

16+

МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА

И ОБРАЗОВАНИЕ
УРАЛА

№ 3 – 2020

ISSN 1814-8999

3/103

МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА

Издается с 1999 года.

Рецензируемый научно-практический журнал

Том 21, № 3 (103), 30 сентября 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.

Глушков Вениамин Сергеевич, научный редактор, к. 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)

Пасков 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, № 3 (103), September, 30, 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)

Glushkov V. S., 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)

Sharuko 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

*Бурдина И. И., Запирова С. Б., Рожкова Н. И.,
Лабазанова П. Г., Мазо М. Л., Прокопенко С. П.,
Якобс О. Э., Фёдоров Н. М.*
КОМБИНИРОВАННОЕ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
КИСТ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОСМЕТИЧЕСКОГО
ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ 6

*Кузьмина Ю. С., Жмуров В. А., Мищенко Т. А.,
Жмуров Д. В., Осипенко К. А., Нурдинова Н. С.,
Рогожкина Ю. А.*
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ФАКТОРЫ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ
У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ 12

Прохорова О. В.
ПОДГОТОВКА К РОДАМ У ПЕРВОРОДЯЩИХ: ОЦЕНКА
ВЛИЯНИЯ НА НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА..... 17

*Ушакова С. А., Петрушина А. Д., Кляшев С. М.,
Халидуллина О. Ю., Хаит О. В., Куличенко М. П.*
ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ
ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА 21

*Чистилина А. Н., Петрова Ю. А.,
Дороднева Е. Ф., Петров И. М.*
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ
МОДЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (НОМА-IR)
В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ ЛЕГКОЙ
ЙОДНОЙ ЭНДЕМИИ..... 25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 32

*Замараева А. И., Бессонова Н. С.,
Кобелева Т. А., Сичко А. И.*
ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ АНАЛИЗА МЯГКОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «МЕТРОТЕРБИНАЗОЛЬ»,
ИСПОЛЪЗУЕМОЙ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ..... 32

Коломейчук С. Н., Губин Д. Г., Прокопьев Н. Я.
ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ RS10830963 ГЕНА
РЕЦЕПТОРА МЕЛАТОНИНА 2 ТИПА И ПАРАМЕТРЫ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА У МУЖЧИН С РАЗНЫМ ТИПОМ
ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ 37

*Соловьев Г. С., Шидин В. А., Никитюк Д. Б.,
Морозова Е. В., Гузенков Д. Н., Иванов И. В.,
Соловьева О. Г., Спирина Ю. С., Черкасова С. П.,
Ахматов А. В.*
ФОРМИРОВАНИЕ И ДИНАМИКА СТРУКТУРНЫХ
ПРЕОБРАЗОВАНИЙ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ
ОРГАНОКОМПЛЕКСОВ ЧЕЛОВЕКА 43

Спиридонова Н. В., Сазонова О. В., Безрукова А. А.
ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА
И ОЖИРЕНИЯ У ДЕВОЧЕК С ВУЛЬВОВАГИНИТОМ
И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ
ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ 48

*Тверской А. В., Морозов В. Н., Морозова Е. Н.,
Тверская А. В., Заболотная С. В., Яценко Е. А.,
Ткаченко О. О.*
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
(СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 54

ОБМЕН ОПЫТОМ 59

Комарова Л. Н.
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ
ТУМЕСЦЕНТНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЭНДОВЕНОЗНОЙ
РАДИОЧАСТОТНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ:
СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ 59

*Кузнецова Т. Б., Пономарева М. Н.,
Кузнецова Н. Е., Вешкурцева И. М.*
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭКССУДАТИВНОГО
СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ 65

Орлова Е. С., Брагин А. В., Орлова И. С.
ДЕНТОФОБИЯ – КАК ОДИН ИЗ ЧАСТО
ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ФЕНОМЕНОВ СОВРЕМЕННОЙ
СТОМАТОЛОГИИ..... 68

*Пакетов С. А., Осколков С. А.,
Жмуров В. А., Жмуров Д. В.*
ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
ПО ДАННЫМ ЭХОКГ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ПИЕЛОНЕФРИТА 73

Райн В. Ю., Заботкин С. О.
МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ЖЕЛЧИ
ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ
ПО ПОВОДУ ПЕРИАМПУЛЯРНОГО РАКА
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА..... 76

Сивков О. Г., Сивков А. О.
ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ПОТРЕБНОСТЬ ПОКОЯ В РАННЮЮ
ФАЗУ ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА..... 80

Сивков О. Г., Сивков А. О.
ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ПОТРЕБНОСТЬ ПОКОЯ И ЭКСКРЕЦИЯ
АЗОТА С МОЧОЙ ПРИ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ
В РАННЮЮ ФАЗУ ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА . 83

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ.. 87

Брынза Н. С., Сульдин А. М., Торопов Е. Е.
МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРАЦЕПЦИИ
И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ
ПРЕРЫВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ..... 87

*Елфимова И. В., Елфимов Д. А., Шумель А. И.,
Лебедева Д. И., Кручинин Е. В.*
ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ ПРИ ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ..... 95

*Комарова Л. Н., Звезда С. А., Агафонова Е. Н.,
Колодкина Е. С., Дубошинский Р. И.*
ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ
В СОЧЕТАНИИ С HALLUS VALGUS..... 99

*Лебедева Д. И., Елфимова И. В., Быченко С. М.,
Скорикова В. Г., Кравченко А. В., Постникова Т. В.,
Кустова Е. И., Пономарева Е. А., Исаева Ж. А.*
ФАКТОРЫ РИСКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ
ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ПОПУЛЯЦИИ
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ 102

*Пономарева М. Н., Сахарова С. В., Починок Е. М.,
Фомина Е. В., Морозова М. А., Турлыбекова Д. А.,
Фокин А. С., Лысова М. А.*
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ
В СТРУКТУРЕ ТРАВМ ГЛАЗА 106

<i>Севастьянов М. А., Божков И. А., Бондарев С. А., Владимирова О. Н., Диделев А. В., Пономаренко Г. Н.</i> СВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С ПРОФЕССИЕЙ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТРАДАВШИХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ	109	<i>Сехниаидзе Д. Д., Шнейдер В. Э., Махнев А. В.</i> ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО	136
ОБЗОРЫ	116	<i>Стогний Н. Ю., Цирятьева С. Б., Крашенинин Д. В., Ткаченко Г. Ф., Принтс Ю. Ш., Кремнева Л. В.</i> ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УЧЕНИЯ ОБ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ	140
<i>Винокурова Е. А.</i> ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА	116	<i>Чернов И. А., Кириллов Ю. А., Арешидзе Д. А., Козлова М. А., Макарецва Л. А., Штемплевская Е. В.</i> ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА РАЗВИТИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ	143
<i>Гутрова Е. И., Петров Д. И., Григоренко Т. Б., Симонов А. А., Петрова Ю. А.</i> СИСТЕМНОЕ И ВНУТРИПУЗЫРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА: МЕСТО ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ	120	К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА»	150
<i>Ионкина И. В., Жеребцова О. М., Гринев А. Г.</i> ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	131	ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ПО СРОКАМ ПОДАЧИ СТАТЕЙ	151

CONTENTS

CLINICAL RESEARCHES 6

Burdina I. I., Zapirova S. B., Rozhkova N. I., Labazanova P. G., Mazo M. L., Prokopenko S. P., Jacobs O. E., Fedorov N. M.
COMBINED CONSERVATIVE TREATMENT OF BREAST CYSTS AFTER COSMETIC ENDOPROSTHESIS 7

Kuzmina Yu. S., Zhmurov V. A., Mishchenko T. A., Zhmurov D. V., Osipenko K. A., Nurtdinova N. S., Rogozkina Yu. A.
CLINICAL AND LABORATORY FACTORS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER. 13

Prokhorova O. V.
PREPARATION FOR THE FIRST CHILDBIRTH: ASSESSMENT OF THE IMPACT ON SOME CHARACTERISTICS OF PSYCHOLOGICAL STATUS 18

Ushakova S. A., Petrushina A. D., Klyashev S. M., Khalidullina O. Yu., Khait O. V., Kulichenko M. P.
GENDER-SPECIFIC BEHAVIORAL RISK FACTORS FOR NONCOMMUNICABLE DISEASES IN ADOLESCENT CHILDREN 22

Chistilina A. N., Petrova Yu. A., Dorodneva E. F., Petrov I. M.
PREDICTIVE ROLE OF THE HOMEOSTATIC MODEL OF INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) IN THE POPULATION OF RESIDENTS OF LIGHT IODINE ENDEMICIA 26

ORIGINAL RESEARCHES. 32

Zamaraeva A. I., Bessonova N. S., Kobeleva T. A., Sichko A. I.
RESEARCH IN THE FIELD OF ANALYSIS OF THE SOFT DOSAGE FORM «METROTHERBINAZOL» USED IN MEDICAL PRACTICE. 33

Kolomeichuk S. N., Gubin D. G., Prokopiev N. Y.
MELATONIN RECEPTOR TYPE 2 GENE RS10830963 POLYMORPHISM AND HEART RATE PARAMETERS IN MEN WITH DIFFERENT TYPES OF PHYSICAL ACTIVITY 38

Solovyev G. S., Shidin V. A., Nikityuk D. B., Morozova E. V., Guzenkov D. N., Ivanov I. V., Solovyeva O. G., Spirina Yu. S., Cherkasova S. P., Akhmatov A. V.
HUMAN EMBRYONIC ORGANOCOMPLEXES FORMATION AND THEIR STRUCTURES DYNAMICS. 44

Spiridonova N. B., Sazonova O. V., Bezrukova A. A.
THE RELATIONSHIP BETWEEN OVERWEIGHT AND OBESITY IN GIRLS WITH VULVOVAGINITIS AND DURATION OF BREASTFEEDING. 49

Tverskoi A. V., Morozov V. N., Morozova E. N., Tverskaya A. V., Zabolotnaya S. V., Yatsenko E. A., Tkachenko A. O.
AGE CHANGES IN LYMPH NODES (OWN DATA AND REVIEW OF LITERATURE). 55

EXCHANGE OF EXPERIENCE 59

Komarova L. N.
EXPERIENCE OF USING SOLUTIONS FOR TUMESCENT ANESTHESIA WITH ENDOVENOUS RADIOFREQUENCY OBLITERATION: A COMPARATIVE STUDY. 60

Kuznetsova T. B., Ponomareva M. N., Kuznetsova N. E., Veshkurtseva I. M.
EPIDEMIOLOGY OF OTITIS MEDIA WITH EFFUSION IN CHILDREN 66

Orlova E. S., Bragin A. V., Orlova I. S.
THE CRIPPLING DENTAL PHOBIA AS ONE OF THE PHENOMENA OF MODERN DENTISTRY 69

Paketov S. A., Oskolkov S. A., Zhmurov V. A., Zhmurov D. V.
CENTRAL HEMODYNAMICS INDICATORS ACCORDING TO ECHOCARDIOGRAPHY DATA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC PYELONEPHRITIS 74

Rayn V. U., Zobotkin S. O.
BILE CULTURE IN PATIENTS WITH PERIAMPULLARY MALIGNANCY AND CONCOMITANT CHRONIC OPISTHORCHIASIS UNDERGOING PANCREATODUODENECTOMY 77

Sivkov O. G., Sivkov A. O.
RESTING ENERGY EXPENDITURE IN THE EARLY PHASE OF ACUTE SEVERE PANCREATITIS 81

Sivkov O. G., Sivkov A. O.
RESTING ENERGY EXPENDITURE AND URINARY NITROGEN EXCRETION DURING STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA AT AN EARLY PHASE OF ACUTE SEVERE PANCREATITIS 84

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER. . . 87

Brynza N. S., Suldin A. M., Toropov E. E.
RESULTS OF A QUESTIONNAIRE SURVEY OF WOMEN WHO REGULATE FERTILITY THROUGH ARTIFICIAL ABORTION. 88

Elfimova I. V., Elfimov D. A., Shumel A. I., Lebedeva J. I., Kruchinin E. V.
PRACTICAL ASPECTS OF SMOKING CESSATION 96

Komarova L. N., Zvezda S. A., Agafonova E. N., Kolodkina E. S., Duboshinsky R. I.
VARICOSE VEINS WITH HALLUX VALGUS. 100

