorders in women. Meanwhile, there is no single point of view regarding the normative indicators that determine its deficit or insufficiency. In the framework of modern models of health the priority is the search for biomarkers, the identification of which will allow an individual prognosis, to carry out preclinical minimizing its manifestations and to choose the methods of correction or treatment in accordance with individual characteristics of the patient. This article provides an overview of current literature data on the effect of vitamin D on women's reproductive health. Special attention is paid to the constitutional approach, which will allow to form individual criteria for the level of vitamin D3 in women of reproductive age, and will allow to develop a modern strategy for antenatal care.*

**Keywords:** constitutional approach, vitamin D deficiency, reproductive health.

РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины»).

В настоящее время, выявлена определенная взаимосвязь между увеличением числа лиц с избыточной массой тела и повышением распространенности дефицита витамина D. Данный механизм предположительно связан с депонированием витамина D в подкожно-жировой клетчатке, что делает его недоступным для центрального кровотока [11]. На международном уровне дефицит витамина D является глобальной проблемой и принимает масштабы пандемии. Несмотря на разработку различных схем профилактики и коррекции, уровень витамина D в популяции развитых стран остается довольно низким [14, 54, 57, 60].

По результатам эпидемиологических исследований дефицит витамина D у взрослых широко распространен не только в странах северных широт, но и в южных странах, вне зависимости от уровня инсоляции [14, 28, 29]. Значительный дефицит витамина D (менее 10 нг/мл) очень распространен в странах Южной Азии и на Ближнем Востоке [54]. Большая часть Российской Федерации расположена севернее широты 35-й параллели, в результате определенного угла падения солнечных лучей витамин D не вырабатывается [21, 22, 27, 37]. Г. Тюмень расположен на 57,15 северной широты и 65,53 восточной долготы, практически между северным полюсом и экватором. Среднесуточное количество солнечных дней в году составляет 185 (для сравнения в Краснодаре – 250 в год). Дефицит солнечной инсоляции, длительная зима и короткое лето являются основными причинами недостаточной обеспеченности организма жителей г. Тюмени витамином D. Согласно последним данным недостаточность витамина D различной степени, определяемая уровнями 25(OH)D менее 20-30 нг/мл, среди жителей Тюменской области достигает 90% [22, 46, 47].

За последние десятилетия представления о витамине D существенно изменились [7, 8, 9, 31, 39, 43,

55]. Это не витамин в классическом понимании этого термина, а стероидный прегормон, который преобразуется в организме в активный метаболит – D-гормон, взаимодействуя со специфическими ядерными рецепторами (VDR) [52, 56]. Гормональной активностью обладает его дважды гидроксильная форма – кальцитриол – продукт эндогенного превращения витамина D3 (холекальциферола). Ядерный рецептор витамина D (VDR) и 1 $\alpha$ -гидроксилаза обнаружены в тканях репродуктивной системы (яичниках, матке, плаценте, гипофизе), регулируют стероидогенез и углеводный обмен [32, 58]. Витамин D участвует в регуляции менструального цикла, созревании фолликулов, овуляции и формировании желтого тела. Связывание активных форм витамина D с рецепторами влияет на экспрессию гена CYP19, который кодирует ароматазу – основной фермент, участвующий в синтезе эстрогенов [13, 41, 42, 52, 53, 59]. Таким образом, дефицит кальцитриола представляет повышенный риск нарушений репродуктивной функции у женщин.

В настоящее время наиболее информативным показателем статуса витамина D3 является его сывороточная концентрация. Между тем, нет единой точки зрения в отношении нормативных показателей, определяющих дефицит или недостаточность витамина D. По данным Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита ESCEO при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF) дефицит витамина D3 определяется при уровне ниже 10 нг/мл, нормальный его уровень определен в интервале 20-30 нг/мл (2013). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (2015) дефицит витамина D определяется как концентрация менее 20 нг/мл, недостаточность в интервале 20-30 нг/мл, адекватные уровни более 30 нг/мл. Концентрация 1,25(OH)2D в сыворотке крови обычно не снижается до тех пор, пока дефицит витамина D3 не достигнет критических значений. Также известно, что с уровнем витамина D3 взаимос-



вязана концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ). Эти два гормона являются важными компонентами «обратной отрицательной связи» в системе фосфорно-кальциевого метаболизма. Другими словами, уровень 25(ОН)D обратно пропорционально коррелирует с ПТГ. Следовательно, при изучении сывороточной концентрации витамина D необходимо учитывать показатели фосфорно-кальциевого метаболизма [1, 20, 23].

Исходя из вышесказанного, возникает необходимость в изучении уровня витамина D и показателей фосфорно-кальциевого обмена у женщин репродуктивного возраста Тюменского региона. Известно, что результаты любых исследований необходимо рассматривать в совокупности со всеми индивидуальными характеристиками и показателями пациента, то есть комплексно. Особое место в обосновании индивидуальной нормы занимает конституциональный подход, т. к. конституция – это основная биологическая характеристика целостного организма человека, в основе которой лежит специфическая норма реакции индивидуального генотипа. В результате проведенных лонгитудинальных исследований доказано, что уровень привычной двигательной активности (ПДА) является стабильным индивидуальным признаком в каждой возрастной группе, а его суточная величина остается постоянной при длительных измерениях. Данный факт стал основополагающим для разработки концепции типологической вариабельности физиологической индивидуальности [3]. В современной литературе мы не встретили работ по изучению уровня двигательной активности у женщин репродуктивного возраста. В работах Е. М. Гиршевой и соавт. [5, 6] изучалась суточная динамика двигательной активности и психофизиологического статуса родильниц и беременных, но индивидуальных критериев по уровню двигательной активности выделено не было.

На базе клинического госпиталя «Мать и дитя» (г. Тюмень) нами был исследован уровень ПДА у 238 женщин в возрасте 18-35 лет, I-II групп здоровья, в период прегравидарной подготовки. Привычную двигательную активность определяли в течение суточного цикла при помощи фитнес-браслета или мобильных приложений «Здоровье» на платформах Android (версия 4.4 и выше) и Apple (iOS 8.0 и выше). Применение математических методов позволило охарактеризовать уровень ПДА как типовой индивидуальный признак и выделить три группы – с низкой ( $5375 \pm 107$  усл. ед.), средней ( $8741 \pm 132$  усл. ед.) и высокой ПДА ( $13467 \pm 167$  усл. ед.). В данных группах на основании определения индекса массы тела и липометрии выделены две группы женщин с нормальной и избыточной массой тела. В каждой исследуемой группе в целом сохранялись индивидуально-типологические особенности уровня ПДА, у женщин с избыточной массой тела отмечалось снижение суточного объема двигательной активности. Очевидно, что установление типового признака становится основой для дальнейшего изучения морфофункциональных и лабораторных показателей

(в том числе показателей уровня витамина D3 и фосфорно-кальциевого обмена) у женщин с избыточной массой тела в период прегравидарной подготовки.

**Заключение.** Показатели индивидуального здоровья тесно взаимосвязаны с двигательной сферой и могут в полной мере охарактеризовать конституциональные особенности. Основой для проведения дальнейших исследований в данном направлении являются два ключевых аспекта. Первый аспект – это отсутствие единой классификации нормативных показателей, определяющих дефицит и недостаточность витамина D. В клинической практике наиболее распространена оценка нормальных показателей только в сравнении с патологией, а их отклонение интерпретируется как признак нарушения здоровья. Такой подход не находит полного признания даже среди клиницистов, так как исключается диапазон тех значений, которые определяют выраженные индивидуальные особенности, а также состояния на грани нормы и патологии. Между тем известно, что индивидуальные особенности организма могут повлиять на результаты любых исследований. Референсные значения чаще всего вычисляются путем опытных клинических исследований большого числа людей определенных категорий, затем полученные данные приводят к среднему значению, учитывая средние стандартные отклонения. Это всего лишь данные статистики и зачастую показатели, являющиеся «нормой» для индивида, не попадают в диапазон общепринятых референсных значений. Второй важный аспект – это понятие «региональная норма», который учитывает климато-географические условия проживания. До настоящего времени анализ процессов физиологической адаптации организма к факторам окружающей среды представляет актуальную научную проблему. С одной стороны, эта проблема связана с раскрытием фундаментальных свойств живых систем в норме и патологии, а с другой она является ключевой в решении комплекса прикладных задач медицинской науки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева В. А., Суплотова Л. А., Судницына А. С. Референсный интервал витамина D: взгляд на паратиреоидный гормон // Медицинская наука и образование Урала. 2018. № 2. С. 158-161.
2. Баймусаева А. М., Демеева Н. М., Сериккызы С., Хасенова А. К. Течение беременности и родов, перинатальные исходы у женщин с ожирением // Научный аспект. 2019. Т. 8, № 1. С. 940-947.
3. Беспалова Т. В., Корчин В. И., Колпаков В. В. Региональные особенности внутрипопуляционного разнообразия привычной двигательной активности и ее роль в оценке физиологической нормы и донозологической диагностики: монография. Ханты-Мансийск; Тюмень: Печатник. 2012. 173 с.
4. Волков В. Г., Сметанкина С. В., Вольнягина А. С., Фатенко С. Н. Оценка приверженности к прегравидарной подготовке беременных в центральной полосе России // Вестник

- проблем биологии и медицины. 2018. Т. 2, № 4 (147). С. 135-138.
5. Гиршева Е. М. Циркадианные особенности психофизиологического статуса и двигательной активности у беременных и родильниц в перинатальном периоде // Вестник Курганского государственного университета. Серия: физиология, психология и медицина. 2016. № 2. (41). С. 98-102.
  6. Гиршева Е. М., Ерохин Е. М. Суточная динамика двигательной активности и особенности психофизиологического статуса у беременных и родильниц в перинатальном периоде // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 119.
  7. Громова О. А., Торшин И. Ю., Томилов И. К. Метаболиты витамина D: роль в диагностике и терапии витамин D-зависимой патологии // Практическая медицина. 2017. № 5. (106). С. 4-10.
  8. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамин D – смена парадигмы / под ред. акад. РАН Е. И. Гусева, проф. И. Н. Захаровой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 576 с.
  9. Громова О. А., Трошин И. Ю., Спиричев В. Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D // Медицинский совет. 2016. № 1. С. 12.
  10. Дедов И. И. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации/ Российская ассоциация эндокринологов / под ред. акад. РАН И. И. Дедова и акад. РАН Г. А. Мельниченко. М., 2015. 75 с.
  11. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Российские клинические рекомендации. Эндокринология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
  12. Демидова Т. Ю., Кузнецова А. Г. Изучение взаимосвязи исходной массы тела с гестационным увеличением у родильниц и ее влияние на течение беременности, исходы родов и риски для плода // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 32 (27). С. 103-106.
  13. Денисова Т. Г., Самойлова А. В., Васильева Э. Н., Герасимова Л. И. Влияние витамина D на репродуктивное здоровье (обзор литературы) // Acta Medica Eurasica. 2018. № 3. С. 9-19.
  14. Доан Тхи Май, Александрова В. А., Чурилов Л. П. Дефицит витамина D в тропиках и субтропиках // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. 2017. 7 (1). С. 80-88.
  15. Дубоссарская З. М. Обсуждение нового подхода к менеджменту синдрома поликистозных яичников // Здоровье женщины. 2017. № 6. (122). С. 45.
  16. Елагин И. Б., Оразов М. Р., Харнас С. С., Хамошина М. Б., Токтар Л. Р., Барсегян Л. К., Орехов Р. Е. Патогенез нарушений репродуктивного здоровья у женщин, страдающих морбидным ожирением // Московский хирургический журнал. 2019. № 2 (66). С. 43-52.
  17. Елагина С. И., Захаров И. С., Рудаева Е. В. Репродуктивное здоровье женщин и особенности пищевого поведения // Фундаментальная и клиническая медицина. 2019. Т. 4, № 3. С. 48-53.
  18. Еремкина А. К., Мокрышева Н. Г., Пигарова Е. А., Мирная С. С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде // Терапевтический архив. 2018. Т. 90, № 10. С. 115-127.
  19. Ерофеев Н. П., Парийская Е. Н. Физиология эндокринной системы. СПб.: СпецЛит, 2013. 80 с.
  20. Ершова О. Б., Белова К. Ю., Назарова А. В. Кальций и витамин D: все ли мы о них знаем? // РМЖ. 2011. № 12 (19). С. 720-722.
  21. Коденцова В. М., Мендель О. И., Хотимченко С. А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита // Современное состояние проблемы. Вопросы питания. 2017. № 86 (2). С. 47-62.
  22. Корчина Т. Я., Сухарева А. С., Корчин В. И., Лапенко В. В. Обеспеченность витамином D женщин Тюменского Севера // Экология человека. 2019. № 5. С. 31-36.
  23. Костюченко Л. А., Харитоновна Н. С., Вдовин В. М. Эффективность использования сочетанного витаминного комплекса: витамин D и витамин K (обзор литературы) // Бюллетень медицинской науки. 2018. № 3 (11). С. 33-40.
  24. Лукаш Е. Е., Джамал Х., Ожирение и репродуктивное здоровье женщины // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2017. Т. 4, № 2. С. 84-87.
  25. Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Имаева А. Э. и др. Ожирение в российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 123-130.
  26. Шишина Е. В., Туровнина Е. Ф., Медведева И. В., Аверин С. О., Шумасова Ф. К. Результаты разгрузочно-диетического питания лиц зрелого возраста с избыточной массой тела в условиях санаторной организации // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, № 2 (98). С. 47-51.
  27. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш. Метаболизм витамина D и пути реализации его основных функций // Практическая медицина. 2014. Т. 9. С. 12-18.
  28. Малявская С. И., Кострова Г. Н., Голышева Е. В. Обеспеченность витамином D и коррекция его дефицита в различных возрастных группах населения арктической зоны РФ // Практическая медицина. 2017. № 5 (106). С. 41-44.
  29. Маркова Т. Н., Марков Д. С., Маркелова Т. Н., Нигматуллина С. Р., Баимкина Э. В., Борисова Л. В. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 441-446.
  30. Мацнева И. А., Бахтияров К. Р., Богачева Н. А., Голубенко Е. О., Переверзина Н. О. Системное воспаление и инсулинорезистентность в синдроме поликистозных яичников // Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 3. С. 77-83.
  31. Надь Ю. Г. Клиническое значение применения витамина D при гипогонадизме // Научный альманах. 2015. № 10 (8). С. 601-603.
  32. Наумов А. В. Гормон D3 как витамин для коморбидных состояний: кому, когда и как? // Трудный пациент. 2018. Т. 16, № 3. С. 20-27.
  33. Олина А. А., Макарова Е. Л. Витамин D3 – необходимый компонент на этапе прегравидарной подготовки // Фарматека. 2019. Т. 26. № 6. С. 42-46.
  34. Паспорт Национального проекта «Демография» (утв. президентом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам (протокол от 24 декабря 2018 г. № 16).
  35. Петрушкина А. А., Пигарова Е. А., Рожинская Л. Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Остеопороз и остеопатии. 2018. Т. 21, № 3. С. 15-20.
  36. Платицына Н. Г. Роль дефицита витамина D в развитии сердечно-сосудистой и бронхообструктивной патологии // Научный форум. Сибирь. 2016. Т. 2, № 2. С. 30-32.
  37. Платонова Н. М., Трошина Е. А., Рыбакова А. А., Никанкина Л. В., Покусаева В. Н., Назаров С. Б., Бойко Е. Л., Голубева И. В. Дефицит витамина D у беременных женщин, проживающих в разных регионах Российской Федерации // Сборник тезисов VIII (XXVI) национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализиро-