Lebedeva D. I., Elfimova I. V., Bychenko S. M., Skorikova V. G., Kravchenko A. V., Postnikova T. V., Kustova E. I., Ponomareva E. A., Isaeva Zh. A.
RISK FACTORS OF HEMORRHAGIC TRANSFORMATION AFTER THROMBOLYSIS IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN TYUMEN DISTRICT 103

Ponomareva M. N., Sakharova S. V., Pochinok E. M., Fomina E. V., Morozova M. A., Turlybekova D. A., Kokin A. S., Lysova M. A.
CURRENT TRENDS IN THE STRUCTURE OF EYE INJURIES. 107

Sevastianov M. A., Bozhkov I. A., Bondarev S. A., Vladimirova O. N., Didelev A. V., Ponomarenko G. N.
THE CONNECTION OF THE DISEASE WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION WITH THE PROFESSION, MEDICAL AND SOCIAL EXAMINATION AND REHABILITATION INJURED AT WORK 110

<p>REVIEWS 116</p> <p><i>Vinokurova E. A.</i> ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY: IMPACT ON CHILD HEALTH. 117</p> <p><i>Gutrova E. I., Petrov D. I., Grigorenko T. B., Simonov A. A., Petrova Yu. A.</i> SYSTEMIC AND INTRAVESICAL TREATMENT OF POST-RADIATION CYSTITIS: THE ROLE OF HYALURONIC ACID. 121</p> <p><i>Ionkina I. V., Zherebtcova O. M., Grinev A. G.</i> PATHOGENETIC FACTORS OF THE FORMATION OF MORPHOLOGICAL FORMS OF DIABETIC MACULAR EFFEAS (REVIEW) 132</p>	<p><i>Sekhnyaidze D. D., Schneider V. E., Makhnev A. V.</i> VIDEOTHORACOSCOPIC RESECTIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF LUNG CANCER. 137</p> <p><i>Stognii N. Y., Tsiryateva S. B., Krashenin D. V., Tkachenko G. F., Prints Y. S., Kremneva L. V.</i> HISTORICAL ASPECTS OF THE TEACHING OF ACUTE CORONARY SYNDROME. 141</p> <p><i>Chernov I. A., Kirillov Yu. A., Areshidze D. A., Kozlova M. A., Makartseva L. A., Shtemplevskaya E. V.</i> THE EFFECT OF ETHANOL ON THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION. 144</p>
---	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-6-11

**Бурдина И. И., Запирова С. Б., Рожкова Н. И., Лабазанова П. Г.,
Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Якобс О. Э., Фёдоров Н. М.**

Московский научно-исследовательский институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, г. Москва
ФГАОУ ВО ФНМО МИ «Российский университет дружбы народов», г. Москва
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

КОМБИНИРОВАННОЕ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КИСТ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ КОСМЕТИЧЕСКОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ

Цель исследования – изучение эффективности комбинированного лечения кист у женщин после косметического эндопротезирования молочной железы с помощью озонотерапии и препарата Мастодинон.

Материалы и методы. В течение 1,5 лет с динамическим контролем через 6-12 мес. проведено комплексное клиничко-рентгено-сонографическое обследование молочных желез 21 женщины в возрасте от 34 до 42 лет с разными вариантами мастопатий и кистами после эстетического эндопротезирования. С терапевтической целью проводилась тонкоигольная аспирационная пункция кист молочной железы под контролем УЗИ с последующим введением в полость озонокислородной смеси в концентрации 40-80 мкг/мл, параллельно назначался препарат растительного происхождения Мастодинон по 1 таб. × 2 раза в день в течение 3 месяцев.

Результаты. Обследованные предъявляли жалобы на боли, чувство распирания и набухания, наличие бессонницы, периодическое чувство тяжести и отечность, чувство страха, опасения и неуверенности, связанного с проведенным хирургическим вмешательством по установке имплантатов. Клиничко-рентгено-сонографическое обследование у всех пациенток выявило фиброзно-кистозную мастопатию различной степени выраженности с кистами от 0,5 до 2 см. Контрольные исследования через каждые 6 месяцев в течение года показали положительную динамику комбинированного лечения кист молочной железы после проведения процедуры озонотерапии и применения препарата Мастодинон в виде стабильного лечебного эффекта в 91% случаев. В 20 из 21 случаев кисты не рецидивировали, клинические симптомы масталгии не беспокоили.

Заключение. Комбинированное консервативное лечение кист молочной железы после эндопротезирования с помощью последовательного введения в опорожненную полость озонокислородной смеси в концентрации не менее 60-80 мкг/мл с назначением препарата Мастодинон в течение 3 мес. стабильно снижает клинические проявления фиброзно-кистозной мастопатии и исключает рецидивы кист в 91% случаев, улучшает качество жизни пациенток.

Ключевые слова: эндопротезирование, киста молочной железы, масталгия, Мастодинон, озонотерапия.

Введение. Эндопротезирование молочной железы в последнее время является самой распространенной пластической операцией в мире [10].

Пластические операции и установленный имплант не являются гарантией постоянного благополучия в молочной железе. В эндопротезированных молочных железах могут развиваться различные варианты патологического процесса, требующие своевременной диагностики и лечения. Проводимые косметические вмешательства практически всегда осложняют интер-

претацию имеющейся визуальной картины медицинского изображения структуры железы. Эти обстоятельства осложняют работу лучевого диагноста и нередко требуют особого подхода с учетом индивидуальности структуры молочной железы и показаний к использованию того или иного метода [3, 12, 16, 17, 19].

Доброракачественные изменения молочной железы относятся к наиболее распространенным заболеваниям у женщин. Они различны по клиническим, морфологическим и этиологическим признакам, что определяется

Burdina I. I., Zapirova S. B., Rozhkova N. I., Labazanova P. G., Mazo M. L., Prokopenko S. P., Jacobs O. E., Fedorov N. M.

The National Center of Oncology of Reproductive Organs of «P. A. Gertsen Moscow Oncology research Institute» –

Branch of the National Research Center of Radiology, Moscow

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Tyumen State Medical University, Tyumen

COMBINED CONSERVATIVE TREATMENT OF BREAST CYSTS AFTER COSMETIC ENDOPROSTHESIS

The aim: study of the effectiveness of the combined treatment of cysts in women after cosmetic breast endoprosthesis with the help of ozone therapy and drug Mastodinon.

Material and methods. For 1.5 years with dynamic control after 6-12 months. clinical-x-ray-sonographic examination of the mammary glands of 21 women aged 34 to 42 years with different variants of mastopathy and cysts after cosmetic endoprosthesis was carried out. For therapeutic purposes, a fine needle aspiration biopsy of breast cysts was performed under ultrasound control, followed by the introduction of an ozone-oxygen mixture into the cavity at a concentration of 40-80 mcg/ml, in parallel, a herbal preparation Mastodinon was prescribed for 1 tab. X 2 times a day for 3 months.

Results. The examined patients complained of pain, a feeling of swelling, the presence of insomnia, periodic feeling of heaviness and swelling, a sense of fear, apprehension and uncertainty associated with the surgical intervention to install implants. Clinical-x-ray-sonographic examination in all patients revealed fibrocystic mastopathy of varying severity with cysts from 0.5 to 2 cm. Control studies every 6 months during the year showed positive dynamics of combined treatment of breast cysts after ozone therapy and the use of Mastodinon as a stable therapeutic effect in 91% of cases. In 20 of the 21 cases, the cysts did not recur, the clinical symptoms of mastalgia did not bother.

Conclusion. Combined conservative treatment of breast cysts after cosmetic endoprosthesis with sequential introduction into the emptied cavity of ozone-oxygen mixture at a concentration of at least 70-80 mcg/ml with the appointment of the drug Mastodinon for 3 months. Stably reduces clinical manifestations of fibrocystic mastitis and eliminates recurrence of cysts in 91% of cases, improves the quality of life of patients.

Keywords: endoprosthesis replacement, breast cyst, mastalgia, Mastodinon, ozone therapy.

вариантом мастопатии: с преобладанием железистого, фиброзного, кистозного компонентов и степени ее выраженности, обуславливающей маммографическую плотность, осложняющую интерпретацию структурных элементов железы.

При установке эндопротезов, особенно под большую грудную мышцу, структура молочной железы практически не меняется, и это позволяет применять стандартные диагностические и лечебные методы исследования, направленные на коррекцию самочувствия, улучшения качества жизни [3, 12, 16].

Тем не менее, при назначении лечебно-диагностических процедур следует учитывать особенности состояния молочных желез после эндопротезирования при диффузных доброкачественных заболеваниях у женщин [3, 12].

Опыт обследования подобных пациенток показал необходимость комплексного подхода. Клинический осмотр, маммография и сонография молочной железы являются обязательным диагностическим комплексом. Имплант затрудняет проведение маммографии, в связи, с чем нередко подобным пациенткам отказывают в этой процедуре. Наличие эндопротезов действительно создает дополнительные сложности при интерпретации полученной информации, но, это не значит, что пациентка должна быть лишена комплексного детального обследования. Рентгенолаборантам необходимо прибегать к нестандартным укладкам, особым режимам съемки, учитывающим особенности плотности тканей. Доза рентгеновского излучения при маммографии

протезированных молочных желез несколько выше, но польза своевременной диагностики больше, чем риск небольшого дополнительного облучения [3, 6, 7, 11, 12]. При необходимости пациенткам с эндопротезами проводятся инвазивные методы диагностики.

Назначение лечения должно базироваться на диагнозе, полученном с помощью объективных методов обследования, учитывающих широкий спектр клинических проявлений, данных анамнеза, эндокринного, неврологического, гинекологического и гормонального фона, состояние эндопротезов и прилегающих тканей, наличия различных изменений в собственных тканях молочной железы [3, 4, 6, 10, 13, 14, 15].

В настоящем исследовании нами представлен опыт обследования, лечения и мониторинга 21 пациентки с наличием кист в протезированной молочной железе. Курс лечения включал аспирацию содержимого кисты с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем УЗИ с последующим введением в полость озono-кислородной смеси в высоких концентрациях 40-80 мкг/мл и назначением растительного препарата Мастодинон.

Кисты встречаются в 26,4% наблюдений среди женщин при фиброзно-кистозной мастопатии [8].

По нашим данным кисты молочной железы при наличии эндопротезов встречались реже – в 15% случаев, поскольку перед установкой эндопротезов пациентки проходили предоперационную диагностику.

Дифференциальная диагностика кист не представляет трудности, и практически в 100% случаев они

выявляются при сонографии, которая является приоритетным методом при обследовании молочных желез с имплантами [10, 16].

Для уточненной диагностики используются инвазивные радиологические технологии, позволяющие аспирировать содержимое кисты и получить клеточный материал для цитологического исследования. При эндопротезированной молочной железе пункция должна проводиться с особой осторожностью под контролем сонографии, чтобы не повредить целостность протеза.

Большим достоинством настоящей технологии является ее терапевтический эффект, включая эндопротезированные молочные железы. Для лечения кист в эндопротезированных молочных железах нами предлагается методика склерозирования с использованием озono-кислородной смеси, метода находящего все более широкое применение в клинической практике [1, 2, 5, 8, 9, 21].

Многообразие механизмов лечебного действия озона определяет широту его применения. Он обладает антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, усиливающим микрогемодинамику, содействующим коррекции нарушений перекисного окисления липидов и повышающим активность системы антиоксидантной защиты, отличается хорошей переносимостью и отсутствием побочных действий [1, 2, 8, 21]. При использовании высоких концентраций озона отмечается облитерация стенок кистозной полости. Озоно-кислородная газовая смесь при высоких концентрациях в ней озона является хорошим профилактическим и лечебным средством при воспалительных процессах в кистах [8, 9].

Для потенцирования терапевтического эффекта, а также для лечения проявлений масталгии у эндопротезированных женщин мы использовали известный фитотерапевтический препарат Мастодион, действующий на клетки-лактотрофы передней доли гипофиза, подавляя избыточную секрецию пролактина, купируя болевой синдром, устраняя дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, нормализуя состояние молочной железы за счет основного действующего компонента Прутьняка (*Agnuscastus*) [3, 4, 14, 15, 17, 20].

Материалы и методы исследования. Нами в течение года наблюдалась 21 женщина в возрасте от 34 до 42 лет с эндопротезами молочных желез с косметической целью со сроками установки от 1.5 до 7 лет, прошедшие предоперационную диагностику.