- ванная медицина и практическое здравоохранение». 2019. С. 473-474.
38. Радзинский В. Е. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 С.
  39. Реушева С. В., Паничева Е. А., Пастухова С. Ю., Реушев М. Ю. Значение дефицита витамина Д в развитии заболеваний человека // Успехи современного естествознания. 2013. № 11. С. 27-28.
  40. Савельева И. В., Баринов С. В., Блауман С. И., Бухарова Е. А., Широкова О. В., Красникова Е. П., Галаянская Е. Г., Носова Н. В., Давыдов П. В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с ожирением // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 5. С. 29-34.
  41. Садыкова Г. К. Гиповитаминоз холекальциферола как предиктор развития акушерских осложнений // Актуальные вопросы медицины материалы всероссийской научной конференции с международным участием. Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера. 2018. С. 121-124.
  42. Садыкова Г. К., Олина А. А., Семягина Л. М., Заплата В. С. Дефицит витамина D3 в реализации акушерских осложнений // Сборник статей профессорско-преподавательского состава «Навстречу 100-летию высшего образования на Урале», Научная сессия ПГМУ им. академика Е. А. Вагнера. 2016. Т. III. 105 с.
  43. Салухов В. В., Ковалевская Е. А., Курбанова В. В. Костные и внескелетные эффекты витамина Д, а также возможности медикаментозной коррекции его дефицита // Медицинский Совет. 2018. № 4. С. 90-99.
  44. Сметанина С. А., Суплотова Л. А. Эволюция ожирения: плод, ребенок, взрослый // в книге: Сахарный диабет – пандемия XXI сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диabetологического конгресса с международным участием. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; ОО «Российская ассоциация эндокринологов». 2018. С. 362-363.
  45. Сметанина С. А., Суплотова Л. А., Храмова Е. Б., Гирш Я. В. Ожирение у матери и метаболические нарушения у потомства: возможные влияния // Бюллетень сибирской медицины. 2018. № 17 (2). С. 93-99.
  46. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Шарухо Г. В. Оценка уровня потребления кальция и витамина D с рационом питания в популяции взрослого населения тюменского региона // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 5. С. 45-52.
  47. Суплотова Л. А., Авдеева В. А., Рожинская Л. Я. Уровень обеспеченности витамином D среди взрослого населения Тюменского Региона // Сборник Тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «персонализированная медицина и практическое здравоохранение». 2019. 49 с.
  48. Фадеева Н. И., Белинина А. А., Ремнева О. В., Яворская С. Д., Игитова М. Б. Профилактика тяжелых преэклампсий за счет индивидуальной прегравидарной подготовки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 4. С. 72-76.
  49. Чабанова Н. Б., Василькова Т.Н, Полякова В. А., Матаев С. И. Влияние массы тела и характера распределения жировой ткани на содержание лептина у беременных в различные сроки гестации // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16, № 1. С. 55-61.
  50. Чабанова Н. Б., Зотова Е. П. Влияние исходных антропометрических показателей на гестационную прибавку массы тела // World science: problems and innovations сборник статей XXIV Международной научно-практической конференции. 2018. С. 181-184.
  51. Чегус Л. А., Корчин В.И, Корчина Т. Ю. Особенности элементарного статуса у беременных женщин с макросомией плода // Экология человека. 2017. № 2. С. 47-51.
  52. Шварц Г. Я. Витамин D и D-гормон. М., 2005. 152 с.
  53. Языкова О. И., Хилькевич Е. Г. Дефицит Витамина Д – Бесплодие, Коррекция дефицита Витамина Д // Медицинский Совет. № 2. 2017. С. 46-47.
  54. Chunfeng Yun, Jing Chen, Yuna He, Deqian Mao, Rui Wang, Yu Zhang et al. Vitamin D deficiency prevalence and risk factors among pregnant Chinese women // Public Health Nutrition. 2015. № 20 (10). С. 1746-1754.
  55. Holick MF et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab. 2011.
  56. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review // Fertil. Steril. 2014. № 102 (2). P. 460-468.
  57. Manios Y., Moschonis G., Lambrinou C. P. A systematic review of vitamin D status in southern European countries // European Journal of Nutrition. 2018. Vol. 5, № 6. P. 2001-2036.
  58. Martínez-Miguel P., Valdivielso J. M., Medrano-Andrés D., Román-García P., Cano-Peñalver J.L., Rodríguez-Puyol M., Rodríguez-Puyol D., López-Ongil S. The active form of vitamin D, calcitriol, induces a complex dual upregulation of endothelin and nitric oxide in cultured endothelial cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 307, № 12. P. 1085-1096.
  59. Nettore I. C., Albano L., Ungaro P., Colao A., Macchia P. E. Sunshine vitamin and thyroid // Rev. Endocr. Metab. Di sod., 2017. Epub. ahead of print.
  60. Richard A., Sab ine R., Katharina C. Prevalence of Vitamin D D efficiency and Its Associations with Skin Color in Pregnant Women in the First Trimester in a Sample from Switzerland // Quack Lötscher Nutrients. 2017. № 9. P. 2-11.
  61. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.

---

#### Контактная информация

Томилова Евгения Александровна, тел.: +7-919-935-57-53, e-mail: tomilovaea@mail.ru.

#### Сведения об авторах

Райлян Александра Ливиевна, очный аспирант кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; врач-репродуктолог клинического госпиталя «Мать и дитя», г. Тюмень.

Томилова Евгения Александровна, д. м. н., профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Чабанова Наталья Борисовна, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Галиева Гузель Дарвиновна, ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Булотова Татьяна Алексеевна, врач акушер-гинеколог ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень.

Сафиуллина З. М., Шалаев С. В., Ефанов А. Ю.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

ГАУЗ ТО «Научно-практический медицинский центр», г. Тюмень.

ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень.

## ВОПРОСЫ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. ЧАСТЬ I

*В настоящее время активно обсуждаются проблемы полной и неполной реваскуляризации миокарда у пациентов инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и многососудистым поражением коронарных артерий. В обзоре приводятся данные наблюдательных исследований, рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов, сравнивающих выполнение ЧКВ только на инфарктотверстной артерии с проведением многососудистого ЧКВ. В сравнительном аспекте анализируются современные рекомендации Европейского кардиологического общества и рекомендации Американской Коллегии кардиологов/Американской Ассоциации Сердца по реваскуляризации миокарда у пациентов с ОКС и подъемом сегмента ST.*

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, многососудистое поражение коронарных артерий, полная и неполная реваскуляризации миокарда при ОКС.

За последнее десятилетие первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) стало основным и наиболее эффективным методом реперфузионной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) [13]. При этом следует отметить, что примерно у 50% пациентов с ИМпST присутствует многососудистое поражение [27, 36, 41], в связи с чем по-прежнему актуальным остаётся вопрос, в какой клинической ситуации реваскуляризация может быть выполнена как одно- или многостадийная процедура.

У пациентов с ИМпST и многососудистым поражением коронарных артерий возможными вариантами инвазивного лечения являются: 1) выполнение ЧКВ только на инфарктсвязанной коронарной артерии (ИСКА); 2) выполнение ЧКВ на ИСКА и на значимых стенозах в неинфарктотверстных артериях одновременно; 3) выполнение ЧКВ на ИСКА с последующим этапным ЧКВ в неинфарктотверстных артериях.

В целом, сумируя позиции прежних клинических руководств, можно сделать вывод о том, что выполнение ЧКВ на неинфарктотверстных стенозах во время проведения первичного ЧКВ у гемодинамически стабильных пациентов не было рекомендовано [15, 26, 35], что было связано с риском возникновения интраоперационных осложнений, тромбоза стента при повышенных уровнях воспалительных и протромботических факторов в условиях острого коронарного синдрома, увеличением времени проведения инвазивного вмешательства и, как следствие, возможным развитием контрастной нефропатии. Основываясь на аспектах безопасности, выполнение этапного ЧКВ на неинфарктотверстных стенозах рассматривалось только в ситуации спонтанной ишемии, выявленной по данным неинвазивных тестов перед выпиской пациентов из стационара. Эта позиция была доказана результатами многочисленных исследований и мета-

анализов, показавших превалирование неблагоприятных исходов среди пациентов, которым выполняли первичное многососудистое ЧКВ [6-7, 9, 26, 35, 42, 45].

Результаты последних многоцентровых рандомизированных исследований (PRAMI, CvLPRIT, DANAMI 3 PRIMULTI, PRAGUE-13, COMPARE ACUTE, COMPLETE) [12, 17, 20, 25, 30, 39, 47] продемонстрировали, что выполнение ЧКВ на всех ангиографически значимых поражениях как в момент первичного, так и в качестве этапного вмешательства у определенных пациентов с ИМпST является безопасным, эффективным, и, возможно, экономически более целесообразным.

### Данные рандомизированных исследований.

В исследовании PRAMI [47] изучалась целесообразность профилактической ангиопластики артерий, не связанных с инфарктом, у пациентов с ИМпST. Целью исследования было выяснить, способно ли превентивное ЧКВ предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с острым коронарным синдромом и подъемом сегмента ST.

Всего было включено 465 пациентов с ИМпST (трое – с блокадой левой ножки пучка Гиса), которым выполнялось экстренное ЧКВ на инфаркт-связанной артерии. Условиями включения в исследование было успешное выполнение ЧКВ ИСКА при наличии по данным КАГ в других артериях стенозов  $\geq 50\%$ . Пациенты с кардиогенным шоком; больные, которые не могли подписать информированное согласие; пациенты, перенесшие ранее коронарное шунтирование (КШ) или имевшие показания к КШ (неинфаркт-связанный стеноз  $\geq 50\%$  ствола левой коронарной артерии, либо одномоментные устьевые стенозы  $\geq 50\%$  передней нисходящей артерии и огибающей артерии) не были включены в исследование; также были исключены из исследования пациенты с хронической окклюзией неинфаркт-ответственных артерий. Таким образом,



Safiullina Z. M., Shalaev S. V., Efanov A. Yu.

## PROBLEMS OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION AND MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

*At present, the problems of complete and incomplete myocardial revascularization in patients with myocardial infarction with ST-segment elevation and multivessel coronary artery disease are actively discussed. The review provides data of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses comparing culprit vessel only versus multivessel versus in-hospital staged PCI for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. In a comparative aspect the current guidelines of the European society of cardiology and recommendations of the American College of cardiology/American Heart Association for myocardial revascularization in patients with ACS and ST-segment elevation are analyzed.*

**Keywords:** myocardial infarction with ST-segment elevation, multivessel disease of the coronary arteries, complete and incomplete myocardial revascularization in ACS.

234 пациента было рандомизировано в группу превентивного ЧКВ, 231 – в группу ЧКВ ИСКА. Больные включали в исследование после выполнения ЧКВ в пораженном участке ИСКА во время пребывания в операционной. В процессе наблюдения повторные ЧКВ по поводу рецидива стенокардии выполнялись только в случае верифицированной рефрактерной ишемии (ишемия на фоне оптимальной медикаментозной терапии, подтвержденная ЭКГ покоя или данными стресс-тестов). Первичная конечная комбинированная точка исследования – сердечно-сосудистая смерть (ССС), нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и эпизоды рефрактерной ишемии (также частота составляющих первичной конечной точки оценивалась по отдельности). Вторичные конечные точки – смерть от внесердечных причин и повторная реваскуляризация (ЧКВ и КШ). Анализ результатов осуществлялся «по намерению лечить» при запланированной длительности наблюдения 6 лет. Но в связи с достижением значительных различий по частоте первичной конечной точки между сравниваемыми группами набор пациентов был прекращён раньше, и в итоге средняя продолжительность наблюдения составила 23 месяца, при этом 67% пациентов наблюдались в течение как минимум 1 года, 46% – не менее 2 лет.

Исходно в отношении распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий – количество пациентов со стенозами  $\geq 50\%$  в двух и трех коронарных артериях, проводимой медикаментозной терапии обе группы были сопоставимы. В группе превентивного ЧКВ количество неинфарктотетственных артерий, подвергнутых инвазивному лечению, в среднем на 1 пациента составило  $1,36 \pm 0,77$ , количество стентов на 1 артерию –  $1,29 \pm 0,53$ . Подавляющему большинству пациентов имплантировались стенты с лекарственным покрытием (71%). В группе профилактического ЧКВ по сравнению с группой контроля продолжительность вмешательства, доза облучения и объем вводимого контрастного вещества статистически значимо увеличивались. Частота развития осложнений (инсульта, связанного с вмешательством; кровотечения, при котором требовалось переливание крови или выполнение хирургического вмешательства;

нефропатия, вызванная введением контрастного вещества, при которой требовалось выполнение гемодиализа) была сходной в обеих группах ( $p = 0,84$ ).