При обращении пациентки предъявляли жалобы на боли, чувство распирания и набухания, перепады настроения, наличие бессонницы, чувство страха. Многие пациентки проявляли беспокойство, предполагая, что боли и неприятные ощущения вызваны имплантами.

При комплексном клинико-рентгено-сонографическом обследовании молочных желез нами обнаружена фиброзно-кистозная мастопатия различных степеней выраженности, наличие кист, размерами до 0,5-2 см. В основном наблюдались одиночные кисты с ровными

и четкими контурами у 18 человек (85,7%), множественные кисты – у 3 пациенток (14,3%), односторонние – у 19 (90,5%), двусторонние – у 2 пациенток (9,5%), пальпируемые – у 16 (76,2%), непальпируемые – у 5 (23,8%), однокамерные – у 20 (95,24%), двухкамерные – у 1 (4,76%), кисты с воспалением – у 5 (23,8%).

При кистах в 24 случае проводилась тонкоигольная аспирационная пункция под ультразвуковым контролем с цитологическим исследованием аспириата. После аспирации содержимого последовательно склерозировали полость озono-кислородной смесью (рис. 1, 2). При кистах малых размеров рекомендовано наблюдение.

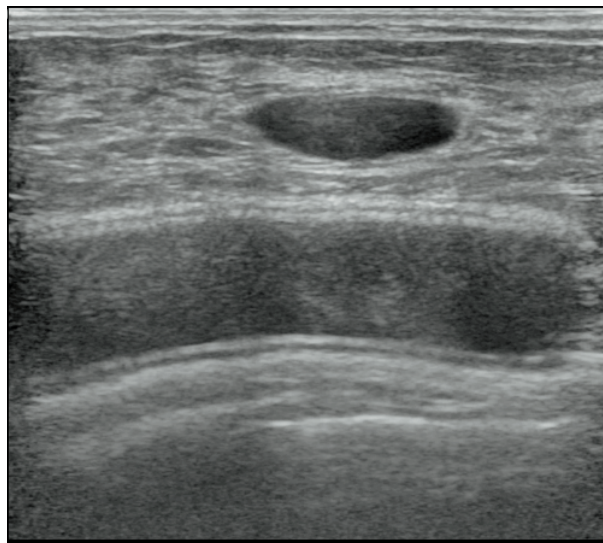


Рис. 1. Эндопротезированные молочные железы. УЗИ до аспирации кисты с применением озono-кислородной смеси

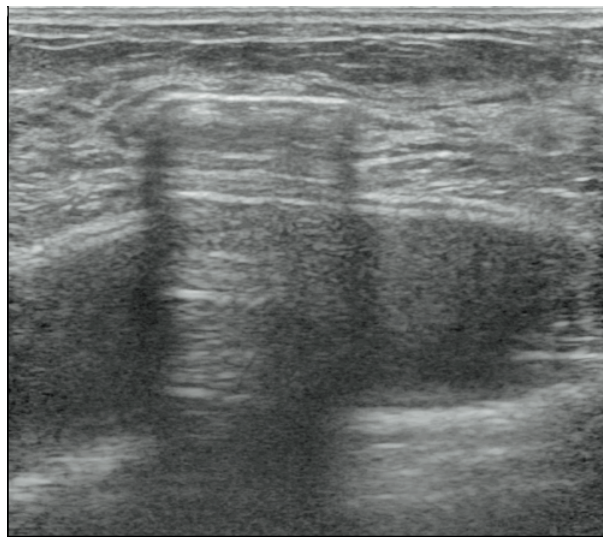


Рис. 2. Эндопротезированные молочные железы. УЗИ после аспирации кисты с применением озono-кислородной смеси

Для получения озono-кислородной смеси использовалась медицинская озонотерапевтическая установка УОТА-60-01. В состав медицинской озонаторной установки входили: озонатор воздушного охлаждения, метрологическая система, позволяющая измерить

концентрацию озона в озонно-кислородной газовой смеси (от минимальных значений 1-2 мкг/мл до максимальных – не менее 70-80 мкг/мл). Концентрация озона плавно регулировалась по всему диапазону.

Разработанная нами технология заключалась в последовательном промывании раствором новокаина полости кисты после полного опорожнения двухмиллиграммовым шприцом. Далее шприцом 20 мг медленно вводили озонно-кислородную смесь в концентрации не менее 60-80 мкг/мл объемом 2-2,5 см куб. в соответствии с объемом эвакуированной жидкости. При наличии имплантатов молочной железы должно соблюдаться высокую точность во избежание нарушения их целостности.

Озонотерапия оказывала лечебное и профилактическое воздействие в зависимости от характера и длительности заболевания, активности воспалительного процесса. После проведения озонотерапии каждой пациентке назначался Мастодинон курсами по 1 таб. (30 кап.) × 2 раза в день по 3 месяца с перерывом 2-2,5 мес. в течение 1 года для устранения дисбаланса между эстрогеном и прогестероном [4, 13, 15, 20], усиления антиоксидантного эффекта [18], что нивелирует психо-вегетативные нарушения [3, 14, 17].

Результаты. Анализ результатов обследования показал, что в 18 случаях опорожнены одиночные кисты, из них 14 – однокамерные и 4 – многокамерные. В 3 случаях удалены множественные (до двух) кисты. При многокамерных кистах в двух случаях не удалось аспирировать содержимое полностью, вследствие чего при контрольном ультразвуковом исследовании в короткие сроки киста рецидивировала. В одном случае опорожнения толстостенной одиночной кисты отмечался рецидив через 10-12 дней. После повторного введения озона рецидив не наблюдался. В одном наблюдении густое гнойное содержимое не позволило полностью опорожнить полость. Была введена озонно-кислородная смесь в концентрации 80 мкг/мл. При контрольном исследовании через 1 неделю размеры кисты уменьшились вдвое, а через три недели патологическое образование не выявлялось.

Цитологический анализ содержимого кист выявил в 5 случаях воспаление, в 1 случае острое воспаление, в 1 – хроническое воспаление.

После проведения аспирации кист с применением озонно-кислородной смеси, всем пациенткам была назначена терапия препаратом Мастодинон. Его рекомендовали применять по 1 таб. или 30 капель × 2 раза в день 3 месяца с перерывом 2-2,5 мес. Контрольные обследования проводились через 6 и 12 месяцев. Анализ полученных результатов совпадает с данными о положительной динамике при лечении масталгии [3, 4, 12, 14] и выраженных форм фиброзно-кистозной мастопатии с наличием многочисленных кист [4].

Все пациентки отметили улучшение самочувствия за 7-15 сутки в виде стабильного уменьшения болезненных ощущений и чувства тяжести, снижения отека. Ко второму месяцу применения Мастодинона многие пациентки

отмечали улучшение общего самочувствия и настроения. Через 1,5-2 месяца отмечен более регулярный календарь менструального цикла, более комфортное самочувствие. В большинстве случаев – уменьшение раздражительности и нервозности, чувства тяжести и отека, улучшение сна и общего психо-эмоционального состояния. На момент повторного приема, через 6 мес., положительный эффект усиливался у большинства пациенток.

Из общего количества в одном случае отмечалось увеличение веса до 2-3 кг, но несмотря на это она продолжила прием препарата, т.к. почувствовала резкое улучшение самочувствия. Применение комбинированного лечения озонотерапии и Мастодинона дало высокий процент успеха.

Контрольное клиничко-рентгено-сонографическое обследование через 1 год не выявило рецидивов кист, подвергшихся озонотерапии и не обнаружило вновь возникших образований.

Заключение. Подводя итог, следует отметить, что проблема состояния молочной железы после эндопротезирования существует и обусловлена сложностями диагностики смещенных протезом тканей и рубцовыми изменениями, перестраивающими структуру.

Наличие эндопротезов требует особой тщательности и осторожности при проведении пункции для аспирации кист во избежание нарушений целостности стенок, но не является противопоказанием для проведения манипуляций.

Объективную информацию о состоянии структуры молочной железы представляют клинические обследования, рентгенологическая и УЗ маммография, которые также являются методами оценки эффективности лечения.

Методика склерозирования кист с использованием озонно-кислородной смеси – высокоэффективный немедикаментозный метод лечения, в том числе и у женщин с имплантами. Анализ результатов отдаленных результатов с отсутствием рецидивов кист в 95% случаев позволил разработать показания и противопоказания к консервативному лечению кист молочной железы [8]. Показания к применению: кистозное образование с однородным анэхогенным отражением сигнала; киста с перифокальным воспалением; киста с нагноением; рецидив кисты; многокамерные кисты; серома в зоне послеоперационного рубца.

Противопоказания проведения озонотерапии: кисты с внутрикистозными разрастаниями; ранний период после различных, в т.ч. внутренних кровотечений из других органов; геморрагический инсульт, гипертиреоз; острая алкогольная интоксикация; склонность к судорогам; тромбоцитопения; снижение свертываемости крови; аллергия на озон.

Таким образом, введение в полость кисты молочной железы озонно-кислородной смеси в высоких концентрациях 40-80 мкг/мл является высокоэффективной методикой, позволяющей избежать в ряде случаев, применения антибиотиков, а также хирургического вмешательства.

Мастодинон оказал положительное воздействие, снижая клинические проявления мастопатий во всех случаях, что определяет целесообразность его использования в практике как самостоятельного вида лечения, так и в комбинации с озонотерапией.

Выводы:

1. Склерозирование кист молочной железы с озонотерапией – высокоэффективный метод лечения, в том числе при наличии импланта.
2. Эндопротезы молочной железы не являются противопоказанием для проведения аспирации и лечения кист молочной железы.
3. Препарат Мастодинон показал свою высокую эффективность и хорошую переносимость при лечении масталгии у женщин после косметического эндопротезирования, улучшение психологического и эмоционального состояния, повышая уровень качества жизни пациенток, особенно при длительном применении.
4. Полученные данные исследования на протяжении 12 месяцев, позволяют сделать вывод о необходимости применения препарата Мастодинон в комплексе с озонотерапией у пациенток с кистами молочных желез после эндопротезирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М. А. с соавт. Исследование воздействия озона на организм при различных путях введения // Тезисы док. 2 конф. «Озон – получение, применение». – М., 1997. С. 15.
2. Булынин В. И., Ермаков А. И. с соавт. Применение озона в комплексном лечении хирургических заболеваний // Сб. науч.-прак. работ. Воронеж, 1998. С. 15-19.
3. Бурдина И. И., Рожкова Н. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Якобс О. Э. Применение Мастодиона для лечения масталгии у пациенток, перенесших эндопротезирование молочной железы // Акушерство и гинекология. 2018. № 12. С. 164-170.
4. Бурдина Л. М. Фитопрепараты для лечения мастопатии и сопутствующих менструальных расстройств // Материалы конференции «Современные аспекты лечения заболеваний молочной железы». М., 2004. С. 6-8.
5. Ведунова М. В. Состояние эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме и его коррекции низкими дозами озона: автореф. дисс. ... к. б. н. Н. Новгород, 2008.
6. Доброкачественные заболевания молочной железы / под ред. Каприна А. Д., Рожковой Н. И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 272 с.
7. Мастопатии / под ред. Каприна А. Д., Рожковой Н. И., М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 320 с.
8. Запирова С. Б., Буданова М. В., Рожкова Н. И. Озонотерапия – новый метод консервативного лечения кист молочной железы // Вестник РНЦРР МЗРФ. 2010. № 10.
9. Округ И. Е. Влияние озонированного физиологического раствора на показатели системы гомеостаза: дисс.... к. б. н. Н. Новгород, 2000.
10. Национальное руководство «Маммология» // под ред. А. Д. Каприна, Н. И. Рожковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 2-ое изд. 14: 311-315.
11. Рожкова Н. И., Бурдина И. И. Клинико-рентгено-патоморфологическая характеристика и лечение диффузных доброкачественных заболеваний молочной железы (мастопатии). М., 2010. С. 1-30.