В конце наблюдения в группе превентивного ЧКВ отмечалось достоверное снижение комбинированной конечной точки (ССС, нефатальный инфаркт миокарда, рефрактерная ишемия) – число событий 21 versus 53 (ОР 0.35, 95% ДИ 0.21-0.58,  $p < 0.001$ ), случаев нефатального ИМ – 7 versus 20 (ОР 0.32, 95% ДИ 0.13-0.75,  $p = 0.009$ ), рефрактерной ишемии – 12 versus 30 (ОР 0.35, 95% ДИ 0.18-0.69,  $p = 0.002$ ), случаев повторной реваскуляризации 16 versus 46 (ОР 0.30, 95% ДИ 0.17-0.56,  $p < 0.001$ ). При этом существенных различий частота первичной конечной точки достигала в первые 6 недель после ЧКВ, в дальнейшем эта тенденция сохранялась согласно анализу кривых Каплана – Мейера.

Таким образом, данное исследование показало, что проведение ангиопластики неассоциированных с инфарктом миокарда артерий непосредственно сразу после выполнения вмешательства на ИСКА у пациентов с ИМпST имеет преимущества в плане прогноза таких больных: частота комбинации сердечно-сосудистых событий, инфаркта миокарда и рефрактерной ишемии снижается на 65%; в абсолютных цифрах частота этих осложнений за 23 месяца уменьшается на 14%.

Результаты исследования PRAMI уменьшили имеющуюся неопределенность в отношении тактики реваскуляризации у больных с ИМпST и многососудистым поражением коронарных артерий, было выявлено преимущество выполнения профилактического ЧКВ по сравнению с тактикой, при которой дополнительные инвазивные вмешательства выполняют только в случае развития стенокардии, устойчивой к лечению, или повторного инфаркта миокарда.

К ограничениям исследования следует отнести тот факт, что в публикации нет данных о проценте хронических окклюзий, которые являются существенным прогностическим фактором нежелательных исходов.

Первые положительные результаты многососудистой реваскуляризации у пациентов с ИМпST поставили ряд вопросов, для ответа на которые требуется выполнение дополнительных исследований. Актуальным

является вопрос о сравнительной эффективности немедленного или отсроченного (ступенчатого) профилактического ЧКВ, вопрос о преимуществах выполнения профилактического ЧКВ у пациентов с инфарктом миокарда без подъёма сегмента ST и многососудистым поражением коронарных артерий. Остается также неопределенность в отношении наименьшей степени стеноза коронарной артерии, при котором риск выполнения ЧКВ превышает преимущества, обусловленные вмешательством.

В рандомизированную контролируемую часть исследования CvLPRIT [17] было включено 146 пациентов, которым во время первичного ЧКВ должно было быть выполнено вмешательство на ИСКА, и вторая группа из 150 пациентов, которым в момент первичного ЧКВ планировали восстанавливать проходимость ИСКА, а также в других артериях со стенозами > 70%. Целью CvLPRIT исследования было сравнение ЧКВ на ИСКА с полной реваскуляризацией у пациентов с ИМнST.

Вмешательство только на инфаркт-зависимой артерии было проведено у 139 пациентов, поскольку семеро перешли в группу полной реваскуляризации, а в группе «полного вмешательства» у 139 пациентов удалось восстановить проходимость всех требующих этого артерий, еще у восьми вмешательство закончилось только операцией на инфаркт-зависимой артерии, и еще трое получили вмешательство на инфаркт-зависимой артерии и направление на аорто-коронарное шунтирование (АКШ). Таким образом, всего было рандомизировано 296 пациентов. Полная реваскуляризация проводилась одновременно с первичным ЧКВ в 59%, многоэтапная – (медиана 1,5 дня) в 27% случаев.

Первичная конечная точка исследования включала кумулятивную частоту основных нежелательных кардиоваскулярных событий: смертность от всех причин, рецидив инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, необходимость реваскуляризации (ЧКВ или АКШ), оцениваемой через 12 месяцев. Через 1 год сердечно-сосудистые события произошли у 31 пациента в группе вмешательства на ИСКА и у 15 пациентов из группы полной реваскуляризации, 21.2% versus 10.0% (ОР 0,45; 95% ДИ 0,24-0,84;  $p = 0,009$ ).

В группе вмешательства только на ИСКА отмечалась тенденция к увеличению общей смертности, рецидивов инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, необходимости повторного ЧКВ, хотя эти различия не были статистически достоверными из-за низкой частоты событий. Смертность от всех причин составила 1,3% в группе полной реваскуляризации по сравнению с 4,1% в группе ЧКВ на ИСКА ( $p = 0,14$ ), инфаркт миокарда – 1,3% по сравнению с 2,7% ( $p = 0,39$ ) соответственно, сердечная недостаточность – 2,7% по сравнению с 6,2% ( $p = 0,14$ ) соответственно, повторная реваскуляризация – 4,7% по сравнению с 8,2% ( $p = 0,2$ ) соответственно, тяжелые кровотечения – 2.2% по сравнению с 4.3% ( $p = 0,31$ ) соответственно. Важно отметить, что между группами лечения не было раз-

личий в безопасности выполнения реваскуляризации коронарных артерий.

В общей сложности у 12 пациентов в группе ЧКВ инфаркт-зависимой артерии, и у 7 в группе полной реваскуляризации в течение первого года было выполнено еще одно ЧКВ. Статистически достоверное различие между двумя стратегиями стало очевидным уже в первые 30 дней, при этом преимущества полной реваскуляризации сохранялись при анализе подгрупп вне зависимости от выполнения анализа пациентов в соответствии с рандомизацией, или в соответствии с фактически полученным лечением.

В исследовании DANAMI 3 PRIMULTI [12] комбинированная конечная точка (летальность, нефатальный инфаркт миокарда, необходимость вмешательства на неинфарктотетственном поражении вследствие ишемии) реже отмечалась в группе пациентов с полной реваскуляризацией – у 40 (13%) из 314 пациентов, которым выполнялось многососудистое этапное ЧКВ на основании данных ангиографии или измерения фракционного резерва кровотока перед выпиской, в сравнении с 68 (22%) из 313 пациентов группы ЧКВ только на ИСКА (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38-0,83;  $p = 0,004$ ).

Таким образом, в данном исследовании снижение относительного риска комбинированной первичной точки в группе полной реваскуляризации достигало более 40% (медиана продолжительности наблюдения составила 27 месяцев).

Как исследования PRAMI и CvLPRIT [47, 17], исследование DANAMI 3 PRIMULTI [12] также показало преимущество полной реваскуляризации, однако, статистически значимой разницы в смертности от всех причин, в случаях несмертельных инфарктов миокарда между группами выявлено не было. Снижение комбинированной конечной точки при динамическом наблюдении в течение года было обусловлено, в первую очередь, снижением частоты повторного вмешательства (ЧКВ, АКШ) на неинфарктотетственном поражении вследствие ишемии при измерении фракционного резерва коронарного кровотока в группе полной реваскуляризации (ОР 0.31, 95% ДИ 0.18-0.53,  $p < 0,001$ ).

В исследовании PRAGUE-13 [20] 214 пациентов с ИМнST были рандомизированы на этапное (в сроки от 3 до 40 дней) ЧКВ неинфарктотетственных стенозов диаметром от 70% или на вмешательство только на ИСКА. Предварительные результаты в течение 38 месяцев наблюдения в среднем продемонстрировали отсутствие различий в комбинированной конечной точке между группами (летальность, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт) (ОР = 1.36, 95% ДИ 0.66-2.74). В плане ограничений данного исследования следует отметить, что степень выраженности стенозов в артериях, не связанных с инфарктом миокарда, была меньше, чем в других исследованиях, и только 6.1% стенозов классифицировались как стенозы > 95%. В целом, исследование не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы обнаружить различия в жестких конечных точках.

Целью исследования COMPARE-ACUTE [39] было изучение полной реваскуляризации под контролем фракционного резерва коронарного кровотока в сравнении со стратегией лечения только инфаркт-связанной артерии у пациентов с ИМпST и многососудистым поражением коронарных артерий, доставленных для проведения первичного ЧКВ. После успешного первичного ЧКВ 885 пациентов были рандомизированы в соотношении 1:2 на использование стратегий полной реваскуляризации под контролем ФРК (295 пациентов) или лечения только инфаркт-связанной артерии (590 пациентов). Первичной конечной точкой являлась композитная точка, которая включала смертность от всех случаев, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризации, церебро-вазкулярные осложнения за 12 месяцев.

Согласно результатам исследования, сердечно-сосудистые осложнения, соответствующие первичной конечной точке, произошли у 23 пациентов в группе полной реваскуляризации и у 121 пациента в группе реваскуляризации инфаркт-связанной артерии, что соответствует 8 и 21 событию на 100 пациентов в этих группах (ОР 0,35; 95% доверительный интервал 0,22-0,55;  $p < 0,001$ ). Летальный исход произошёл у 4 пациентов в группе полной реваскуляризации и у 10 пациентов в группе неполной реваскуляризации (1,4% против 1,7%) (ОР 0,80; 95% ДИ, 0,25-2,56), инфаркт миокарда у 7 и 28 пациентов соответственно (2,4% против 4,7%) (ОР 0,50; 95% ДИ, 0,22-1,13), реваскуляризация у 18 и 103 пациентов (6,1% против 17,5%) (ОР 0,32; 95% ДИ, 0,20-0,54), и цереброваскулярные события у 0 и 4 пациентов соответственно (0% против 0,7%).

По результатам исследования был сделан вывод о том, что у пациентов с ИМпST и многососудистым поражением коронарных артерий, перенесших первичное ЧКВ ИСКА, проведение полной реваскуляризации неинфаркт-связанных артерий под контролем фракционного резерва коронарного кровотока привело к достоверному снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе проведения последующих реваскуляризаций.

В исследовании COMPLETE [25, 30] 4041 пациентов с ИМпST и многососудистым поражением коронарных артерий (19% женщин, 81% мужчин, средний возраст 62 года) были рандомизированы для выполнения полной реваскуляризации ( $n = 2016$ ) в сравнении с реваскуляризацией только инфаркт-связанной артерии ( $n = 2025$ ). Пациенты, рандомизированные для полной реваскуляризации, подвергались этапному ЧКВ во время первой госпитализации (индексное событие) или после выписки из стационара (в течение 45 дней). Продолжительность наблюдения составила 3 года. Критерии включения: пациенты с ИМпST, подвергнутые первичному ЧКВ; многососудистое поражение неинфаркт-связанных коронарных артерий, с наличием 70% стенозов или 50-69% стенозов с фракционным резервом кровотока (FFR)  $\leq 0,8$ .

Основные результаты:

Первичный исход – сердечно-сосудистая смерть или инфаркт миокарда через 3 года произошел у 7,8% пациентов группы полной реваскуляризации по сравнению с 10,5% пациентами группы реваскуляризации только инфаркт-связанной артерии ( $p = 0,004$ ). Этот исход не зависел от выполнения ЧКВ во время (медиана 1 день) или после индексной госпитализации (медиана 23 дня) ( $p$  для взаимодействия = 0,62).

Вторичные исходы:

Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или повторная реваскуляризация: 8,9% в группе полной реваскуляризации против 16,7% в группе реваскуляризации только инфаркт-связанной артерии ( $p < 0,001$ )

«Большое» кровотечение: 2,9% в группе полной реваскуляризации против 2,2% в группе реваскуляризации только инфаркт-связанной артерии ( $p = 0,15$ )

Контраст-индуцированная нефропатия: 1,5% в группе полной реваскуляризации против 0,9% в группе реваскуляризации только инфаркт-связанной артерии ( $p = 0,11$ )

Среди пациентов с ИМпST и многососудистым поражением коронарных артерий, перенесших первичное ЧКВ, полная реваскуляризация коронарных артерий показала лучшие результаты, если она проводилась либо во время, либо после индексной госпитализации, в сравнении с реваскуляризацией только инфаркт-связанной артерии. Проведение полной реваскуляризации ассоциировалось со снижением сердечно-сосудистой смертности или инфаркта миокарда при продолжительности наблюдения 3 года, не сопровождалось увеличением случаев «больших» кровотечений или контраст-индуцированной нефропатии.

Предыдущие исследования продемонстрировали преимущество полной реваскуляризации коронарных артерий у пациентов с ОКС, в основном, за счёт уменьшения риска повторных реваскуляризаций. Исследование COMPLETE продемонстрировало, что проведение полной реваскуляризации было связано со снижением таких основных сердечно-сосудистых осложнений, как сердечно-сосудистая смерть или инфаркт миокарда.

**Вопросы безопасности и прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений при проведении полной реваскуляризации.**

Выполнение полной реваскуляризации связано с использованием большего количества контраста, более длительным сроком интервенционного вмешательства и повышенным воздействием радиации, большей площадью «раневой» поверхности сосудов при множественном стентировании. Несмотря на это, объединенный анализ данных исследований PRAMI и CvLPRIT не выявил увеличения инсультов, кровотечения или контраст-индуцированной нефропатии [11] при выполнении полной реваскуляризации. Аналогично, не было выявлено достоверных разли-

чий в случаях перипроцедурного инфаркта миокарда, инсульта, контраст-индуцированной нефропатии или кровотечения между двумя стратегиями реваскуляризации в исследовании DANAMI 3 PRIMULTI [12]. Таким образом, данные свидетельствуют о том, хотя время процедуры и применение контрастных веществ может быть увеличено при полной реваскуляризации, это не приводит к увеличению риска неблагоприятных событий.