12. Рожкова Н. И., Бурдина И. И. Особенности диагностики молочной железы у женщин, перенесших эндопротезирование // Вестник РНЦРР МЗРФ. 2010. № 10.
13. Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Якобс О. Э. Своевременное лечение диффузных гиперплазий – профилактика рака молочной железы // Онкогинекология. Опухоли молочной железы. 2016. № 1. С. 4-11.
14. Рожкова Н. И., Бурдина Л. М., Сметник В. П., Бурдина И. И. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2008. № 2. С. 48-54.]
15. Рожкова Н. И., Бурдина И. И., Запирова С. Б., Мазо М. Л., Прокопенко С. П., Якобс О. Э. Лечение доброкачественных заболеваний молочной железы и мастодинии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. № 3. С. 22-27.
16. Савелло В. Е., Шумакова Т. А., Куценко В. И. Комплексная лучевая диагностика осложнений аугментационной маммопластики. Эдби-СПб, 2009. 176 с.
17. Сотникова Л. С., Сотников А. А., Удут Е. В., Тонких О. С. Возможность применения растительного лекарственного препарата после эндопротезирования молочных желез // РМЖ. 2014. № 14. С. 1039.
18. Сутурина Л. В., Попова Л. Н. Динамика клинических симптомов и коррекции антиоксидантной недостаточности у женщин с диффузной мастопатией при использовании растительного препарата Мастодинон // Акушерство и гинекология. 2012. № 8/1. С. 56-59.
19. Фёдоров Н. М., Нохрин Д. Д. Роль ультразвуковой диагностики в распознавании осложнений после увеличивающей маммопластики свободным гелем // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10, № 2 (51). С. 79-80.
20. Halaska M., Beles P., Gorkov C., Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitexagnuscustusextract: result of a placebo-controlled double-blind study // Breast. 1999. Vol. 8, N 4. P. 175-181.
21. Sunnen G. V. Ozon in medicine // Proceed. 12 Ozon World congress «Ozon in medicine». NY, 1989. Vol. 3. P. 1-16.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: irina196504@rambler.ru.

Бурдина Ирина Игоревна, к. м. н., старший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Москва; член Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов; <https://orcid.org/0000-0002-5991-0186>.

Запирова Самира Бадрузамановна, к. м. н., старший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Москва; член Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейского комитета радиологов; <https://orcid.org/0000-0001-7154-3326>.

Рожкова Надежда Ивановна, профессор, д. м. н., заслуженный деятель науки РФ, руководитель Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Москва; профессор кафедры «Клиническая маммология, лучевая диагностика и лучевая терапия» ФНМО МИ РУДН, г. Москва; президент Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Ассоциации онкологов России, член Европейского Комитета радиологов; <https://orcid.org/0000-0003-0920-1549>.

Лабазанова Патимат Гаджимурадовна, младший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Москва; член Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейского комитета радиологов; <https://orcid.org/0000-0003-1500-4381>.

Мазо Михаил Львович, к. м. н., старший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Москва; доцент кафедры «Клиническая маммология, лучевая диагностика и лучевая терапия» ФНМО МИ РУДН, г. Москва; генеральный секретарь Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейского комитета радиологов; <https://orcid.org/0000-0002-1313-6420>.

Прокопенко Сергей Павлович, доцент, к. м. н., заведующий отделением комплексной диагностики и интервенционной радиологии в маммологии Национального центра онкологии

репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Москва; заведующий кафедрой «Клиническая маммология, лучевая диагностика и лучевая терапия» ФНМО МИ РУДН, г. Москва; вице-президент Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейского комитета радиологов; <https://orcid.org/0000-0002-0369-5755>.

Якобс Ольга Эдмундовна, д. м. н., старший научный сотрудник Национального центра онкологии репродуктивных органов «МНИОИ им. П. А. Герцена» – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, г. Москва; доцент кафедры «Клиническая маммология, лучевая диагностика и лучевая терапия» ФНМО МИ РУДН, г. Москва; член Российской Ассоциации Маммологов, член Российского общества рентгенологов и радиологов, член Европейского комитета радиологов; <https://orcid.org/0000-0002-9252-7154>.

Фёдоров Николай Михайлович, доцент, к. м. н., доцент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-12-16

Кузьмина Ю. С., Жмуров В. А., Мищенко Т. А., Жмуров Д. В.,
Осипенко К. А., Нурдинова Н. С., Рогожкина Ю. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Цель работы. Изучить клинико-лабораторные показатели, определяющие неблагоприятный исход заболевания, среди пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 124 пациента с циррозом печени, 64 – основная группа, среди которых зафиксирован летальный исход и 60 человек с благоприятным исходом заболевания. Всем пациентам выполнялось полное клинико-лабораторное исследование.

Результаты исследования. В результате проведенного исследования выявлено, что предикторами неблагоприятного исхода цирроза печени являются: предшествующая алкоголизация, несоблюдение рекомендованных лечебных мероприятий, позднее обращение за медицинской помощью, избыточная масса тела, более выраженные показатели печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, а также более выраженная анемия, гипопротейнемия, коагулопатия и более высокий уровень креатинина.

Заключение. Выявлены клинико-лабораторные показатели, которые могут быть использованы как предикторы неблагоприятного исхода цирроза печени.

Ключевые слова: цирроз печени, факторы неблагоприятного исхода, лабораторные показатели.

Актуальность. Оптимизация прогноза у больных циррозом печени остается важной клинической задачей, так как удельный вес лиц трудоспособного возраста, среди умерших пациентов, составляет 70%, что свидетельствует о высокой социально-экономической значимости проблемы [1]. При этом увеличение числа этиологических факторов в прогрессировании заболевания определяет необходимость дифференцированного подхода в проведении профилактических и лечебных мероприятий. Важно заметить, что более чем у 50% больных манифестация болезни может происходить на этапе декомпенсированной стадии, наличие которой свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания, когда более чем у 70% больных в качестве единственного метода лечения рассматривается трансплантация печени, проведение которой в нашей стране ограничено [2, 3, 4, 6, 7]. В экономически развитых странах цирроз печени входит в число шести основных причин смерти лиц в возрасте 35–60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения. В США различными заболеваниями печени страдают приблизительно 2,6 млн человек [8, 9]. Широкая распространённость циррозов печени, их прогрессирующее течение, высокая частота и тяжесть осложнений, приводящих к значительным экономическим потерям, определяют актуальность проблем, связанных с вопросами их диагностики, лечения и прогноза [10]. Существует ряд шкал для определения тяжести цирроза печени. В течение последних 50 лет для оценки тяжести цирроза печени и прогноза используется классификация Чайлд-Пью (Child-Pugh-Turcotte), которая может предсказать продолжительность жизни у пациентов с циррозом печени. Оценка в 10 баллов или больше связана с 50% вероятностью смерти в течение

1 года [11, 12, 13, 14]. С 2002 г. широко используемой системой оценки тяжести пациентов с заболеваниями печени стала шкала MELD (модель для конечной стадии заболевания печени, Model for end-stage liver disease), которая была предложена в Клинике Мэйо, с исчислением от 6 до 40 баллов. Шкала применяется для прогноза летальности у пациентов с декомпенсированными циррозами печени [15, 16]. При работе с этими шкалами необходимо учитывать достаточно большое количество клинических и лабораторных показателей. В связи с этим, возникает необходимость разработки более четкого алгоритма прогноза летального исхода по более раннему обнаружению предикторов.

Цель. Изучить клинико-лабораторные показатели, определяющие неблагоприятный исход заболевания, среди пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 124 пациента, госпитализированных в МСЧ «Нефтяник» в период с января 2016 года по декабрь 2018 года. В основную группу пациентов вошли 64 пациента с циррозом печени, среди которых зафиксирован летальный исход заболевания. Для сравнения была сформирована группа контроля из 60 пациентов с циррозом печени, с благоприятным исходом, которые были выписаны с улучшением после госпитализации. В группе контроля мужчин было 38 человек, женщин – 22 человека. Средний возраст в данной группе среди мужчин $48,1 \pm 0,9$ года, среди женщин – $44,7 \pm 1,4$ года.

Диагноз цирроз печени был подтверждён среди пациентов обеих групп на основании Клинических рекомендаций Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени (2015 г.).

Kuzmina Yu. S., Zhmurov V. A., Mishchenko T. A., Zhmurov D. V., Osipenko K. A., Nurtdinova N. S., Rogozkina Yu. A.

Tyumen State Medical University, Tyumen

Medical hospital "Neftyannik", Tyumen

CLINICAL AND LABORATORY FACTORS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS OF THE LIVER

Aim. To study clinical and laboratory parameters that determine the unfavorable outcome of the disease among patients with cirrhosis of the liver.

Materials and methods. The study involved 124 patients with cirrhosis of the liver, 64-the main group, among which a fatal outcome was recorded and 60 people with a favorable outcome of the disease. All patients underwent a complete clinical and laboratory study.

Research result. The study revealed that predictors of an unfavorable outcome of liver cirrhosis are: previous alcoholism, non-compliance with recommended treatment measures, late medical treatment, overweight, more pronounced indicators of hepatic cell failure, cytolysis, as well as more pronounced anemia, hypoproteinemia, coagulopathy and higher creatinine levels.

Conclusion. Clinical and laboratory indicators that can be used as predictors of an unfavorable outcome of liver cirrhosis were identified.

Keywords: liver cirrhosis, adverse outcome factors, laboratory parameters.

В основной и контрольной группах проведен анализ анамнестических данных, с уточнением наличия терапии патологии печени на догоспитальном этапе, выявления факторов в анамнезе, оказывающих влияние на печень, сведений о предшествующих госпитализациях, анамнестических данных о сопутствующей патологии.

Всем пациентам выполнялось лабораторное исследование крови. Из показателей общего анализа крови оценивались такие как: уровень эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоформула, СОЭ. Из биохимических показателей оценивались уровень общего белка, альбумины, глобулины, АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТП, креатинин. В системе гемостаза проведена оценка уровня ПТИ, фибриногена, АЧТВ, МНО.

Статистическая обработка проводилась в программе Statistika 6.0. Результаты наблюдений были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро-Уилкса. При оценке количественных данных учтены средние значения \pm среднеквадратичное отклонение. Чтобы оценить взаимосвязь между рядом оцениваемых показателей был выполнен корреляционный анализ с расчётом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Различия статических величин и корреляционные связи считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Оценивая данные, полученные в двух независимых группах, применялся U-критерий Манна-Уитни. При оценке множественных сравнений был использован критерий Краскела-Уоллиса.

Результаты исследования. В основной группе исследуемых мужчины составляли 29 человек, женщины – 35 человек. Средний возраст мужчин составил $53,5 \pm 2,1$ года, женщин $46,3 \pm 1,9$ лет. В зависимости от этиологии на первом месте были пациенты с алиментарно-токсическим циррозом печени – 65,6% ($n = 42$), вирусная этиология встречалась на втором месте – 21,9% ($n = 14$), на третьем месте – сочетание алиментарного и вирусного цирроза печени 12,5% ($n = 8$).

При поступлении пациентов в стационар оценивалась давность ухудшения состояния, и она составляла в основной группе пациентов $8,3 \pm 0,8$ дня. В группе контроля ухудшение состояние возникло $4,7 \pm 1,0$ дней до момента госпитализации ($p < 0,05$). В анамнезе среди основной группы пациентов у 75% пациентов ($n = 48$) накануне было злоупотребление алкогольными напитками различной крепости. В контрольной группе 48,3% пациентов ($n = 29$) указывали на предшествующую алкоголизацию ($p < 0,05$). При поступлении отмечалось, что 87,5% пациентов ($n = 56$) основной группы по собственной воле не принимали лекарственные препараты для лечения цирроза печени. Среди пациентов группы контроля данный показатель составлял лишь 40% ($n = 24$). В анамнезе у 60,9% пациентов основной группы ($n = 39$) имелись сопутствующие заболевания. Наиболее частым сопутствующим заболеванием была артериальная гипертензия (61,9%), на втором месте – сахарный диабет 2 типа (26,1%). В группе контроля сопутствующие заболевания зафиксированы у 45% пациентов ($n = 27$). В данной группе исследуемых, так же самой частой сопутствующей патологией была артериальная гипертензия (46,6%), реже встречались ХОБЛ (31,1%), мочекаменная болезнь (13,3%), ИБС (8,8%). При оценке тяжести состояния пациентов было получено, что в основной группе пациентов в большинстве случаев был класс С цирроза печени по шкале Чайлд-Пью (64,2%), класс В – 31,2%, класс А – 4,6%. В контрольной группе распределение по классам Чайлд-Пью следующее: класс С – 43,3%, класс В – 26,6%, класс А – 30%. Это подтверждает позднее обращение пациентов основной группы за медицинской помощью, не соблюдение рекомендаций врача на амбулаторном этапе. При расчете индекса MELD показатель более 18 ед. был получен в основной группе пациентов у 54,7%, в контрольной группе у 22% пациентов.