Касаясь вопроса прогноза при выполнении полной реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ, следует отметить, что несмотря на то, что данные проведенных рандомизированных исследований (PRAMI, CvLPRIT и DANAMI3 PRIMULTI, COMPARE ACUTE) продемонстрировали снижение комбинированных конечных точек в группе полной реваскуляризации, в исследованиях DANAMI3 PRIMULTI, COMPARE ACUTE [12, 39] преимущество в основном было достигнуто за счет снижения «управляемой ишемией» реваскуляризации, то есть снижением частоты повторного инвазивного вмешательства на неинфарктотверженном сосуде вследствие ишемии, выявляемой при измерении фракционного резерва коронарного кровотока в группе полной реваскуляризации. Хотя в исследовании PRAMI [47] наряду со снижением повторных реваскуляризаций отмечалось снижение рефрактерной стенокардии и нефатальных инфарктов миокарда в группе полной реваскуляризации, в целом, ни одно из исследований не обладало статистической мощностью для выявления прогностических различий по клиническим конечным точкам – смерть или инфаркт миокарда.

Согласно данным трех метаанализов вмешательства на других коронарных артериях не привело к снижению частоты летальных исходов и инфаркта миокарда [3, 10, 31] (ни один из данных метаанализов не включал исследование Compare Acute, а в одном [3] не учитывались данные исследования DANAMI-3-PRIMULTI).

В то же время мета-анализ четырех рандомизированных исследований, которые сравнивали первичное ЧКВ только на ИСКА и полную реваскуляризацию (CvLPRIT, PRAMI, POLITI и HELP-AMI) [11; 37], включивший 1044 рандомизированных пациентов, показал значительное снижение сердечно-сосудистых событий при динамическом долгосрочном ( $\geq 1$  года) наблюдении: смертности от всех причин (ОР: 0.57, 95% ДИ = 0.36-0.92,  $p = 0,02$ ), сердечно-сосудистой смерти (ОР: 0.38, 95% ДИ = 0.20-0.73,  $p = 0,004$ ) и инфаркта миокарда (ОР: 0.41, 95% ДИ = 0.23-0.75;  $p = 0.004$ ) в группе полной реваскуляризации по сравнению с неполной. Аналогично, мета-анализы, включающие рандомизированные и нерандомизированные клинические исследования, продемонстрировали снижение в долгосрочной смертности после выполнения полной реваскуляризации, которая осуществлялась как поэтапная процедура [1, 45]. Но следует учитывать, что приведенные выше мета-анализы имеют определенные ограничения, свойственные дизайну каждого

отдельного исследования, а также гетерогенности между исследованиями в плане критериев включения и исключения, сроков проведения реваскуляризации неинфарктсвязанных стенозов, различиям комбинированных конечных точек.

В недавно проведенном исследовании Pieter C. Smits et al. (2017) [32] было рандомизировано 885 пациентов с ИМпСТ и многососудистым поражением, перенесших первичное ЧКВ в ИСКА, и далее разделенных в отношении 1:2 к прохождению полной реваскуляризации неинфаркт-ответственной коронарной артерии на основании измерения фракционного резерва коронарного кровотока (295 пациентов), или без проведения реваскуляризации неинфаркт-ответственной коронарной артерии (590 человек).

Процедура измерения фракционного резерва коронарного кровотока была проведена в обеих группах, но в последней группе как пациентам, так и их кардиологу ничего не было известно об этих результатах. Первичной конечной точкой была комбинация следующих сердечно-сосудистых осложнений: смерть от любой причины, нефатальный инфаркт миокарда, реваскуляризация миокарда, и нарушения мозгового кровообращения на протяжении 12 месяцев наблюдения. Особо отмечалось, что элективная реваскуляризация, проведенная в течение 45 дней после первичного ЧКВ не была расценена как сердечно-сосудистое событие в группе пациентов с проведением ЧКВ только на ИСКА.

Первичная конечная точка регистрировалась у 23 пациентов в группе полной реваскуляризации, и у 121 пациента из группы неполной реваскуляризации, что означает 8 и 21 событий соответственно на 100 пациентов (ОР 0.35; 95% ДИ 0,22-0.55;  $p < 0,001$ ). Смерть наступила у 4 пациентов в группе полной реваскуляризации, и у 10 пациентов из группы с проведением реваскуляризации только ИСКА – 1.4% против 1.7% соответственно (ОР 0,80; 95% ДИ 0,25-2.56); инфаркт миокарда у 7 и 28 пациентов соответственно – 2.4% против 4.7% (ОР 0.50; 95% ДИ 0,22-1.13), реваскуляризация у 18 и 103 пациентов соответственно – 6.1% против 17.5% (ОР 0.32; 95% ДИ от 0.20 до 0,54,  $p < 0,001$ ), инсульты соответственно 0 и 4 пациентов – 0% против 0,7%. Таким образом, у пациентов с ИМпСТ и многососудистым поражением, перенесших первичное ЧКВ в ИСКА, дополненное полной реваскуляризацией неинфаркт-ответственной артерии на основании измерения фракционного резерва коронарного кровотока в остром периоде инфаркта миокарда отмечалось снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в сравнении с пациентами, которым проводилось ЧКВ только ИСКА. Это сопровождалось достоверным снижением повторных реваскуляризаций [32].

Можно сделать вывод о том, что в проблеме ведения пациентов с многососудистым поражением и ИМпСТ многие вопросы остаются нерешенными: по времени инвазивного вмешательства в неинфарктотверженных артериях, а также по использованию



фракционного резерва кровотока или внутрисосудистой визуализации при осуществлении инвазивного лечения неинфарктотетивных артерий для снижения сердечно-сосудистых осложнений и улучшения клинических исходов [4,5, 32].

*Конфликт интересов не заявлен.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Bainey KR, Mehta SR, Lai T, Welsh RC. Complete vs culprit-only revascularization for patients with multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Am Heart J*. 2014. № 167. P.1-14.
- Bainey KR, Welsh RC, Toklu B, Bangalore S. Complete vs culprit-only percutaneous coronary intervention in STEMI with multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials // *Can J Cardiol*. 2016. № 32. P.1542-1551.
- Bangalore S, Toklu B, Wetterslev J. Complete versus culprit-only revascularization for ST-segment-elevation myocardial infarction and multivessel disease: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized trials // *Circ Cardiovasc Interv*. 2015. № 8 (4). P.e002142.
- Banning Amerjeet S., Gershlick Anthony H. Management of multivessel coronary disease in ST-segment elevation myocardial infarction // *Curr Cardiol Rep*. 2015. № 17. P.75.
- Bilal Iqbal M., Nadra Imad J., Ding Lillian, et al. on behalf of the British Columbia Cardiac Registry Investigators. Culprit vessel versus multivessel versus in-hospital staged intervention for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease. Stratified analyses in high-risk patient groups and anatomic subsets of nonculprit disease // *JAAC*. 2017. № 1 (10).
- Cavender M. A., Milford-Beland S., Roe M. T. et al. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry) // *Am. J. Cardiol*. 2009. № 104. P.507-513.
- Corpus R. A., House J. A., Marso S. P. et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. // *Am. Heart J*. 2004. № 148. P.493-500.
- Dambrink JE, Dedrauwere JP, van't Hof AWJ, et al. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? // *EuroIntervention*. 2010. № 5 (8). P. 968-75.
- Dziewierz A., Siudak Z., Rakowski T. et al. Impact of multivessel coronary artery disease and noninfarct-related artery revascularization on outcome of patients with ST-elevation myocardial infarction transferred for primary percutaneous coronary intervention (from the EUROTRANSFER Registry) // *Am. J. Cardiol*. 2010. № 106 (34). P. 2-7.
- Elgendy IY, Mahmoud AN, Kumbhani DJ, Bhatt DL, Bavry AA. Complete or culprit-only revascularization for patients with multivessel coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention: a pairwise and network meta-analysis of randomized trials // *JACC Cardiovasc Interv*. 2017. № 10 (4). P. 315-324.
- El-Hayek GE, Gershlick AH, Hong MK, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials comparing multivessel versus culprit-only revascularization for patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol*. 2015. № 115 (11). P.1481-1486.
- Engstrom T., Kelbøek H., Helqvist S. et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI 3-PRIMUMULTI): an open-label, randomised controlled trial // *Lancet*. 2015. № 386. P. 665-71.
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). // *European Heart Journal*. 2014.
- 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Authors/Task Force Members: Franz-Josef Neumann (ESC Chairperson), (Germany), Miguel Sousa-Uva (EACTS Chairperson) (Portugal), Anders Ahlsson (Sweden) et al. // *European Heart Journal*. 2019. № 40 (2). P.87-165.
- ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial // *Eur. Heart J*. 2010. № 31. P.1701-1707.
- 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Authors/Task Force Members: Borja Ibanez (Chairperson) (Spain), Stefan James (Chairperson) (Sweden), Stefan Agewall (Norway) et al. // *European Heart Journal*. 2017.
- Gershlick A. H., Khan J. N., Kelly D. J. et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel Disease: the CvLPRIT trial // *JACC*. 2015. № 65. P.963-972.
- Ghani A, Dambrink JH, van 't Hof AW, et al. Treatment of non-culprit lesions detected during primary PCI: long-term follow-up of a randomised clinical trial // *Neth Heart J*. 2012. № 20 (9). P.347-53.
- Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease // *J Am Coll Cardiol. Interv*. 2010. № 3. P.22-31.
- Hlinomaz O. Multivessel coronary disease diagnosed at the time of primary PCI for STEMI: complete revascularization versus conservative strategy. PRAGUE 13 trial. Available at: <http://sbhci.org.br/wp-content/uploads/2015/05/PRAGUE-13-Trial.pdf> (accessed 10 September 2015).
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction // *JAMA*. 2006. № 295. P.2511-2515.
- Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock // *N Engl J Med*. 1999. № 341. P.625-634.
- Hong YJ, Jeong MH, Choi YH, et al. Comparison of coronary plaque components between Non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and target lesions in patients with stable angina: virtual histology-intravascular ultrasound analysis // *Korean Circ J*. 2013. № 43 (9). P.607-614.
- Kato K, Yonetsu T, Kim S, et al. Nonculprit plaques in patients with acute coronary syndromes have more vulnerable features

- compared with those with Non-acute coronary syndromes: a 3-vessel optical coherence tomography study // *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012. № 5. P.433-440.
25. Køber L, Engstrøm T. A More COMPLETE Picture of Revascularization in STEMI // *N Engl J Med*. 2019. № 381. P. 1472-1474.
  26. Levine G. N., Bates E. R., Blankenship J. C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // *JACC*. 2011. № 58. P. 44-122.
  27. Levine G. N., O'Gara P.T., Bates E. R. et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction // *JACC*. 2015. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.005.
  28. Madder RD, Goldstein JA, Madden SP, et al. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid core plaques at culprit sites in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction // *JACC Cardiovasc Interv*. 2013. № 6 (8). P.838-846.
  29. Madder RD, Husaini M, Davis AT, et al. Detection by near-infrared spectroscopy of large lipid cores at culprit sites in patients with non-st-segment elevation myocardial infarction and unstable angina // *Catheter Cardiovasc Interv*. 2014. doi:10.1002/ccd.25754.
  30. Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al., on behalf of the COMPLETE Trial Steering Committee and Investigators. Complete Revascularization With Multivessel PCI for Myocardial Infarction // *N Engl J Med*. 2019. № 381. P.1411-1421.
  31. Moreno R, Mehta SR. Nonculprit vessel intervention: let's COMPLETE the evidence. // *Rev Esp Cardiol (English Ed)*. 2017. № 70. P.418-420.
  32. Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction // *N Engl J Med*. 2017. № 376. P.1234-1244.
  33. Ntalianis A, Sels JW, Davidavicius G, et al. Fractional flow reserve for the assessment of non-culprit coronary artery stenoses in patients with acute myocardial infarction // *JACC Cardiovasc Interv*. 2010. № 3. P.1274-1281.
  34. Ochala A, Smolka GA, Wojakowski W, et al. The function of the left ventricle after complete multivessel one-stage percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction // *J Invasive Cardiol*. 2004. № 16. P.699-702.
  35. O'Gara P.T., Kushner F. G., Ascheim D. D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *JACC*. 2013. № 61. P. e78-140.
  36. Park D. – W., Clare R. M., Schulte P. J. et al. Extent, location, and clinical significance of non-infarct-related coronary artery disease among patients with ST-elevation myocardial infarction // *JAMA*. 2014. № 312. P. 2019-2027.
  37. Politi L, Sgura F, Rossi R, et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up // *Heart*. 2010. № 96. P.662-667.
  38. Reventovich A, Barghash MH, Hochman JS. Management of refractory cardiogenic shock // *Nat Rev Cardiol*. 2016. № 13. P.481-492.
  39. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction // *N Engl J Med*. 2017. № 376. P.1234-1244.
  40. Smits PC, Vlachojannis GJ, Lunde K et al. TCT-328 FFR-guided complete revascularization during primary PCI: preliminary data from the COMPARE ACUTE trial // *J Am Coll Cardiol*. 2014. № 64 (11\_S).
  41. Sorajja P., Gersh B. J., Cox D. A. et al. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction // *Eur. Heart J*. 2007. № 28. P.1709-1716.
  42. Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J* 2012. № 33. P.2569-2619.
  43. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural history study of coronary atherosclerosis // *N Engl J Med*. 2011. № 364 (3). P.226-235.
  44. Thiele H., Akin I., Sandri M., Fuernau G., et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock // *N Engl J Med*. October 30, 2017.
  45. Vlaar PJ, Mahmoud KD, Holmes DR, et al. Culprit vessel only versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for multivessel disease in patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: a pairwise and network meta-analysis // *J Am Coll Cardiol*. 2011. № 58. P.692-703.
  46. Waha S, Jobs A, Eitel I, et al. Multivessel versus culprit lesion only percutaneous coronary intervention in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis // *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017 July 1 (Epub ahead of print).
  47. Wald D. S., Morris J. K., Wald N. J. et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction // *N. Engl. J. Med*. 2013. № 369. P.1115-1123.
  48. Webb JG, Lowe AM, Sanborn TA, et al. Percutaneous coronary intervention for cardiogenic shock in the SHOCK trial // *J Am Coll Cardiol*. 2003. № 42. P.1380-1387.

---

#### Контактная информация

Сафиуллина Земфира Мидхатовна, тел.: +7-922-472-77-30, e-mail: safiullina@tokb.ru.