В группе неблагоприятного исхода среди пациентов преобладающим клиническим синдромом была

печеночная энцефалопатия (50,7%), в группе контроля – отечно-асцитический синдром (52,8%).

При оценке объективного нутритивного статуса всем пациентам рассчитывался индекс массы тела [17]. У 34,3% пациентов основной группы зафиксирован индекс массы тела более 25 кг/м². В сравнении с контрольной группой индекс массы тела более 25 кг/м² получен у 18,3% исследуемых (p < 0,01).

При оценке лабораторных показателей у 64,2% пациентов основной группы была зафиксирована анемия. Количество эритроцитов было достоверно ниже в группе неблагоприятного исхода и составляло 3,61 ± 0,8 × 10¹²/л. В группе контроля количество эритроцитов 4,01 ± 0,67 × 10¹²/л (p < 0,01) Средний уровень гемоглобина среди пациентов первой группы составил 82,7 ± 2,4 г/л, во второй группе – 94,3 ± 3,1 г/л (p < 0,01). По цветному показателю в 32% случаев среди пациентов основной группы – нормохромная анемия, в 18% – гипохромная анемия, 14% – гиперхромная анемия (p < 0,05). Тромбоцитопения выявлена у 76% пациентов из группы неблагоприятного исхода, средний уровень тромбоцитов в первой группе – 112,1 ± 4 × 10⁹/л, во второй – 154,8 ± 3,2 × 10⁹/л (табл. 1). Уровень тромбоцитов достоверно был ниже среди пациентов с высоким индексом по шкале MELD (p < 0,05). Средний уровень общего белка основной группы составил 44,5 ± 1,6 г/л. В группе контроля среди пациентов уровень белка был ниже в сравнении с первой группой и составлял 57,3 ± 2,2 г/л (p < 0,01). Степень снижения уровня общего белка коррелировала с выраженность отечно-асцитического синдрома (p < 0,05, r = 0,368). При оценке лабораторных показателей диагностировался цитолитический синдром (средний уровень трансаминаз в первой группе составил: АСТ – 354,7 ± 4,6 Ед/л, АЛТ – 398,2 ± 2,8 Ед/л). Во второй группе уровень трансаминаз составил: АСТ – 202,6 ± 1,6 Ед/л, АЛТ – 232,9 ± 4,6 Ед/л. В биохимическом анализе крови у 59,1% исследуемых пациентов среди первой группы выявлена гипербилирубинемия (средний уровень общего билирубина – 232,6 ± 5,7 мкмоль/л). Во второй группе пациентов средний уровень общего билирубина был ниже и составил 198,7 ± 3,1 мкмоль/л (p < 0,01). Уровень креатинина был достоверно выше в группе неблагоприятного исхода среди пациентов с циррозом печени, средний уровень составил 196,3 ± 3,2 мкмоль/л. Данный показатель можно отнести к неблагоприятным факторам исхода цирроза печени, в рамках развития гепаторенального синдрома с острым почечным повреждением (табл. 2). При оценке коагулограммы выявлены более тяжелые нарушения свертываемости крови в первой исследуемой группе. Средний уровень ПТИ в первой группе составил 34,2 ± 0,97%, во второй исследуемой группе – 48,0 ± 2,71% (p < 0,01). Протромбиновое время было достоверно повышено в первой группе пациентов (19,01 ± 0,23 секунд), во второй группе – 15,6 ± 0,8 секунд (p < 0,05). Активированное частичное тромбопластиновое время было увеличено до значений

46,7 ± 1,8 секунд в первой исследуемой группе и до 38,5 ± 0,4 в группе контроля (p < 0,01) (табл. 3).

Таблица 1

Показатели развернутого анализа крови среди исследуемых групп пациентов

Показатель	Основная группа (n = 64)	Контрольная группа (n = 60)	p
Эритроциты, ×10 ¹² /л	3,61 ± 0,8	4,01 ± 0,67	p < 0,01
Гемоглобин, г/л	82,7 ± 2,4	94,3 ± 3,1	p < 0,01
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	112,1 ± 4,0	154,8 ± 3,2	p < 0,01
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9,76 ± 1,22	8,92 ± 2,61	p > 0,05
MCV, фл	85,3 ± 0,34	91,7 ± 0,20	p < 0,05
MCH, пг	30,1 ± 0,10	31,8 ± 0,41	p > 0,05
MCHC, г/л	334,2 ± 1,03	345,7 ± 2,3	p < 0,05

Таблица 2

Биохимические показатели крови среди исследуемых групп пациентов

Показатель	Основная группа (n = 64)	Контрольная группа (n = 60)	p
Общий белок, г/л	44,5 ± 1,6	57,3 ± 2,2	p < 0,01
Альбумины, г/л	31,2 ± 1,9	39,3 ± 2,6	p < 0,01
Глобулины, г/л	43,3 ± 2,1	45,8 ± 0,6	p > 0,05
АСТ, ед	354,7 ± 4,6	202,6 ± 1,6	p < 0,001
АЛТ, ед	398,2 ± 2,8	232,9 ± 4,6	p < 0,001
Щф, ед/л	341,2,3 ± 1,03	298,3 ± 1,5	p < 0,05
ГГТП, ед/л	76,3 ± 2,8	71,8 ± 3,4	p > 0,05
Общий билирубин, мкмоль/л	232,6 ± 5,7	198,7 ± 3,1	p < 0,01
Креатинин, мкмоль/л	196,3 ± 3,2	121,7 ± 3,3	p < 0,05

Таблица 3

Показатели гемостаза среди исследуемых групп пациентов

Показатель	Основная группа (n = 64)	Контрольная группа (n = 60)	p
Фибриноген, г/л	4,32 ± 0,6	3,78 ± 0,61	p > 0,05
ПТИ, %	34,2 ± 0,97	48,0 ± 2,71	p < 0,01
АЧТВ, сек	46,7 ± 1,8	38,5 ± 0,4	p < 0,01
ПВ, сек	19,01 ± 0,23	15,6 ± 0,8	p < 0,05
МНО	1,27 ± 0,02	1,14 ± 0,05	p > 0,05

Обсуждение. На основании анализа течения цирроза печени у исследуемой основной группы пациентов получено, что наиболее частым этиологическим вариантом течения цирроза печени является алиментарно-токсический вариант. При оценке гендерной структуры среди исследуемых пациентов обращает внимание преобладающая частота тяжелого, декомпенсированного течения цирроза печени среди лиц мужского пола. Позднее обращение в стационар и алкоголизация накануне ухудшения состояния пациентов являются дополнительными факторами неблагоприятного исхода цирроза печени. Так, при мета-анализе 20 исследований (1994-2005 гг. Маев И. В. Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н.) [18, 19, 20], было показано, что прием алкоголя в дозах 210-560 г в неделю значительно ухудшает исходы пациентов: отношение шансов раз-

вития декомпенсированного ЦП составило 3,54. По данным группы авторов (Щаницына С. Е., Бурневич Э. З., Никулкина Е. Н., Филатова А. Л., Мухин Н. А., 2018 г.) отношение шансов развития декомпенсации цирроза печени при алкоголизации составляет 1,53. Хотя гепатотоксическое влияние алкоголя очевидно, а частота его приема у больных хроническим гепатитом С выше, чем в популяции [18, 20], тем не менее, роль злоупотребления алкоголем как фактора риска неблагоприятных исходов у пациентов с циррозом печени в исходе хронического гепатита С подтверждается не всегда. Это связано с тем, что влияние алкоголя как ко-фактора прогрессирования оценить сложно. В российской популяции больных циррозом печени доля пациентов с вирусно-алкогольным поражением печени является высокой: так, в работе А. И. Хазанова и соавт. приблизительно у трети из 209 больных вирусным циррозом печени прием алкоголя (≥ 50 г/сут) был дополнительным фактором поражения печени, а также фактором риска летального исхода [19, 20, 21].

Отсутствие терапии на догоспитальном этапе оказывает неблагоприятный исход на течение цирроза печени. Так, в ряде исследований ученых показано, что при проведении противовирусной терапии риск развития цирроза печени снижался более чем в 2 раза, а при эффективном лечении – почти в 3 раза [20, 22, 23]. У больных циррозом печени противовирусная терапия также приводит к улучшению исходов, в частности риск декомпенсации цирроза печени снижался приблизительно в 2 раза при проведении противовирусной терапии и достижении устойчивого вирусологического ответа. Современные режимы противовирусной терапии препаратами с прямым противовирусным действием обеспечивают очень высокую частоту устойчивого вирусологического ответа. Достижение устойчивого вирусологического ответа целесообразно не только с клинической, но и с экономической точки зрения. Фармакоэкономический анализ (2002-2013 гг.) показал, что через 5 лет после достижения устойчивого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С стоимость медицинской помощи уменьшается в 13 раз за счет снижения частоты гепатоцеллюлярной карциномы и смертности по сравнению с пациентами, не ответившими на противовирусную терапию и не получавшими лечение [24].

Наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний и увеличение массы тела обеспечивают более тяжелую декомпенсацию цирроза печени с высоким риском летального исхода. Среди компонентов метаболического синдрома значимым фактором риска развития цирроза печени у больных хроническим гепатитом С (F0-F3) были избыточная масса тела/ожирение (> 25 кг/м²), а фактором риска декомпенсации цирроза печени – сахарный диабет 2 типа. Взаимосвязь между компонентами метаболического синдрома и прогрессированием хронического гепатита С является чрезвычайно сложной и многогранной. Во-первых, наличие хронического заболевания печени само по

себе независимо от этиологии влияет на метаболизм глюкозы, а сахарный диабет 2 типа развивается у 30-60% пациентов с циррозом печени [20, 25]. Во-вторых, описана триггерная роль HCV-инфекции в развитии диабета [26]. В-третьих, уже имеющийся диабет у больных хроническим гепатитом С, вне зависимости от времени его возникновения, способствует развитию цирроза печени и его декомпенсации [27], а также увеличению частоты гепатоцеллюлярной карциномы [29]. В нашем исследовании СД 2 типа имелся у 5% больных хроническим гепатитом С (F0-F3), у 25% больных ЦП и у 35% пациентов с декомпенсированным циррозом печени. В популяционном тайваньском исследовании показано, что сахарный диабет 2 типа является фактором риска развития не только цирроза печени, но и его декомпенсации: у больных с диабетом декомпенсация цирроза печени отмечалась в 2 раза чаще [28].