#### Сведения об авторах

Сафиуллина Земфира Мидхатовна, д. м. н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шалаев Сергей Васильевич, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д. м. н., руководитель Центра сердца и сосудов ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1»; заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Ефанов Алексей Юрьевич, д. м. н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; зам. директора по медицинской части ГАУЗ ТО «НПМЦ», г. Тюмень.

Сидоренко К. А., Судницына А. С., Суплотова Л. А., Романова Н. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», г. Тюмень

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ КАК ИНСТРУМЕНТ СНИЖЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ

*С появлением современных технологий для оценки гликемии, возросшими знаниями об ограничениях гликированного гемоглобина и самоконтроля уровня гликемии как методов оценки гликемического контроля, появилась необходимость включить новые методы оценки динамики гликемических экскурсий с целью достижения целевых показателей углеводного обмена и уменьшения осложнений сахарного диабета. В данном литературном обзоре рассмотрены основные методы оценки качества гликемического контроля, их преимущества, недостатки и возможности применения в клинической практике с целью снижения вариабельности гликемии.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, оценка гликемического контроля, вариабельность гликемии.

**Актуальность.** Регулярное и точное измерение уровня глюкозы крови является неотъемлемой частью качественного гликемического контроля. Гликированный гемоглобин (HbA1c) наряду с самоконтролем уровня гликемии (СКГ) являются «золотым стандартом» в оценке достижения целевых значений углеводного обмена. Однако, с появлением новых технологий для оценки гликемии, недавних доказательств, связывающих гипогликемию с неблагоприятными исходами, и возросшими знаниями об ограничениях HbA1c и СКГ, появилась необходимость включить новые методы оценки динамики гликемических экскурсий с целью достижения оптимального гликемического контроля и уменьшения осложнений сахарного диабета.

В современной диабетологии большое внимание уделяется понятию вариабельность гликемии (ВГ). ВГ представляет собой колебания уровня глюкозы крови в течение дня и различия в уровне глюкозы в крови в одно и то же время в разные дни [39]. На сегодняшний день гликемическая изменчивость является одним из основных критериев оценки качества контроля углеводного обмена [35]. Оптимальным гликемическим контролем считается снижение среднего уровня гликемии и постпрандиальной гипергликемии с одновременным уменьшением количества гипогликемий [11]. Доказано, что феномен вариабельности вносит значимый вклад в формирование осложнений у пациентов с сахарным диабетом. Колебания уровня гликемии вызывают эндотелиальную дисфункцию, увеличивают количество свободных радикалов, запускают процессы окислительного стресса и в дальнейшем приводят к возникновению и прогрессированию ретинопатии, нефропатии, кардио- и цереброваскулярных событий [14, 20, 21, 24, 26, 27, 29, 47]. Описана прямая связь между колебаниями уровня гликемии и возникновением серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (МАСЕ) [14]. Гликемическая изменчивость может играть роль в возникновении тяжелой гипогликемии, что рассматривается как

самостоятельный фактор прогрессирования поздних осложнений СД [24, 26]. Было доказано, что ВГ, в частности возникновение эпизодов гипогликемий, увеличивает прогрессирование деменции, падений, госпитализаций в отделения неотложной помощи [29]. Плохой гликемический контроль способствует увеличению продолжительности стационарного лечения, а также увеличивает риски возникновения инфекций. ВГ приводит к использованию большего количества ресурсов, усилению работы медицинского персонала, направленной на стабилизацию углеводного обмена, и в целом увеличивает затраты на лечение [44]. Колебания уровня гликемии связаны с развитием у пациентов тревожности, депрессии, а также общим снижением качества жизни [38]. Стоит отметить, что ВГ напрямую коррелирует с возрастом. У пожилых пациентов наблюдается больший размах гликемических экскурсий [18, 29]. Таким образом, контроль и коррекция ВГ рассматриваются как новая цель в лечении пациентов с СД [32].

В данном литературном обзоре рассмотрены основные методы оценки качества гликемического контроля, их преимущества, недостатки и возможности применения в клинической практике с целью снижения ВГ.

В настоящее время с целью оценки качества гликемического контроля используются лабораторные – динамика HbA1c, оценка гликированных протеинов сыворотки, 1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ) и инструментальные методы, такие как СКГ и непрерывное мониторирование гликемии (НМГ).

**Динамика HbA1c.** HbA1c отражает средний уровень глюкозы в плазме за предыдущие 8-12 недель. Его измерение может быть выполнено в любое время дня и не требует какой-либо специальной подготовки. Эти свойства сделали его предпочтительным тестом для оценки гликемического контроля у людей с СД [43]. Однако, данный показатель имеет и недостатки, ограничивающие его использование: высокая стоимость определения, неполная корреляция со средним

Sidorenko K. A., Sudnitsyna A. S., Suplotova L. A., Romanova N. V.

## METHODS OF ASSESSING THE GLYCEMIC CONTROL QUALITY AS A TOOL TO REDUCE A GLYCEMIC VARIABILITY

*On appearing of modern technologies of assessing glycemia, increased knowledge of the glycated hemoglobin limitations and self-monitoring of glycemia as the methods of assessing glycemic control, new methods of assessing the dynamics of glycemic excursions are need to achieve targets carbohydrate metabolism and reduce the complications of diabetes. The main methods of assessing the glycemic control quality, their advantages and disadvantages as well as their possible applications in clinical practice are reviewed.*

**Keywords:** diabetes, glycemic control, glycemia variability.

уровнем глюкозы, а также ложные значения у пациентов с анемиями, гемоглобинопатиями, дефицитом железа, беременностью [9, 40]. Кроме того, уровень HbA1c не отражает ВГ, которая является существенным фактором риска развития и прогрессирования диабетических осложнений [2]. Доказано, что HbA1c является плохим предиктором риска гипогликемий у пациентов с СД 1 типа [10].

В целом, данный показатель может использоваться для диагностики и оценки качества гликемического контроля у пациентов с СД 2 типа, находящихся на пероральных сахароснижающих препаратах, однако, значение этого показателя для выбора сахароснижающего лечения у больных СД, получающих инсулинотерапию или имеющих высокую ВГ, существенно ограничено [6].

С целью оценки среднесрочных изменений гликемии используются промежуточные продукты неферментативногликирования белков сыворотки крови, такие как фруктозамин и гликированный альбумин.

**Гликированные протеины сыворотки крови (фруктозамин, гликированный альбумин).** Фруктозамин – гликированный протеин сыворотки, который образуется, когда глюкоза ковалентно связывается с сывороточными белками. Период полувыведения сывороточных белков меньше, чем срок жизни эритроцитов. Поэтому в отличие от HbA1c уровень фруктозамина отражает степень постоянного или транзиторного повышения уровня глюкозы за 1-3 недели, предшествующие исследованию [1]. Аналогично фруктозамину образуется гликированный альбумин (результат гликирования сывороточного альбумина) [37].

Повышенный уровень гликированных белков сопровождается увеличением активности свободных радикалов, что способствует биомолекулярному повреждению сосудов при диабете [30] и, как следствие, развитию сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у пациентов с СД [28].

Исследование данных биомаркеров с целью оценки качества гликемического контроля имеет ряд преимуществ. Их можно рассматривать как привлекательную альтернативу, особенно у пациентов, у которых измерение HbA1c может быть ошибочным или ненадежным – пациенты с быстрыми изменениями гомеостаза глюкозы, значительными гликемическими экскурсиями, гемоглобинопатиями и почечной

недостаточностью. Дополнительные преимущества представлены меньшими расходами реагентов и возможностью автоматизировать анализ гликированного альбумина на многих традиционных лабораторных приборах [15].

Однако, конечные продукты гликирования могут повышаться и при других состояниях, таких как окислительный стресс, почечная недостаточность и старение. Замечено, что уровень гликированных белков выше не только при СД, но и при болезни Альцгеймера, нефропатии, атеросклерозе [33].

В настоящее время в качестве маркера краткосрочных гликемических экскурсий, которые невозможно обнаружить при определении гликированных белков, используется 1,5-ангидроглюцитол (1,5-АГ).

**1,5-ангидроглюцитол.** 1,5-АГ или 1-дезоксиглюкоза является моносахаридом, происходящим преимущественно из пищевых источников и альтернативным биомаркером гипергликемии. В нормальном состоянии 1,5-АГ обычно присутствует в крови в высоких, но постоянных концентрациях. Он свободно фильтруется клубочками и реабсорбируется в почечных канальцах. В условиях гипергликемии (в частности, когда уровень глюкозы в крови превышает почечный порог; 8,8-10,0 ммоль/л), большое количество глюкозы блокирует реабсорбцию 1,5-АГ в почечных канальцах, вызывая падение концентрации 1,5-АГ в сыворотке. Следовательно, низкий уровень сывороточного 1,5-АГ может служить маркером кратковременной гипергликемии. Концентрация данного маркера, соответствующая гипергликемическому эпизоду, может сохраняться в течение 1-2 недель [17].

Было доказано, что фруктозамин, гликированный альбумин и 1,5-АГ коррелируют с последующим развитием диабета независимо от исходного уровня HbA1c и глюкозы натощак. Эти альтернативные биомаркеры могут быть полезны при выявлении лиц с риском развития диабета, а также для контроля гипергликемии у людей с диабетом [37].

Дополнительно к лабораторным методам используются инструментальные, из которых широкое применение получили самоконтроль уровня гликемии (СКГ) и непрерывное мониторирование гликемии (НМГ).

**Самоконтроль уровня гликемии.** Наиболее доступным методом гликемического контроля является самоконтроль уровня гликемии с использованием



индивидуального глюкометра, который должен соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности [5]. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) – первое широкомасштабное продолжительное рандомизированное исследование, показавшее преимущества частого СКГ в сочетании с коррекцией доз инсулина в режиме многократных инъекций для достижения индивидуальных гликемических целей у пациентов с СД 1 типа по сравнению с традиционной инсулинотерапией и измерением глюкозы 1 раз в день [6, 41]. В исследовании ROSSO (Retrospective Study Self Monitoring of Blood Glucose and Outcome in people with Type 2 Diabetes) ретроспективно оценивали взаимосвязь СКГ в крови со смертностью и риском развития диабетических осложнений (острый инфаркт миокарда, инсульт, ампутации, слепота, необходимость гемодиализа); анализу были подвергнуты данные 3268 пациентов за период 6,5 лет. В группе СКГ риск развития осложнений и смерти от СД 2-го типа снизился на 32% и 51% соответственно. Исследование подтвердило большую продолжительность жизни у пациентов, проводящих СКГ [3, 31]. Мониторинг гликемии в домашних условиях имеет ряд преимуществ перед определением HbA1c. При соблюдении регулярности, самоконтроль позволяет оценить результаты препрандиальной и постпрандиальной гликемии в отдельности, выявить вариабельность и ее закономерности в течение определенного периода времени. Это могут быть тенденции как к гипо-, так и к гипергликемии [8].

#### Непрерывное мониторирование гликемии.

Появление НМГ является значительным шагом вперед в области анализа и коррекции гликемического статуса пациентов с СД [34, 45, 46]. Доступные в настоящее время системы НМГ могут быть разделены на три категории:

- 1) постоянное НМГ в «слепом» режиме или т. н. профессиональное НМГ позволяет оценить уровень глюкозы за короткий промежуток времени (от нескольких дней до 2 недель) ретроспективно;
- 2) постоянное НМГ в реальном времени отражает текущий уровень глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за предыдущее время (в том числе вариабельность);
- 3) периодически сканируемое/просматриваемое НМГ или флеш-мониторирование глюкозы (ФМГ) не отображает данные об уровне глюкозы автоматически, а только при приближении на короткое расстояние сканера (ридера) к датчику (сенсору) [38].

Непрерывный длительный мониторинг гликемии обеспечивает наиболее полную информацию о направлении, величине, продолжительности, частоте изменений содержания глюкозы в интерстициальной жидкости в течение суток, позволяет определить продолжительность нормо-, гипо- и гипергликемии, а также амплитуды колебаний гликемии, что помо-

гает провести комплексную оценку гликемического контроля [7].

Несомненным преимуществом является возможность распознавания асимптомной ночной гипогликемии и постпрандиальной гипергликемии, которые достаточно сложно обнаружить при использовании СКГ [16, 19, 36]. У пациентов, использующих НМГ, значительно снижается количество эпизодов гипогликемий [12, 42], что в целом снижает ВГ. Используя данную методику, можно получить информацию об особенностях течения диабета и необходимости коррекции углеводного обмена [26]. Интерпретация данных, полученных при помощи мониторинга, проводится в соответствии с Международным консенсусом по использованию НМГ от 2019 года [40]. Данный метод имеет ряд ограничений в использовании: высокая стоимость, надежность измерений (особенно в системах более раннего поколения), отсутствие стандартизированного формата для отображения и интерпретации результатов с целью принятия терапевтических решений по данным НМГ [22].

В целом, НМГ имеет высокую клиническую ценность: снижает риски гипо- и гипергликемий, уменьшает ВГ и значительно улучшает качество жизни пациентов и снижает общие затраты здравоохранения на лечение СД [13, 23].

**Заключение.** Качественный гликемический контроль является основой для успешного управления СД и снижения ВГ. HbA1c на сегодняшний день остается «золотым стандартом» в диагностике СД и динамическом наблюдении за пациентами в отношении риска развития осложнений [25]. В современных условиях в руках клиницистов имеется большой арсенал лабораторных и инструментальных методов для проведения качественной оценки углеводного обмена с целью дальнейшей коррекции терапии. Использование того или иного метода в клинической практике должно проводиться с учетом его преимуществ, недостатков, возможности применения и конкретно решаемой терапевтической задачи. Таким образом, для успешной коррекции углеводного обмена и снижения ВГ необходим комплексный подход к оценке качества гликемического контроля у пациентов с СД.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Безденежных Н. А., Сумин А. Н., Безденежных А. В., Осокина А. В. и др. Маркер углеводного обмена фруктозамин и его связь с госпитальными осложнениями коронарного шунтирования // Креативная кардиология. 2017. Вып. 11 (1). С. 31-44.
2. Бирюкова Е. В. Роль гликированного гемоглобина в диагностике и улучшении прогноза сахарного диабета // Медицинский совет. 2017. № 3. С. 48-53.
3. Бирюкова Е. В., Шинкин М. В., Ганекова Е. С. Приоритеты самоконтроля гликемии в лечении сахарного диабета // Сахарный диабет. 2019. Вып. 10. № 1. С. 36-41.

4. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у взрослых» (утв. Минздравом России). 2019.
5. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» (утв. Минздравом России). 2019.
6. Мишра О. А., Невольникова А. О., Тертычная Е. А. Оценка качества гликемического контроля и управление сахарным диабетом: история, основные методы и клинические аспекты эффективного использования в реальной практике // *Эндокринология: новости, мнения, обсуждения*. 2019. Т. 8, № 4. С. 27-35.
7. Мохорт Т. В., Махлина Е. С., Машкова М. А. Возможности использования системы длительного мониторинга глюкозы при сахарном диабете 1-го типа // *Практикующему эндокринологу*. 2012. № 1 (41). С. 43-48.
8. Петунина Н. А., Гончарова Е. В., Терехова А. Л. Управление сахарным диабетом. Новая эпоха самоконтроля: выявление тенденций и закономерностей гликемии // *Сахарный диабет*. 2017. Вып. 20 (6). С. 441-448.
9. Филиппов Ю. И. Непрерывное мониторирование концентрации глюкозы крови в практике эндокринолога // *Ожирение и метаболизм*. 2012. № 4. С. 15-22.
10. Черникова Н. А. Амбулаторный профиль глюкозы и новая сенсорная технология – своевременная помощь в управлении диабетом // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2015. № 4. С. 20-25.
11. Boris Kovatchev and Claudio Cobelli. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39.
12. Cornelis A. J. van Beers, J. Hans De Vries, Susanne J. Kleijer, Mark M. Smits et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (in control): a randomised, open-label, crossover trial. Published online September 15, 2016.
13. David Rodbard. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes // *Diabetes technology & therapeutics*. 2017. Vol. 19. P. 25-37.
14. Edouard Gerbaud, Romain Darier, Michel Montaudon, Marie-Christine Beauvieux et al. Glycemic Variability Is a Powerful Independent Predictive Factor of Midterm Major Adverse Cardiac Events in Patients With Diabetes With Acute Coronary Syndrome // *Diabetes Care*. 2019. P.1-8.
15. Elisa Danese, Martina Montagnana, Antonio Nouvenne, Giuseppe Lipp. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes // *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2015. P. 1-8.
16. Elizabeth Boland, Teresa Monsod, Maria Delucia, Cynthia A. Brandt et al. Limitations of Conventional Methods of Self-Monitoring of Blood Glucose // *Diabetes Care*. 2001. Vol. 24, № 11.
17. Elizabeth Selvin, Andrea Rawlings, Pamela Lutsey, Nisa Maruthur et al. Association of 1,5-Anhydroglucitol With Cardiovascular Disease and Mortality // *Diabetes*. 2016. Vol. 65. P. 201-208.
18. Francisco Gude, Pablo Díaz-Vidal, Cintia Rúa-Pérez, Manuela Alonso-Sampedro et al. Glycemic Variability and Its Association With Demographics and Lifestyles in a General Adult Population // *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2016. P. 1-11.
19. H. Peter Chase, Laura M. Kim, Susie L. Owen, Todd A. Mac Kenzie et al. Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in Children With Type 1 Diabetes // *Pediatrics*. 2001. Vol. 107, № 2.
20. Jan Škrha, Jan Šoupal, Jan Škrha Jr, Martin Prázný. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications // *Rev EndocrMetabDisord*. Published online: 15 March 2016.
21. John M. Lachin, Ionut Bebu, Richard M Bergenstal, Rodica Pop-Busui et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial // *Diabetes Care*. 2017. P. 1-7.
22. John R. Petrie, Anne L. Peters, Richard M. Bergenstal, Reinhard W. Holl et al. Improving the Clinical Value and Utility of CGM Systems: Issues and Recommendations // *Diabetes Care*. 2017. № 40. P. 777-783.
23. Joseph A. Sierra, Mona Shah, Max S. Gill, Zachery Flores et al. Clinical and economic benefits of professional CGM among people with type 2 diabetes in the United States: analysis of claims and lab data // *Journal of Medical Economics*. 2018. Vol. 21, № 3. P. 225-230.
24. Kenneth Yu Hsiang Lin, Kai-Ju Huang, Chun-Pai Yang. Glycemic Variability: Clinical and Prognostic Significance // *Diabetes Research Openventio Journal*. 2015. Vol. 1 (2). P. 48-53.
25. Lorena Alarcon-Casas Wright and Irl B. Hirsch. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters // *Diabetes technology & therapeutics*. 2017. Vol. 19. P. 16-26.
26. Louis Monnier, Claude Colette, Anne Wojtuszczyzn, Sylvie Dejage et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes // *Diabetes Care*. 2016. P. 1-7.
27. Louis Monnier, Emilie Mas, Christine Ginet, Françoise Michel et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes // *JAMA*. 2006. Vol 295. № 14. P. 1681-1687.
28. Massimo Chello, Cristiano Spadaccio, Mario Lusini, Elvio Covino. Advanced glycation end products in diabetic patients with optimized glycaemic control and their effects on endothelial reactivity: possible implications in venous graft failure // *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2009. Vol. 25. P. 420-426.
29. Medha N. Munshi, Alissa R. Segal, Emmy Suhl, Elizabeth Staum et al. Frequent hypoglycemia among elderly with poor glycemic control // *Arch Intern Med*. 2011. P. 362-364.
30. Myat Thu Thu Win. Importance of Advanced Glycation End Products (AGE) in Human Disease and Diagnosis. *Advances in Bioengineering & Biomedical Science Research*. 2018. Vol. 1 (1). P. 1-4.
31. Neisser K, Weber C, Wenzel H, Schneider B. Costs of self-measurement of blood glucose (SMBG) regarding morbidity and mortality in type 2 diabetes in a reality of care setting (The ROSSO study № 6) // *The European Association for the Study of Diabetes*. 2006. Vol. 42. P. 141.
32. Oscar M Muñoz, Ana María Gómez, Maira García Jaramillo, Fabián Mauricio León Vargas et al. The different methods of assessing glycemic variability, quality of glycemic control and glycemic risk cannot be interpreted as equivalent in clinical practice // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
33. Peter Celec, Stella Burská, Katarína Šebeková, Marta Kalousová et al. Advanced Glycation End Products and Acute Myocardial Infarction // *Medical Principles and Practice*. 2010. Vol. 19. P. 244-246.
34. Robert Vigersky, Maneesh Shrivastav. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research // *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2016. P. 1-8.
35. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments // *Diabetes technology & therapeutics*. 2018. Vol. 20. P. 5-13.
36. Sara Bachmann, Melanie Hess, Eva Martin-Diener, Kris Denhaerynck et al. Nocturnal Hypoglycemia and Physical Activity in Children With Diabetes: New Insights by Continuous Glucose Monitoring and Accelerometry // *Diabetes Care*. 2016. Vol. 39.

37. Stephen P. Juraschek, Michael W. Steffes, Edgar R. Miller, Elizabeth Selvin. Alternative Markers of Hyperglycemia and Risk of Diabetes // *Diabetes Care*. 2012. Vol.35. P. 2265-2270.
38. Sue Penckofer, Laretta Quinn, Mary Byrn, Carol Ferrans et al. Does Glycemic Variability Impact Mood and Quality of Life? // *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012. Vol. 14, № 4. P. 303-309.
39. Sujit R. Jangam, Gary Hayter, Timothy C. Dunn. Individuals with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Trade Increased Hyperglycemia for Decreased Hypoglycemia When Glycemic Variability is not Improved // *Diabetes Ther*. 2017.
40. Tadej Battelino, Thomas Danne, Richard M. Bergenstal. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range // *Diabetes Care*. 2019. P. 1-11.
41. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *N Engl J Med*. 1993. 329. P. 977-86.
42. Tonya Riddlesworth, David Price, Nathan Cohen, Roy W. Beck. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections // *Diabetes Ther*. 2017. P. 947-950.
43. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus Abbreviated Report of a WHO Consultation. P. 6.
44. Vikash Dadlani, Shrikant U. Tamhane, Aidong Sun, Anu Sharma et al. High Glucose Variability in Hospitalized Patients with Type 1 Diabetes Mellitus // *Diabetes technology & therapeutics*. 2017. Vol. 19, № 10. P. 572-579.
45. Viswanathan Mohan, Sunil Jain, Jothydev Kesavadev, Manoj Chawla et al. Use of Retrospective Continuous Glucose Monitoring for Optimizing Management of Type2 Diabetes in India // *Journal of The Association of Physicians of India*. 2016. Vol. 64. P. 16-21.
46. Yin-Chun Chen, Yu-Yao Huang, Hung-Yuan Li, Shih-Wei Liu et al. Professional Continuous Glucose Monitoring for the Identification of Type 1 Diabetes Mellitus Among Subjects With Insulin Therapy // *Medicine*. 2015. Vol. 94, № 3. P. 1-5.
47. Yoshifumi Saisho. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? // *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. Vol. 15.

---

**Контактная информация**

Сидоренко Ксения Андреевна, тел.: +7-902-818-56-60,  
e-mail: ksu-sidorenko@mail.ru.

**Сведения об авторах**

Сидоренко Ксения Андреевна, клинический ординатор кафедры терапии ИНПР с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Судницына Анна Сергеевна, очный аспирант кафедры терапии ИНПР с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Суплотова Людмила Александровна, профессор, д. м. н., заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии ИНПР с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Романова Наталья Валерьяновна, к. м. н., заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Хидирова Л. Д., Василенко А. А., Дульченко В. С., Магомедова А. Х.

ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск

## ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

*Определение дисфункции эндотелия позволяет выявить ранние признаки формирующейся артериальной гипертензии у молодых людей, степень тяжести и критерии прогрессирования заболевания, что дает возможность выявлять группу высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и оценить прогноз для конкретного больного. У лиц молодого возраста дисфункция эндотелия может быть обратимой под влиянием различных медикаментозных и немедикаментозных воздействий, что особенно подчёркивает актуальность раннего выявления и лечения эндотелиальной дисфункции для своевременной её коррекции. Эндотелиальная дисфункция является важным фактором, способствующим возникновению сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. В связи с этим ведутся активные исследования по поиску путей улучшения качества лечения эндотелиальной функции и, следовательно, снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний, но необходимо также активно заниматься профилактическими мероприятиями по предупреждению и решению этой проблемы.*

**Ключевые слова:** эндотелий, дисфункция, факторы риска, молодой возраст.

**Актуальность.** По данным Всемирной Организации Здравоохранения сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти и инвалидности во всем мире, ежегодно унося миллионы человеческих жизней. В значительной степени сердечно-сосудистая смертность обусловлена ИБС [36]. В настоящее время отмечается рост числа пациентов с ССЗ, преимущественно за счет лиц молодого возраста. В патогенезе ССЗ у молодых ведущая роль отводится не атеросклеротическим изменениям, а преимущественно нарушению вазорегуляции, приводящей к повышенному тону и спазму коронарных артерий, периферических сосудов с подъемом артериального давления, а также нарушению баланса между свертывающей и противосвертывающей систем крови с последующими тромбоэмболическими осложнениями [1]. В отечественной и зарубежной литературе последних лет активно обсуждается самостоятельная роль сосудистого эндотелия в развитии многих хронических заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, ХСН, варикозная болезнь, сахарный диабет, цереброваскулярные патологии, воспалительные заболевания кишечника, ХОБЛ, ХБП и т. д. Доказано, что эндотелиальная дисфункция тесно связана с гиперхолестеринемией, высоким уровнем артериального давления, сахарным диабетом, ожирением, курением, низкой физической активностью, которые, в соответствии с настоящими клиническими рекомендациями, являются модифицируемыми факторами риска ССЗ.

Начало большинства ССЗ лежит в молодом возрасте, следовательно, устранение модифицируемых факторов риска ССЗ и проведение эффективной превентивной профилактики ССЗ у молодых людей может предотвратить развитие патологии сердечно-сосудистой системы в более старших возрастных группах.

**Роль эндотелия.** В течение многих лет после открытия эндотелий считался инертным, полупроницаемым барьером между циркулирующей кровью и интерстициальным пространством [15]. Однако обширные

исследования последних лет показали гораздо более сложную роль эндотелия. По современным представлениям эндотелий является высокоселективным барьером и метаболически активным органом, играющим решающую роль в поддержании тонкого баланса между вазодилатацией и вазоконстрикцией. Описывается не менее двух десятков биологически активных веществ, обеспечивающих выполнение основных функций эндотелия: вазомоторной, гемостатической, адгезионной и ангиогенной.

Контроль сосудистого тонуса осуществляется путем высвобождения ряда вазодилаторов и вазоконстрикторов. К вазодилаторам эндотелиального происхождения относят оксид азота (NO), простагландин (PGI<sub>2</sub>), брадикинин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), натрийуретические пептиды (BNP, C-type NP), аденомедуллин [2].

Среди эндотелиальных вазодилаторов NO считается самым мощным эндогенным сосудорасширяющим фактором в организме [25]. Оксид азота образуется из L-аргинина под действием NO-синтазы различного происхождения: нейрональной (nNOS), индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS). NO, образованный в эндотелии, диффундирует в гладкомышечные клетки сосудистой стенки, где активирует растворимую гуанилатциклазу. Растворимая гуанилатциклаза (sGS) превращает гуанозинтрифосфат в цГМФ, которая, в свою очередь, активирует протеинкиназу G, что приводит к снижению уровня цитозольного кальция, расслаблению гладкой мускулатуры сосуда и вазодилатации. Кроме того, NO также поддерживает гомеостаз сосудистой стенки путем ингибирования агрегации тромбоцитов, воспаления, окислительного стресса, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и адгезии лейкоцитов [32].