Заключение. Среди пациентов с циррозом печени существует ряд факторов, которые отягощают течение заболевания и приводят к фатальному исходу. Данные факторы могут носить модифицированный характер такие, как: алкоголизация, отсутствие терапии на догоспитальном этапе, позднее обращение за медицинской помощью, избыточная масса тела/ожирение. К немодифицируемым факторам относятся сопутствующие хронические заболевания. Прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности как фактор летального исхода можно оценить по ряду лабораторных показателей, таких как степень анемии, выраженность цитолиза, уровня креатинина, гипопропротеинемии и коагулопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белякин С. А. Летальность от цирроза печени по данным многопрофильного стационара / С. А. Белякин, А. Н. Бобров, С. В. Плюснин, А. И. Хазанов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Материалы 14-й Рос. конф. «Гепатология сегодня». 2009. № 1. С. 7.
2. Блюм Х. Е. Гепатит С: современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2005. Т. 15, № 1. С. 20-25.
3. Бобров А. Н., Павлов А. И., Плюснин С. В. и др. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2006. Т. 16, № 2. С. 1924.
4. Баранова Е. Н. Цирроз печени, прогностическое значение клинико-вегетативных показателей: автореф. Барнаул, 2013.
5. ВОЗ. Индекс массы тела. [Электронный ресурс] https://www.who.int/childgrowth/standards/bmi_for_age/ru. (дата обращения: 01.05.2020).
6. Игнатова Т. М., Апросина З. Г., Серов В. В., Мухин Н. А. Течение и прогноз хронической HCV-инфекции // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2000. Т. 10, № 1. С. 9.
7. Иванец Н. Н., Кошкина Е. А. Медико-социальные последствия злоупотребления алкоголем в России // Алкогольная болезнь: реферативный сборник ВИНТИ. М., 2000. № 1. С. 3-8.
8. Ивашкин В. Т. Лечение осложнений цирроза печени // Клинические рекомендации Российского Общества по Изучению Печени. 2015.
9. Морозова Т. С., Гришина И. Ф., Гурикова И. А., Серов Н. А. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических

- вирусных заболеваниях печени // Уральский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 78-86.
10. Маев И. В., Абдурахманов Д. Т., Андреев Д. Н. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы // Терапевтический архив. 2014. № 86 (4). С. 108-116.
 11. Осипенко М. Ф., Бикбулатова Е. А., Холин С. И. Цирроз печени: как продлить жизнь больному? // Медицинский совет. 2015. № 13. С. 76-79.
 12. Субботина И. В. Особенности течения и исходы цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии: автореф. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. С. 4-8.
 13. Хазанов А. И., Плюснин С. В., Васильев А. П. и др. Алкогольные и вирусные циррозы печени у стационарных больных (1996-2005 гг.): распространенность и исходы. // Росс. Журн. Гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007. № 17 (2). С. 19-28.
 14. Шкляев А. Е., Малахова И. Г., Горбунов Ю. В., Коварина Ж. А., Рачихина А. Н. Факторы риска летального исхода при заболеваниях печени (ретроспективный и проспективный анализ) // Практическая медицина. 2014. № 77. С. 74-77.
 15. Щаницына С. Е., Бурневич Э. З., Никулкина Е. Н., Филатова А. Л., Мухин Н. А. Прогностические факторы неблагоприятных исходов хронического гепатита С // Клиническая фармакология и медицина. 2018. № 1. С. 14-18.
 16. Яковенко, А. В. Цирроз печени: вопросы терапии // Consilium Medicum. 2006. № 8 (7). С. 13-17.
 17. Aleman S., Rahbin N., Weiland O. et al. A risk for hepatocellular carcinoma persists long-term after sustained virologic response in patients with hepatitis C-associated liver cirrhosis // Clin Infect Dis. 2013. V. 57 (2). P. 230-6.
 18. Bruno S., Stroffolini T., Colombo M. et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Italian Association of the Study of the Liver Disease (AISF) // Hepatology. 2007. V. 45 (3). P. 579-87.
 19. Cai C.-J., Chen H.-A., Lu M.-Q., CHEN G.-H. Model for end-stage liver disease sodium predicts prognosis in patients with chronic severe hepatitis B // Chinese Medical Journal. 2008. Vol. 121, № 20. P. 2065-2069.
 20. Calzadilla-Bertot L, Vilar-Gomez E, Torres-Gonzalez A, et al. Impaired glucose metabolism increases risk of hepatic decompensation and death in patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis // Dig Liver Dis. 2016. V. 48 (3). P. 283-90.
 21. Forrest E., Singhal S., Haydon G. et al. Grading alcoholic hepatitis // Hepatology. 2005. Vol. 42, № 2. P. 495.
 22. Gunnarsdottir S. A. Liver cirrhosis: epidemiological and clinical aspects. Goteborg: Goteborgs universitet, 2008. 75 s.
 23. Garcia-Compean D., Jaquez-Quintana J. O., Maldonado-Garza H. et al. Hepato-genous diabetes. Current views of an ancient problem // Ann Hepatol. 2009. V. 8 (1). P. 13-20.
 24. Huang Y. W., Yang S. S., Fu S. C. et al. Increased risk of cirrhosis and its decompensation in chronic hepatitis C patients with new-onset diabetes: a nationwide cohort study // Hepatology. 2014. V. 60 (3). P. 807-14.
 25. Kanwal F., Kramer J. R., Ilyas J. et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U. S. Veterans with HCV // Hepatology. 2014. V. 60 (1). P. 98-105.
 26. Ruhl C. E., Menke A., Cowie C. C. et al. Relationship of hepatitis C virus infection with diabetes in the U.S. population // Hepatology 2014. V. 60 (4). P. 1139-49.
 27. Smith-Palmer J., Cerri K., Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits // BMC Infect Dis. 2015. V. 15 (1). P. 19.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail yulkuz@ro.ru.

Кузьмина Юлия Сергеевна, ассистент кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Жмуров Владимир Александрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Мищенко Татьяна Андреевна, к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Жмуров Денис Владимирович, к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Осипенко Карделия Аршаковна, врач высшей категории, заместитель генерального директора – главного врача по поликлинической работе АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень.

Нурдинова Наталья Сергеевна, врач-терапевт высшей категории, заведующая терапевтическим отделением поликлиники АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень.

Рогожкина Юлия Александровна, к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-17-20

Прохорова О. В.

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург

ПОДГОТОВКА К РОДАМ У ПЕРВОРОДЯЩИХ: ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА НЕКОТОРЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА

Цель. Изучение влияния комплексной психопрофилактической подготовки к родам у первородящих пациенток на некоторые особенности их психоэмоционального статуса.

Материалы и методы. Проведено кросссекционное проспективное исследование 286 первородящих женщин в доношенном сроке беременности, в возрасте от 21 до 35 лет, среди них 142 беременные (основная группа) посещали курсы комплексной психопрофилактической подготовки к родам в III триместре беременности. Контрольную группу составили 144 первородящие, не посещавшие курсы антенатальной подготовки. Для оценки психоэмоционального статуса беременных применялся метод оценки психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) по Добрякову И. В. Оценка тревожности производилась по шкале ситуативной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина.

Результаты. Выявлено, что посещение первородящими женщинами курсов подготовки к родам 4,8 раза чаще вело к формированию оптимального типа психологического компонента гестационной доминанты. Эффекты посещения занятий по дородовой подготовке на уровень ситуационной тревожности беременных проявлялись в виде значимого снижения ее уровня – ОШ 0,28 (95% ДИ 0,15-0,54).

Заключение. Проведение комплексной антенатальной подготовки к родам у первородящих, ведет к улучшению некоторых эмоциональных характеристик беременных, включая формирование оптимального типа психологического компонента гестационной доминанты и снижение ситуационной тревожности.

Ключевые слова: первородящие, подготовка к родам, психологическое состояние беременных, психологический компонент гестационной доминанты, ситуационная тревожность, личностная тревожность.

Актуальность. Эмоциональное и психологическое благополучие первородящей женщины вносит значительный вклад в ее восприятие беременности и родов [1, 2]. Страх предстоящих первых родов, зачастую связанный с отсутствием достоверных медицинских знаний о физиологии родового акта, ассоциирован с целым рядом серьезных акушерских осложнений, среди которых повышенный риск аномалий родовой деятельности, родового травматизма, интранатальной гипоксии плода [2-4]. Нарушенное психологическое состояние женщины перед родами закономерно обуславливает ее неспособность в дальнейшем эффективно взаимодействовать с новорожденным и может служить дополнительным стрессором, влияющим на внутрисемейные отношения в дальнейшем [5-8].

В контексте парадигмы безопасного перинатально ориентированного акушерства особое значение придается программам структурированной подготовки к родам с использованием междисциплинарного подхода. Центральным звеном в данном случае является метод психопрофилактической подготовки беременных к родам (ПППБ). ПППБ – это форма пренатальной подготовки пациенток путем проведения специальных занятий, направленных на преодоление страха перед родами, полное предупреждение или значительное облегчение родовой боли, а также профилактику целого ряда акушерских осложнений. Психопрофилактическая подготовка является основой метода, который служит важнейшим звеном в системе рациональной организации родовспоможения и при правильном

использовании обладает высокой эффективностью [9, 10].

Своевременно и правильно проведенная ПППБ имеет своим результатом целый перечень результатов, среди которых:

1. Формирование правильного представления о родах как о естественном процессе, основанное на информации об основах анатомии и физиологии женских половых органов вне и во время беременности, физиологии родового акта.
2. Устранение негативных эмоций и чувства страха, связанных с имеющимися или предполагаемыми осложнениями при вынашивании беременности, опасениями возможных отклонений в течении предстоящих родов или их неблагоприятных исходов для женщины и новорожденного.
3. Создание стабильной положительной установки на родовый акт, формирование стойкой уверенности в том, что в развитии и завершении родового акта весьма важная и активная роль принадлежит самой женщине и что от направленности её поведения может зависеть характер течения родов и степень благополучия их исхода.
4. Формирование определенных телесных навыков (дыхательные практики, позиции в родах, приёмы обезболивания схваток).

Цель исследования: изучение влияния комплексной психопрофилактической подготовки к родам у первородящих пациенток на некоторые особенности их психоэмоционального статуса.

Prokhorova O. V.

Ural State Medical University, Ekaterinburg

PREPARATION FOR THE FIRST CHILDBIRTH: ASSESSMENT OF THE IMPACT ON SOME CHARACTERISTICS OF PSYCHOLOGICAL STATUS

Aim. To study of the influence of complex psycho-preventive preparation for childbirth in primiparous patients on some features of their psycho-emotional status.

Materials and methods. A cross-sectional prospective study of 286 nulliparous women in full-term pregnancy, aged 21 to 35 years, was carried out, among them 142 pregnant women (the main group) attended courses of complex psycho-preventive preparation for childbirth in the third trimester of pregnancy. The control group consisted of 144 primiparas who did not attend antenatal training courses. To assess the psychological status of pregnant women, the method for assessing the psychological component of the gestational dominant (PCGD) was used according to I. V. Dobryakov. Anxiety was assessed according to the scale of situational and personal anxiety Ch.D. Spielberger and Yu.L. Khanina.

Results. It was revealed that attending birth-giving women 4.8 times more often leads to the formation of the optimal type of psychological component of the gestational dominant. The effects of attending antenatal training classes on the level of situational anxiety in pregnant women are manifested in the form of a significant decrease in its level – OR 0.28 (95% CI 0.15-0.54).

Conclusion. Comprehensive antenatal preparation for childbirth in primiparous leads to an improvement in some emotional characteristics of pregnant women, including the formation of the optimal type of psychological component of the gestational dominant and a decrease in situational anxiety.

Keywords: nulliparous, preparation for childbirth, the psychological state of pregnant, psychological component of gestational dominance, situational anxiety, personal anxiety.

Материалы и методы. Было проведено кроссекционное проспективное исследование 286 первородящих женщин в доношенном сроке беременности, в возрасте от 21 до 35 лет, средний возраст составил 26,5 лет. Критериями включения в исследование являлись: предстоящие первые роды при одноплодной беременности, отсутствие использования вспомогательных репродуктивных технологий, отсутствие соматических заболеваний в стадии суб- и декомпенсации, отсутствие акушерских осложнений, предполагающих ограничение физической активности беременных (угроза прерывания беременности, предлежание плаценты и др.), отсутствие применения любых психоактивных препаратов в настоящее время, согласие пациентки на участие в исследовании. Среди этих пациенток 142 беременные (основная группа) посещали курсы дородовой подготовки в III триместре беременности. Школа для беременных проводилась в групповом формате и представляла собой 15 занятий, каждое из которых включало в себя информационный блок, психологический тренинг, в том числе дыхательные практики, и систему физических упражнений – специализированный пилатес для беременных. Контрольная группа была представлена 144 первородящими в сроке беременности 37-40 недель, не посещавшими курсы дородовой подготовки.

Выборка пациенток для данного исследования проводилась таким образом, что достоверных различий в деталях акушерско-гинекологического анамнеза, наличию или отсутствию профессиональных вредностей и бытовых интоксикаций между группами не было. При применении методов проверки однородности характеристик двух независимых выборок обнаружено, что

по частоте встречаемости гинекологической и экстрагенитальной патологии значимых различий также нет.

Для оценки некоторых характеристик психоэмоционального статуса беременных применялся метод оценки психологического компонента гестационной доминанты (ПКГД) по Добрякову И. В. Под понятием «ПКГД» подразумевается комплекс психологических изменений, возникающих у пациенток при осознании факта беременности и закономерно направленных на благоприятное вынашивание беременности. ПКГД включает в себя весь спектр изменений поведения, взаимоотношений беременных с микро- и макросоциумом, самосознания и отношения беременных к себе и окружающему миру и бывает представлен оптимальным типом и 4 неоптимальными – гипогестогнозическим, эйфорическим, тревожным и депрессивным.