Простагландин образуется в эндотелии из простагландина H<sub>2</sub> под действием простагландинсинтазы в ответ на медиаторы воспаления, такие как интерлейкин (IL)-1, тромбоцитарные и эпидермальные



Khidirova L. D., Vasilenko A. A., Dulchenko V. S., Magomedova A. H.

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AT A YOUNG AGE

*Determination of endothelial dysfunction allows to identify early signs of emerging hypertension in young people, the severity and criteria of disease progression, which makes it possible to identify a high-risk group of cardiovascular diseases and assess the prognosis for a particular patient. In young people, endothelial dysfunction can be reversible under the influence of various drug and non-drug effects, which especially emphasizes the relevance of early detection and treatment of endothelial dysfunction for its timely correction. Endothelial dysfunction is an important factor contributing to the occurrence of cardiovascular diseases and their complications. In this regard, active research is underway to find ways to improve the quality of treatment of endothelial function and, therefore, reduce the risk of cardiovascular disease, but it is also necessary to actively engage in preventive measures to prevent and solve this problem.*

**Keywords:** endothelium, dysfunction, risk factors, young age.

факторы роста. Подобно NO, он ингибирует активацию тромбоцитов и действует как мощный вазодилататор, а также оказывает антипролиферативное, антитромботическое, противовоспалительное и антимиогенное действие на сосудистые клетки [9].

Вазоконстрикция осуществляется посредством эндотелина-1 (ET-1), ангиотензина II, тромбоксана A2 и простагландина H2 [2].

Эндотелин-1 является фактором эндотелиального происхождения, который обладает мощным сосудосуживающим эффектом и играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе. Существует два основных типа рецепторов ET-1: ET<sub>A</sub> и ET<sub>B</sub>. Посредством связывания эндотелина-1 с ET<sub>A</sub>-рецептором на гладкомышечных клетках сосуда активируются кальцевые каналы L-типа, увеличивается концентрация внутриклеточного кальция и сосуд сужается. Когда ET-1 связывается с эндотелиальными рецепторами ET<sub>B</sub>, стимулируется образование NO, и, в отсутствие стимуляции ET<sub>A</sub>-рецептора гладкой мускулатуры, NO вызывает вазодилатацию. Конечный эффект эндотелина-1 определяется его концентрацией. В высоких концентрациях ET-1 связывается преимущественно с ET<sub>A</sub>-рецепторами, в низких – с рецепторами типа ET<sub>B</sub>. Синтез ET-1 стимулируется АТ-II, АФК, тромбином и цитокинами. Ингибируют высвобождение ET-1 такие факторы, как и простаглицлин, предсердный натрийуретический пептид и NO [13].

Ангиотензин II является не только вазоконстриктором, но и стимулирует гиперплазию, гипертрофию и воспаление гладкомышечных клеток сосуда. Ангиотензин II также может активировать НАДФН-оксидазу, повышая генерацию АФК, которые, в свою очередь, вызывают ремоделирование сосудов за счет отложения коллагена, модуляции высвобождения цитокинов и провоспалительных факторов транскрипции [33].

Кроме того, АФК снижают сосудистую биодоступность NO [34, 27], что приводит к нарушению эндотелий-зависимой релаксации сосудов, усилению сосудистых сократительных реакций, повышению периферического сосудистого сопротивления.

Тромбоксан A2 является представителем семьи эйкозаноидов и генерируется из простагландина

H2 тромбоксан-синтазой. TXA2 осуществляет свое действие посредством связывания с рецепторами, сопряженными с Gq белком. Тромбоксан A2 обладает сосудосуживающим эффектом и способствует агрегации тромбоцитов [5].

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение тонкого баланса между продукцией вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов с одной стороны, и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных факторов – с другой. ЭД может быть как самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, провоцируя ангиоспазм и тромбоз сосудов, так и быть следствием ишемии, венозного стаза и вторично приводить к развитию ЭД.

### Факторы риска.

Сахарный диабет. Сахарный диабет 1 и 2 типа, а также инсулинорезистентность тесно связаны с развитием эндотелиальной дисфункции [26]. Фактически, временная прогрессия от инсулинорезистентности к сахарному диабету 2 типа отражает прогрессирование эндотелиальной дисфункции до атеросклероза [21].

Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при сахарном диабете, в первую очередь обусловлена окислительным стрессом (увеличения образования O2 вследствие повышенного уровня экспрессии НАДФ – оксидазы) и повышенным образованием конечных продуктов гликирования (AGEs) [3, 16].

Вызывая снижение биодоступности NO и продуцируя пероксинитрит, O2 также изменяет активность и регуляцию eNOS, а также способствует пролиферации и воспалению гладкомышечных клеток сосудов (VSMC).

Гипергликемия при сахарном диабете приводит к неферментативному гликированию внутриклеточных и внеклеточных белков и липидов, что приводит к образованию AGEs. Последние впоследствии накапливаются в сосудистой стенке и снижают биодоступность NO [3]. AGEs также связываются со специфическими поверхностными рецепторами на моноцитах, макрофагах и VSMCs, что приводит к усилению воспалительной реакции, повышению проницаемости сосудов и окислительному стрессу [30].

Кроме того, известно, что гипергликемия также активирует протеинкиназу C, которая снижает активность eNOS, что приводит к снижению образования NO и увеличению продукции эндотелина-1 [16]. Протеинкиназа C также усиливает экспрессию молекул адгезии, таких как ICAM, VCAM и E-селектин, которые являются активаторами эндотелиальных клеток.

Считается, что эндотелиальная дисфункция возникает на ранних стадиях инсулинорезистентности [21]. Часто инсулинорезистентность ассоциируется с центральным ожирением и, следовательно, метаболическим синдромом, т.е. гипертриглицеридемией, низким уровнем липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), высоким уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и артериальной гипертензией, что потенциально может способствовать развитию ЭД и, в конечном итоге, приводить к атерогенезу.

**Дислипидемия.** Дислипидемия характеризуется увеличением циркулирующих липидов, включая холестерин и триглицериды, и является состоянием, которое может предрасполагать к эндотелиальной дисфункции. Возможные механизмы, лежащие в основе индуцированной дислипидемией ЭД, включают:

1. Повышение регуляции НАДФН – оксидазы, увеличение продукции O<sub>2</sub> и реализация окислительного стресса.
2. Повышение плазменных уровней асимметричного диметиларгинина (ADMA) [30].
3. Окисление ЛПНП [29].

ADMA является эндогенным ингибитором эндотелиальной NO-синтазы и конкурирует с L-аргинином за тот же сайт связывания на eNOS, что приводит к расщеплению eNOS, увеличению продукции O<sub>2</sub> и, следовательно, снижению продукции NO. Сообщалось, что концентрация ADMA в плазме повышается при гиперхолестеринемии, и это соединение считается как маркером, так и фактором риска развития эндотелиальной дисфункции.

Избыток O<sub>2</sub> является стимулом к превращению ЛПНП в окисленные формы ЛПНП (ox-LDL), которые играют важную роль в развитии активации эндотелия и атерогенеза [35]. Ox-LDL способствуют производству эндотелина-1, экспрессии молекул адгезии и хемоаттрактантов [7]. Кроме того, окисленные ЛПНП могут быть поглощены макрофагами, образуя пенные клетки, которые прилипают к стенке сосуда и способствуют возникновению атеросклеротической бляшки [29].

Было показано, что как ЛПНП, так и окисленные формы ЛПНП повышают активность S-аденозилметионинзависимых метилтрансфераз, что приводит к увеличению синтеза ADMA. Таким образом, ЛПНП и окисленные ЛПНП могут быть ответственны за повышенные уровни ADMA в плазме крови при гиперхолестеринемии [18].

**Артериальная гипертензия.** Артериальная гипертензия также является важным фактором риска развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза. Несмотря на то, что механизмы, лежащие в основе

гипертензии, до конца не выяснены, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс играет центральную роль в ее патофизиологии. АФК способствуют вазоконстрикции и сосудистому ремоделированию, повышая системное сосудистое сопротивление и системное АД. Кроме того, при артериальной гипертензии повышается продукция эндотелиальной ксантинооксидазы, вызывающей повышение тонуса артериол и поражение органов-мишеней при гипертонии [28].

Еще одним звеном патогенеза АГ является снижение синтеза NO, которое приводит к артериальной вазоконстрикции, повышению восприимчивости сердечно-сосудистой системы к прессорным стимулам, задержке натрия и воды, и в конечном итоге, гипертонии [23]. Кроме того, при АГ отмечается активная локальная секреция эндотелина-1, который в высоких концентрациях вызывает сужение сосудов посредством связывания с ET<sub>A</sub>-рецепторами на гладкомышечных клетках.

Была выявлена взаимосвязь между хроническим воспалением и развитием гипертонии, а также обнаружено, что ингибирование воспалительных путей может препятствовать процессу развития АГ и ЭД [19].

**Курение.** Сигаретный дым содержит большое количество свободных радикалов и доставляет их непосредственно к стенке кровеносного сосуда. Помимо того, что сигаретный дым является поставщиком свободных радикалов, он способствует эндогенному высвобождению АФК через активацию воспалительных клеток (макрофагов, нейтрофилов) [8]. Таким образом, курение связано с окислительным стрессом, воспалением и высвобождением циркулирующих факторов, которые вызывают повреждение эндотелия и ЭД [10]. Кроме того, курение снижает уровень холестерина ЛПВП, который, как известно, обладает антиатеросклеротическими свойствами и улучшает функцию эндотелия [31].

#### **Подходы к лечению.**

Эндотелиальная терапия может быть классифицирована как:

1. Первичная эндотелиальная терапия – для пациентов без клинических сердечно-сосудистых заболеваний (физические упражнения, контроль веса, отказ от курения и соблюдение диеты).
2. Вторичная эндотелиальная терапия – для улучшения дисфункционального эндотелиального гомеостаза устранения основных сердечно-сосудистых факторов риска (контроль артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии и диабета) или установленных сердечно-сосудистых заболеваний (лечение атеросклероза, сердечной недостаточности и почечной недостаточности).

**Физическая нагрузка.** Исследования показали, что физическая активность улучшает функцию эндотелия как у здоровых людей, так и у лиц с повышенным сердечно-сосудистым риском [20]. Физические упражнения улучшают функцию эндотелия и снижа-

ют сердечно-сосудистый риск при ожирении, дислипидемии [4]. У пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью ( $n = 40$ ) группа, проводившая четырехнедельные ежедневные тренировки, показала достоверное улучшение функции эндотелия по сравнению с контрольной группой (8,6% против 2,5%,  $p < 0,001$ ) [17].

Контроль веса. Краткосрочные и долгосрочные интервенционные исследования показали, что эндотелиальная функция может быть улучшена путем успешной медицинской и хирургической потери веса. *ViQomia* и соавт. показали, что у пациентов с тяжелым ожирением, потерявших  $\geq 10\%$  массы тела (ИМТ  $48 \pm 9$  кг/м<sup>2</sup>), наблюдалось значительное улучшение эндотелиальной функции при поток-опосредованной дилатации плечевой артерии (с  $6,8 \pm 4,2$  до  $10,0\% \pm 4,7\%$ ,  $P < 0,01$ ) [6].

Отказ от курения. Эндотелиальная дисфункция, индуцируемая курением, характеризуется снижением биодоступности NO и повышением экспрессии молекул адгезии [24].

Клинические исследования показали, что курение сигарет было связано с дозозависимым нарушением функции эндотелия. Однако, нарушение эндотелий-зависимой дилатации от курения было обратимым [11]. Что касается пассивного курения, то было показано, что пассивное курение ухудшает функцию эндотелия у здоровых молодых людей, которая, как было показано, также обратима после прекращения воздействия [12].

Соблюдение диеты. Доказано, что у молодых людей, употребляющих в больших количествах красное мясо, сладости, десерты, картофель фри и рафинированное зерно обнаружены значительно более высокие уровни С-реактивного белка, ICAM-1, VCAM-1 и Е-селектина, которые являются сывороточными маркерами воспаления и эндотелиальной дисфункции [22]. Напротив, средиземноморская диета, состоящая из рыбы, овощей, фруктов и оливкового масла, как было установлено, уменьшает вторичные сердечно-сосудистые события [14].

**Заключение.** Дисфункция эндотелия является общим механизмом, участвующим во многих сердечно-сосудистых заболеваниях. В эндотелиальной дисфункции участвуют многочисленные механизмы, такие как воспаление, генерация АФК, увеличение продукции вазоконстрикторов, снижение продукции вазодилататоров и ремоделирование сосудов. При эндотелиальной дисфункции снижение биодоступности NO, по-видимому, играет центральную роль в развитии и прогрессировании гипертензии, а также диабета и атеросклероза. Таким образом, в настоящее время актуальна проблема дальнейшей стандартизации методик, внедрения рутинного использования некоторых из них, в первую очередь – неинвазивных, для раннего выявления нарушенной функции эндотелия у лиц молодого возраста с факторами риска атеросклероза, еще до появления клинических при-

знаков заболевания, а также удобных для контроля адекватности проводимого лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Акчурун Р. С., Ширяев А. А. Актуальные проблемы коронарной хирургии. М. Гэотар-Мед, 2004. С. 44-45.
2. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4-15.
3. Avogaro A., de Kreutzenberg S. V., Fadini G. P. Endothelial dysfunction: causes and consequences in patients with diabetes mellitus // Diabetes research and clinical practice. 2008. Т. 82. P. S94-S101.
4. Barton M. Prevention and endothelial therapy of coronary artery disease // Current opinion in pharmacology. 2013. Т. 13, № 2. P. 226-241.
5. Bauer J. et al. Pathophysiology of isoprostanes in the cardiovascular system: implications of isoprostane-mediated thromboxane A<sub>2</sub> receptor activation // British journal of pharmacology. 2014. Т. 171, № 13. P. 3115-3131.
6. Bigornia S. J. et al. Long-term successful weight loss improves vascular endothelial function in severely obese individuals // Obesity. 2010. Т. 18, № 4. P. 754-759.
7. Boulanger C. M. et al. Oxidized low-density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium // Circulation Research. 1992. Т. 70, № 6. P. 1191-1197.
8. Burke A., FitzGerald G. A. Oxidative stress and smoking-induced vascular injury // Progress in cardiovascular diseases. 2003. Т. 46. № 1. P. 79-90.
9. Cahill P. A., Redmond E. M. Vascular endothelium—gatekeeper of vessel health // Atherosclerosis. 2016. Т. 248. P. 97-109.
10. Casey R. G. et al. Young male smokers have altered platelets and endothelium that precedes atherosclerosis // Journal of Surgical Research. 2004. Т. 116, № 2. P. 227-233.
11. Celermajer D. S. et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults // Circulation. 1993. Т. 88. № 5. P. 2149-2155.
12. Celermajer D. S. et al. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults // New England Journal of Medicine. 1996. Т. 334, № 3. P. 150-155.
13. Davenport A. P. et al. Endothelin // Pharmacological reviews. 2016. Т. 68, № 2. P. 357-418.
14. De Lorgeril M. et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study // Circulation. 1999. Т. 99, № 6. P. 779-785.
15. Esper R. J. et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal // Cardiovascular diabetology. 2006. Т. 5, № 1. P. 4.
16. Guzik T. J. et al. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human diabetes mellitus: role of NAD(P)H oxidase and endothelial nitric oxide synthase // Circulation. 2002. Т. 105, № 14. P. 1656-1662.
17. Hambrecht R. et al. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of exercise training and oral L-arginine supplementation // Journal of the American College of Cardiology. 2000. Т. 35, № 3. P. 706-713.
18. Hamburg N. M., Vita J. A. Molecular mechanisms of atherosclerosis / Loscalzo J., editor. 2006.
19. Harrison D. G., Marvar P. J., Titze J. M. Vascular inflammatory cells in hypertension // Frontiers in physiology. 2012. Т. 3. P. 128.
20. Higashi Y., Yoshizumi M. Exercise and endothelial function: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress in

- healthy subjects and hypertensive patients // *Pharmacology & therapeutics*. 2004. Т. 102, № 1. P. 87-96.
21. Hsueh W. A., Lyon C. J., Quiñones M. J. Insulin resistance and the endothelium // *The American journal of medicine*. 2004. Т. 117, № 2. P. 109-117.
  22. Lopez-Garcia E. et al. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction // *The American journal of clinical nutrition*. 2004. Т. 80, № 4. P. 1029-1035.
  23. Melikian N. et al. Neuronal nitric oxide synthase and human vascular regulation // *Trends in cardiovascular medicine*. 2009. Т. 19, № 8. P. 256-262.
  24. Messner B., Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014. Т. 34, № 3. P. 509-515.
  25. Mudau M. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovascular journal of Africa*. 2012. Т. 23, № 4. P. 222.
  26. Potenza M. A. et al. Endothelial dysfunction in diabetes: from mechanisms to therapeutic targets // *Current medicinal chemistry*. 2009. Т. 16, № 1. P. 94-112.
  27. Rajagopalan S. et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone // *The Journal of clinical investigation*. 1996. Т. 97, № 8. P. 1916-1923.
  28. Santilli F., D'Ardes D., Davi G. Oxidative stress in chronic vascular disease: from prediction to prevention // *Vascular pharmacology*. 2015. Т. 74. P. 23-37.
  29. Sawamura T. LOX-1, a lectin-like oxidized LDL receptor identified form endothelial cells, in endothelial dysfunction // *International Congress Series*. Elsevier, 2004. Т. 1262. P. 531-534.
  30. Soldatos G., Cooper M. E., Jandeleit-Dahm K. A. M. Advanced-glycation end products in insulin-resistant states // *Current hypertension reports*. 2005. Т. 7, № 2. P. 96-102.
  31. Spieker L. E. et al. High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men // *Circulation*. 2002. Т. 105, № 12. P. 1399-1402.
  32. Tousoulis D. et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches // *Pharmacology & therapeutics*. 2014. Т. 144, № 3. P. 253-267.
  33. Touyz R. M., Briones A. M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension // *Hypertension research*. 2011. Т. 34, № 1. P. 5.
  34. Touyz R. M., Schiffrin E. L. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of angiotensin II in vascular smooth muscle cells // *Pharmacological reviews*. 2000. Т. 52, № 4. P. 639-672.
  35. Zeibig S. et al. Effect of the oxLDL binding protein Fc-CD68 on plaque extension and vulnerability in atherosclerosis // *Circulation research*. 2011. Т. 108, № 6. P. 695-703.
  36. World Health Organization et al. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. – Geneva: World Health Organization, 2009.

---

**Контактная информация**

Хидирова Людмила Даудовна, e-mail: h\_ludmila73@mail.ru.

**Сведения об авторах**

Хидирова Людмила Даудовна, к. м. н, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.  
 Василенко Анна Анатольевна, студент 6 курса 16 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.

Дульченко Валентина Сергеевна, студент 6 курса 16 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.

Магомедова Алина Хасановна, студент 6 курса 16 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.



## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА»

Виды рукописей, которые принимает журнал:

- *Оригинальные статьи* должны содержать новые, еще не опубликованные результаты собственных научных исследований. Работа должна состоять из следующих разделов: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение. **Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова).** Список литературы должен содержать от 10 до 20 источников литературы. При статистической обработке данных необходимо указывать использованные методы и приводить наименования показателей.
- *Обзор литературы* должен содержать от 30 до 60 источников литературы с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме.
- *Описание клинического случая, мнение по проблеме* должны содержать до 15 источников литературы с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме.
- 1. Все присылаемые статьи проверяются при помощи программно-аппаратного комплекса «Антиплагиат». Допустимый лимит заимствований, при котором работа допускается в печать не более 30%.
- 2. Электронный вариант статьи, а также все сопроводительные документы пересылается на электронный адрес редакции: redotdel@tyumsma.ru, efan\_8484@mail.ru
- 3. Статья в обязательном порядке должна содержать официальное направление в печать, заверенное круглой печатью учреждения, а также рецензию, подписанную доктором медицинских наук.
- 4. Направление работ, которые напечатаны в других изданиях или посланы для опубликования, не допускается. Все представляемые статьи рецензируются в обязательном порядке. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования статей. По согласованию с редакцией возможно ускоренное рассмотрение статей для публикации в журнале.
- 5. Статья должна быть направлена в формате Word, 14 шрифт, интервал одинарный, выравнивание по ширине. Таблицы и название каждого раздела подписываются жирным шрифтом, выравнивание названия таблиц по центру страницы.
- 6. В начале 1-й страницы пишутся:
  - а) инициалы авторов и фамилии жирным шрифтом (Иванов И.И., Петров И.М.), в фамилиях авторов сноски в виде надстрочных цифр, указывающих какую организацию представляет автор, НЕ ставятся;
  - б) официальное название учреждения, из которого направляется работа (жирным шрифтом). При этом - идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки не ставятся; Минздрава России, город с буквой «г.» (ГАУЗ ТО «Научно-практический медицинский центр, г. Тюмень)
  - в) название статьи заглавными буквами жирным шрифтом (**ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ТЮМЕНСКОМ РЕГИОНЕ**);
  - г) резюме
  - д) ключевые слова (не более 5-7 слов).
- Авторы, название статьи, резюме и ключевые слова дублируются на английском языке. Перевод должен быть выполнен в соответствии с грамматическими правилами английского языка, использование онлайн-переводчиков не допускается!. После этого идет основной текст статьи (со всеми обязательными разделами).
- 7. Резюме должно обязательно быть структурированное, т.е. если это собственное исследование, необходимы разделы: Цель, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы или заключение.
- 8. **ОБЯЗАТЕЛЬНО** на последней странице статьи указывается контактная информация (телефон, e-mail) основного

автора для переписки с читателями и далее указывается полностью сведения обо всех соавторах статьи (ФИО (полностью), ученая степень, должность, место работы).

**Пример оформления:**

Контактная информация (жирным шрифтом): **Иванов Иван Иванович (ФТО полностью) - тел.: 8922000000. E-mail: IvanovII@mail.ru.**

Сведения об авторах:

Должности и звания (Используются традиционные сокращения: м.н.с, с.н.с., в.н.с., к.м.н., к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории/отделения/кафедры; директор, руководитель, профессор - не сокращается.

При указании сведений об авторах каждый последующий автор указывается с новой строки. ФИО выделяется жирным шрифтом. Затем ставится тире и через запятую указываются регалии: сначала ученая степень (сокращенно, д.м.н.), звание (заслуженный врач РФ) затем занимаемая должность и место работы, город.

**Иванов Петр Иванович** (жирным шрифтом) – д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой внутренних болезней Московского Государственного медицинского университета, г. Москва.

9. Оформление графиков, схем и рисунков:

- Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи. Рисунки не должны повторять материалов таблиц.
- Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).
- В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных ( $M \pm m$ ;  $M \pm SD$ ;  $Me$ ;  $Mo$ ; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: \*, †, §, ||, ¶, #, \*\*, †† и т. д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.
- Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предлодение, используется полное написание слова – «рисунок 1», «таблица 1»; если слова заключаются в скобки, используется сокращение – (рис. 1), (табл. 1).
- 11. Необходимо соблюдать правильную подготовку графиков/диаграмм для журнала. Диаграммы и графики должны быть выполнены только в Microsoft Graf и вставлены в текст таким образом, чтобы они могли быть отредактированы, и иметь плоский а не объемный вид. Внедрение графиков/диаграмм в файл doc. (Word) без возможности их дальнейшего редактирования недопустимо, в связи с тем, что авторские иллюстрации нуждаются в дополнительной обработке в противном случае графики будут удаляться из публикации. Поэтому внедрение должно быть выполнено корректно как Edit I Paste Special с выбором опции «Microsoft Excel Chart Object». Не допускается добавление пояснительных надписей к графику или диаграмме (чисел по осям, единиц измерений и т. д.) в файле Word: все они должны быть сделаны в Microsoft Graph, то есть там же, где и график/диаграмма. Цветные графики/диаграммы должны быть преобразованы в черно-белый вариант (с градациями по шкале серого от белого до черного).
- 12. В тексте статьи все сокращения и аббревиатуры (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин или терминов) должны быть расшифрованы при первом упоминании. Сложные формулы, цитаты и дозировки лекарственных средств визируются авторами на полях. При использовании сложных

терминов следует, придерживаться соответствующей международной номенклатуры. Специальные термины следует приводить по тексту в русской транскрипции. Фамилии отечественных авторов пишутся с инициалами, фамилии зарубежных авторов в тексте даются в иностранной транскрипции также с инициалами. В тексте статьи следует использовать систему СИ. Формулы должны быть представлены в электронной форме. Написание цифр, символов, формул от руки не допускается.

13. Знаки  $\pm$ ,  $\leq$ ,  $\geq$  и т. п. должны быть вставлены как спец-символы (в Word – меню «Вставка» → «Символ»). Использование подчеркивания в них не допускается.
14. В тексте ссылки даются номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, в котором авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностранном языке). Ссылки оформляются в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

#### **Примеры оформления библиографических ссылок**

*Ссылка на одготомные издания:*

Ковшиков В. А., Глухов В. П. Психоллингвистика: теория речевой деятельности: учеб. пособие для студентов педвузов. 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. А. В. Чашкина. М.: Астрель, 2006. 319 с.

*Ссылка на многотомные издания:*

Малый А. И. Введение в законодательство Европейского сообщества: в 3-х т. Архангельск, 2002. Т. 1. С. 7.

*Ссылка на статью в журнале:*

Ефимова Т. Н., Кусакин А. В. Охрана и рациональное использование болот в Республике Марий Эл // Проблемы региональной экологии. 2007. Т. 5, № 1. С. 80-86.

Shannon C., Smith I. Brest cancer in adolescents and young women // Eur. J. Cancer. 2003. Vol. 39, № 18. P. 26-28.

*Ссылка на статью в сборнике:*

Двинанинова Г. С. Коммуникативный статус в дискурсе // Социальная власть языка : мат-лы конф. (Воронеж, 1 мая 2001). Воронеж: Принтэк, 2001. С. 101-106.

*Ссылка на диссертацию:*

Вишняков И. В. Модели и методы оценки коммерческих банков в условиях неопределенности: дис. ... канд. экон. наук: 08.00.13. М., 2002. 234 с.

*Ссылка на электронный ресурс:*

Дирина А. И. Право военнослужащих Российской Федерации на свободу ассоциаций // Военное право: сетевой журн. 2007. URL: <http://www.voennoepravo.ru/node/2149> (дата обращения: 19.09.2007).

Обращаем внимание, что при оформлении библиографических ссылок на статью в журнале тире не ставится. Сначала указываются фамилия и инициалы авторов (если таковых много, то указываются первые четыре и ставится «и др.»). Далее через точку следует название статьи // (двойной слэш) Название журнала. Номер в котором издана статья. Номера страниц.

## **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ПО СРОКАМ ПОДАЧИ СТАТЕЙ**

Уважаемые авторы!

Сроки подачи статей в журнал «Медицинская наука и образование Урала»:

В первый номер (срок выхода – конец марта) – до 10 марта.

Во второй номер (срок выхода – конец июня) – до 10 июня.

В третий номер (срок выхода – конец сентября) – до 10 сентября.

В четвертый номер (срок выхода – конец декабря) – до 10 декабря.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ТУ72-01257 от 24 июня 2015 года, выданное Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Тюменской области, Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре и Ямало-Ненецкому автономному округу.

Издатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России) 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Макет подготовлен научно-издательским отделом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел. (3452) 20-07-07, e-mail: redotdel\_tgma@mail.ru

Подписано в печать 30.03.2020.

Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 23,25. Гарнитура Calibri, Free Seet. Бумага гознак. Печать цифровая. Тираж 1000 экз. Заказ № 49. Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.

Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактирование и сокращение текстов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом, опубликованных в настоящем издании допускается только с письменного разрешения издательства.

Отпечатано в рекламно-издательском центре «Айвекс» (ИП Батурин А. В.) 625032, г. Тюмень, проезд 7-й Губернский, 43. Тел.: +7-908-869-84-89, +7 (3452) 217-237. E-mail: aiveks@mail.ru. www.aiveks.ru.

**Подписной индекс Роспечати 35624**