Одной из индивидуальных психологических особенностей личности человека с одной стороны, и состоянием, связанным с текущей ситуацией с другой, является описанная З. Фрейдом тревожность. Существует два принципиально различных варианта тревожности как таковой. Личностная тревожность (ЛТ) – это устойчивая индивидуальная характеристика, описывающая предрасположенность человека к тревоге. Этот вид тревожности актуализируется при появлении некоторых стимулов, которые личность оценивает как угрозу самооценке и жизни в самом широком смысле слова. Ситуационная (реактивная, ситуативная) тревожность (СТ) представляет собой эмоциональную реакцию на конкретный стрессор. Оценка тревожности производилась по шкале ситуативной и личностной тревожности Ч. Д. Спилбергера и Ю. Л. Ханина. Уровень тревожности до 30 баллов расценивался как низкая тревожность,

31-44 балла – как умеренная и 45 и более баллов – как высокая тревожность.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Microsoft Word, Excel, включая критерий Фишера для непараметрических данных, при этом уровень значимости был выбран, как $p < 0,05$. Отношение шансов применялось для оценки связи между исходом случая (формирование того или иного типа ПКГД, уровня СТ и ЛТ) и наличием или отсутствием антенатальной подготовки к родам. Также производился расчёт 95% доверительного интервала, при этом зависимость расценивалась как статистически значимая при условии, если 95% ДИ не включал 1, значения его границ были больше или меньше 1.

Результаты исследования.

Итоговые показатели теста Добрякова И. В. по определению типа психологического компонента гестационной доминанты у первородящих исследуемых групп представлены на рисунке 1.

Наличие комплексной антенатальной подготовки к родам приводило к формированию оптимального типа ПКГД у беременных в 4,8 раза чаще – ОШ 4,89 (95% ДИ 2,81-8,51). Гипогестогнозический, то есть отрицающий беременность, тип ПКГД встречался в 2,8% в основной группе (4/142) и в 5,8% случаев в контроле (8/144). ОШ в данном случае составил 0,49 (95% ДИ 0,14-1,67), то есть статистической связи между влиянием подготовки к родам и частотой встречаемости гипогестогнозического типа ПКГД при уровне значимости $p > 0,05$ не выявлено. Эйфорический тип ПКГД отмечался с практически одинаковой частотой вне зависимости от наличия или отсутствия у беременных дородовой подготовки 13,4% (19/142) и 10,5% (15/144) соответственно в основной и контрольной группах – ОШ 1,32 (95% ДИ 0,64-2,73). Наиболее значимые результаты получены относительно тревожного варианта ПКГД. При отсутствии антенатальной подготовки данный тип встречался у трети пациенток 32,3 (46/144), тогда как в основной группе беременных такой тип ПКГД не был зафиксирован вообще. Депрессивный вариант ПКГД не имела ни одна пациентка, включенная в настоящее исследование.

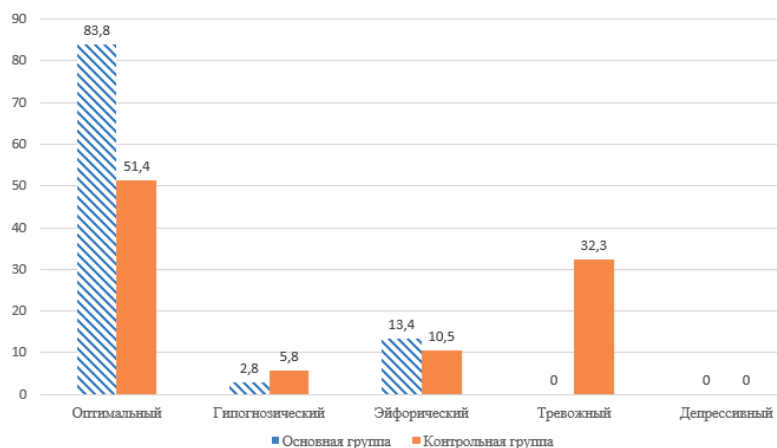


Рис. 1. Сравнительная характеристика типов психологического компонента гестационной доминанты при наличии антенатальной подготовки к родам

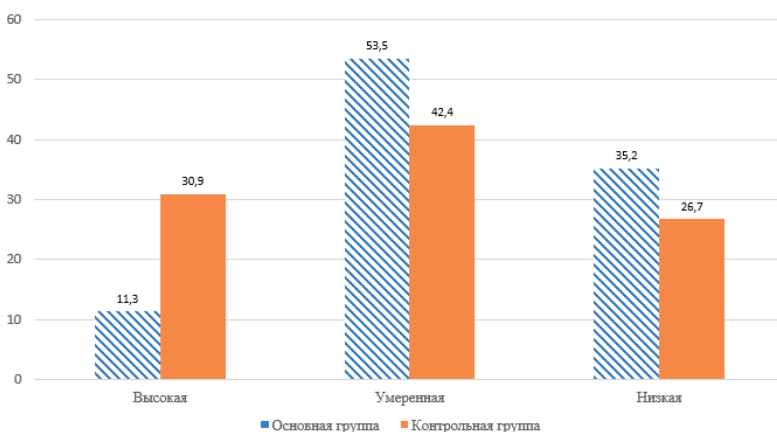


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателя ситуативной тревожности при наличии антенатальной подготовки к родам

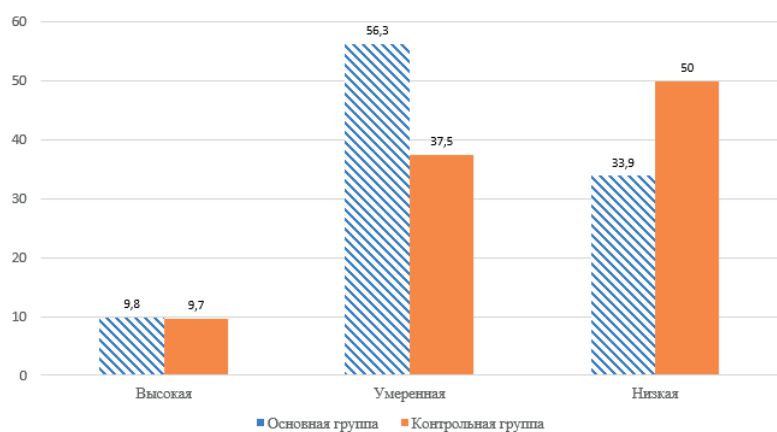


Рис. 3. Сравнительная характеристика показателя личностной тревожности при наличии антенатальной подготовки к родам

Результаты анализа СТ и ЛТ у пациенток изучаемых групп показаны на рисунках 2, 3.

В ходе исследования определено, что посещение занятий по дородовой подготовке достоверно снижает частоту встречаемости высокого уровня СТ – ОШ 0,28

(95% ДИ 0,15-0,54). Статистически значимого влияния на формирование умеренного и низкого уровня СТ по результатам нашего исследования получено не было – ОШ 1,56 (95% ДИ 0,98-2,49) и ОШ 1,46 (95% ДИ 0,88-2,42) соответственно.

Заслуживают отдельного внимания результаты оценки ЛТ у первородящих изучаемых групп. Высокий уровень ЛТ встречался с одинаковой частотой в обеих группах – 9,8% (14/142) при наличии дородовой подготовки и 9,7% (14/144) при ее отсутствии. Умеренный уровень ЛТ достоверно чаще регистрировался в основной группе, чем в контроле – 56,3 (80/142) и 37,5 (54/144) соответственно ($p < 0,05$). Обратная тенденция обнаружена относительно низкого уровня исходной тревожности как базовой характеристики личности – 33,9% (48/142) среди прошедших антенатальную подготовку и 52,8% (76/144) среди не имевших указанной подготовки. На наш взгляд, данная ситуация объясняется не негативным влиянием проведенной дородовой подготовки как таковой, а исходным более высоким уровнем базовой тревожности беременных основной группы в связи с предстоящими первыми родами, который и привел этих женщин на курсы антенатальной подготовки.

Выводы:

1. Посещение первородящими женщинами курсов подготовки к родам 4,8 раза чаще ведет к формированию оптимального типа психологического компонента гестационной доминанты.
2. Не выявлено статистически значимых различий в частоте формирования неоптимальных типов психологического компонента гестационной доминанты, таких как гипогестогнозический, эйфорический, тревожный.
3. Эффекты посещения занятий по дородовой подготовке на уровень ситуационной тревожности беременных проявляются в виде значимого снижения ее уровня – ОШ 0,28 (95% ДИ 0,15-0,54).

Таким образом, результаты данного исследования позволяют предполагать, что целесообразность проведения комплексной психопрофилактической подготовки к первым родам, включающей информационный, психологический и физический компоненты, не вызывает сомнений. отождествление себя с ролью матери, проявляющееся в виде формирования оптимального типа психологического компонента гестационной доминанты и снижение уровня ситуационной тревожности перед родами являются позитивными результатами данного вида подготовки к родам. Отсутствие выявления досто-

верных различий относительно неоптимальных типов ПКГД может быть обусловлено некими конфаундерами, не учтенными в данном исследовании, и требует дополнительного анализа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Badaoui A., Kassm S. A., Naja W. Fear and Anxiety Disorders Related to Childbirth: Epidemiological and Therapeutic Issues // Curr. Psychiatry Rep. 2019. № 21 (4). P. 27.
2. Bjelica A., Cetkovic N., Trninic-Pjevic A., Mladenovic-Segedi L. et al. The phenomenon of pregnancy – a psychological view // Ginekol. 2018. № 89 (2). P. 102-6.
3. Nieminen K., Stephansson O., Ryding E. L. Women's fear of childbirth and preference for cesarean section – a cross-sectional study at various stages of pregnancy in Sweden // Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 2009. № 88 (7). P. 807-13.
4. Phunymmalee M., Buayaem T., Boriboonhirunsarn D. Fear of childbirth and associated factors among low-risk pregnant women // J. Obstet. Gynaecol. 2019. № 39 (6). P. 763-7.
5. Raisanen S., Lehto S., Nielsen H., Gissler M. et al. Fear of childbirth predicts postpartum depression: a population-based analysis of 511 422 singleton births in Finland // BMJ Open. 2013. № 28; 3 (11). P. e004047.
6. Rouhe H., Salmela-Aro K., Halmesmaki E., Saisto T. Fear of childbirth according to parity, gestational age, and obstetric history // BJOG 2009. № 116 (1). P. 67-73.
7. Rouhe H., Salmela Aro K., Toivanen R., Tokola M. et al. Obstetric outcome after intervention for severe fear of childbirth in nulliparous women – randomised trial // BJOG 2013. № 120 (1). P. 75-84.
8. Salmela-Aro K., Read S., Rouhe H. et al. Promoting positive motherhood among nulliparous pregnant women with an intense fear of childbirth: RCT intervention // J. Health Psychol. 2012. № 17 (4). P. 520-34.
9. Striebich S., Mattern E., Ayerle G. M. Support for pregnant women identified with fear of childbirth (FOC)/tokophobia – A systematic review of approaches and interventions // Midwifery 2018. № 61. P. 97-115.
10. Toohill J., Fenwick J., Gamble J. et al. A randomized controlled trial of a psycho-education intervention by midwives in reducing childbirth fear in pregnant women // Birth 2014. № 41 (4). P. 384-94.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: prokhorova-ov@yandex.ru.

Прохорова Ольга Валентиновна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и переподготовки и педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-21-24

Ушакова С. А., Петрушина А. Д., Кляшев С. М., Халидуллина О. Ю., Хаит О. В., Куличенко М. П.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Тюменский кардиологический НЦ – филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, г. Тюмень

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Цель. Изучить гендерные особенности таких поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний, как низкая физическая активность и малоподвижное поведение у детей подросткового возраста.

Материалы и методы. Выполнено одномоментное клиническое исследование специально организованной выборки детей старшего подросткового возраста 15-17 лет (декретированной группы для проведения профилактических медицинских осмотров), проживающих в городской и сельской местности Тюменской области, с целью изучения частоты встречаемости факторов риска (ФР) неинфекционных заболеваний (НИЗ).

Результаты. Установлены гендерные различия в частоте встречаемости поведенческих ФР НИЗ у детей старшего подросткового возраста: для мальчиков – курение, среди девочек – низкая физическая активность. Низкая физическая активность и курение чаще наблюдались у городских девочек, в сравнении с сельскими сверстницами.

Заключение. Установленные гендерные особенности частоты встречаемости управляемых ФР НИЗ у городских и сельских детей являются основой для планирования и оптимизации первичной профилактики в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, в том числе при организации современной модели школьно-ориентированного здравоохранения.

Ключевые слова: дети, исследование, здоровье, неинфекционные заболевания, низкая физическая активность, малоподвижное поведение.

Актуальность. Увеличение числа неинфекционных заболеваний (НИЗ), включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), остается одной из актуальных проблем здравоохранения настоящего времени [4, 6]. Снижение отрицательного воздействия неинфекционных заболеваний на здоровье является одним из приоритетных направлений работы всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Воз включил данное направление в свой перечень Целей тысячелетия в области развития [11].

За последние десятилетия в стране уделяется большое внимание здоровью детей подросткового возраста, так как именно в данном возрастном периоде происходит завершение ростовых процессов, что предшествует этапу самостоятельной жизни [1, 2]. Этот период во многом определяют его психофизическое и репродуктивное здоровье и т. д. Задача организации глобального профилактического пространства для сохранения здоровья человека на протяжении всего онтогенеза заложена в основу государственной политики Российской Федерации [3]. Объявленные указом Президента на период 2018-2027 гг. задачи для осуществления Десятилетия детства, включают: развитие подростковой медицины, стратегию формирования у детей здорового образа жизни (ЗОЖ), мониторинг качества жизни (КЖ) и факторов риска (ФР), опасных для здоровья детей, развитие баз данных здоровьесберегающих технологий и др. [5].

Сегодня ожирение является актуальной медико-социальной проблемой в связи с широкой его распространенностью и высокими затратами на преодоление его последствий. Во многих странах мира отмечено

увеличение числа лиц с повышенной массой тела. В докладе ООН Российская Федерация на 2013 г. занимала 19-е место в мире, пропустив, возглавивших список, Мексику и США. Количество лиц с избыточной МТ и ожирением в РФ для взрослого населения достигает соответственно 59,2% и 24,1% [10].

Цель исследования. Изучить гендерные особенности частоты таких поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний как низкая физическая активность и малоподвижное поведение у детей.

Материалы и методы. Исследование было реализовано в ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (ректор – проф., акад. РАН И. В. Медведева) в соответствии с планом научных работ. Выполнено одномоментное клиническое исследование 2352 детей подросткового возраста 15-17 лет (декретированной группы для профилактических медосмотров), проживающих как в городской, так и сельской местности Тюменской области. Сформированная репрезентативная выборка явилась методической основой для стандартизованных методов диагностики факторов риска, показателей артериального давления и величин физического развития. Клиническое исследование проведено врачами, прошедшими обучение с целью стандартизации методов обследования.

Критерии включения для детей в данном исследовании: возраст 15-17 лет, соответствие здоровья уровню I, II, III группам, информированное согласие детей и их родителей. Критерии исключения – IV и V группы здоровья, домашнее обучение, отсутствие анкет и информированного согласия.

Ushakova S. A., Petrushina A. D., Klyashev S. M., Khalidullina O. Yu., Khait O. V., Kulichenko M. P.

Tyumen State Medical University, Tyumen

Tyumen Scientific Center for Cardiology – Branch of the Tomsk Scientific Research Center of the RAS, Tyumen

GENDER-SPECIFIC BEHAVIORAL RISK FACTORS FOR NONCOMMUNICABLE DISEASES IN ADOLESCENT CHILDREN

Aim. To study the gender characteristics of such behavioral risk factors for non-communicable diseases as low physical activity and sedentary behavior in adolescent children.

Materials and methods. A single-stage clinical study of a specially organized sample of older adolescent children aged 15-17 years (a decreed group for preventive medical examinations) living in urban and rural areas of the Tyumen region was performed in order to study the frequency of risk factors for non-communicable diseases (NCDS).

Results. Gender differences were found in the frequency of occurrence of behavioral NCDS in older adolescent children: Smoking for boys, low physical activity among girls. Low physical activity and Smoking were more common among urban girls compared to rural girls of the same age.

Conclusion. The established gender characteristics of the frequency of occurrence of controlled NCDS in urban and rural children are the basis for planning and optimizing primary prevention in medical organizations that provide primary health care, including the organization of a modern model of school-oriented health care.

Keywords: children, research, health, non-communicable diseases, low physical activity, sedentary behavior.

Проведение анкетирования детей и их родителей осуществлено по стандартизованным вопросам, рекомендованных НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ НМИЦ МЗ РФ [11]. В анкетах были отражены такие поведенческие факторы: нерациональное питание, табакокурение, физическая активность, образ жизни обследуемого. Индикатором регулярного курения являлось количество сигарет: если подросток выкуривал одну или более сигареты в неделю, отражая информацию о курящих из лиц ближайшего окружения. Низкая физическая активность (НФА) наблюдалась, если учащийся занимался физкультурой только на занятиях по школьной программе или менее 60 минут в день. Малоактивный образ жизни фиксировали по критерию времени просмотра телепрограмм и/или использования персонального компьютера более двух часов в будние дни. За нерациональное питание принимали данные несоблюдения его основных принципов [2]. Статистическая обработка реализована программой «SPSS 17». Межгрупповые различия несвязанных числовых показателей тестировали по критерию χ^2 . Распределение признаков оценивали критерием Колмогорова-Смирнова.

Результаты и обсуждение. Для поиска региональных особенностей частоты ФР НИЗ провели одномоментное клиническое обследование 1144 мальчиков и 1208 девочек и, всего – 2352 школьников 9-11-х классов 7 общеобразовательных школ и 3 гимназий г. Тюмень и 17 средних школ нескольких районов Тюменской области (табл. 1). При этом, средняя продолжительность проживания на территории Тюменской области для мальчиков составила – 14,12 ± 3,7 лет, а у девочек 13,97 ± 3,88 лет (в диапазоне 1-17 лет).

Нами проведен анализ частоты модифицируемых ФР НИЗ у детей 15-17 лет (рис. 1). Так, результаты анализа показали, что среди поведенческих факторов риска среди обследованных детей превалировала низкая физическая активность – у 44% и 68,6%, соответственно

для юношей и девушек (критерий $\chi^2 = 143,46$, $df = 1,0$ при $p < 0,001$), с высокой частотой зафиксировано регулярное курение у мальчиков по сравнению с девочками – у 23,7% против 8,4% (критерий $\chi^2 = 101,198$, $df = 1,0$ с $p < 0,001$). Избыточная масса тела (МТ) и ожирение встречались с одинаковой частотой независимо от пола – у 15,6% мальчиков и 5,1% девочек, а избыточная МТ в 2 раза превышала частоту ожирения у данной когорты детей.

Таблица 1

Количество обследованных детей (n)

Пол	Проживание	Возраст (лет)			Всего
		15	16	17	
Мальчики	город	185	269	188	642
	район	142	183	177	502
	всего	327	452	365	1144
Девочки	город	192	236	222	650
	район	155	211	192	558
	всего	347	447	414	1208
Всего	город	377	505	410	1292
	район	297	394	369	1060
	всего	674	899	779	2352

Наиболее распространённым фактором риска у детей 15-17 лет, проживающих в Тюменском регионе, является недостаточная физическая активность (НФА) – 56,7% среди обследованных. НФА выявляли по критериям занятий спортом, физкультурой и другими видами физической активности. Среди опрошенных 43,3% школьников сообщили, что занимались в спортивных секциях (56% мальчиков и 31,4% девочек). Данные о частоте встречаемости НФА у подростков представлены в таблице 2.

При анализе НФА отмечено у девушек: соответственно, 68,6% против 44% у юношей (критерий $\chi^2 = 143,456$, $df = 1,0$ при $p < 0,001$). В то же время, при сравнении фактора для городских и сельских мальчиков в зависимости от возраста (в группах – 15, 16, 17 лет)

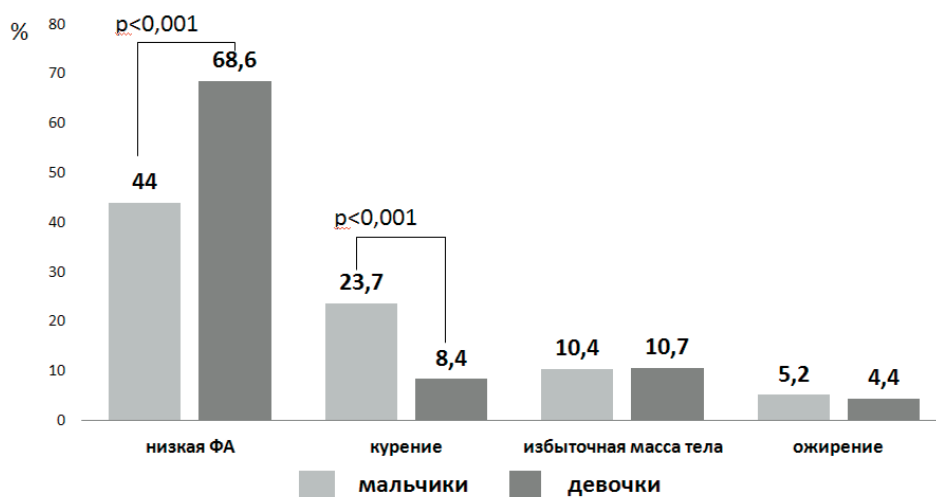
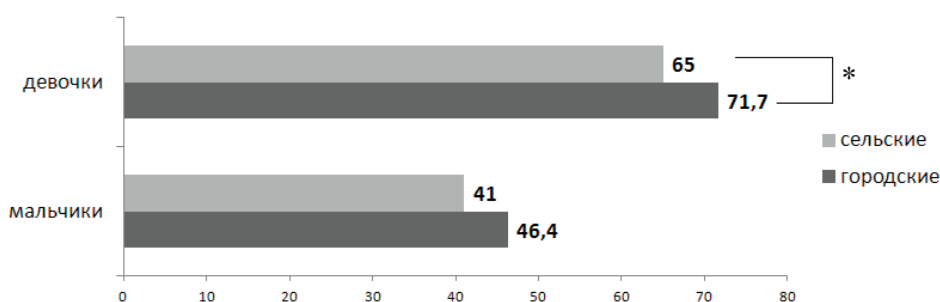


Рис. 1. Модифицируемые ФР НИЗ (в %) у детей подросткового возраста. Приведены значения $p < 0,05$ для межгрупповых различий Пирсона (χ^2)



Примечание: * – критерий Пирсона (χ^2) $p < 0,05$ для межгрупповых различий.

Рис. 2. Низкая физическая активность с учетом места проживания (в %)

не выявлено существенных различий. Так, частота НФА у городских мальчиков фиксировалась в среднем 46,4%, а среди сельских сверстников у 41%. Для девушек как городских, так и сельских, отмечен статистически незначимый прирост НФА к 17 годам: у городских школьниц – с 71,4% до 75,7%, а для сельских сверстниц – с 61,3% до 71,9%.

Таблица 2
НФА у детей 15-17 лет по данным анкетирования (абс./%)

Показатели	Мальчики (лет)			Девочки (лет)		
	15	16	17	15	16	17
Дети, проживающие в городе						
Всего	n = 185	n = 269	n = 188	n = 192	n = 236	n = 222
n	81	125	92	137	161	168
%	46,5	46,5	48,9	71,4	68,2	75,7
Дети, проживающие в сельской местности						
Всего	n = 142	n = 183	n = 177	n = 155	n = 211	n = 192
n	62	74	70	95	130	138
%	43,7	40,4	39,6	61,3	61,6	71,9
Все подростки						
Всего	n = 327	n = 452	n = 365	n = 347	n = 447	n = 414
n	143	199	162	232	291	306
%	43,7	44,0	44,4	66,9	65,1	73,9

Среди городских жителей по сравнению с мальчиками, чаще НФА зафиксировано для девушек в 1,5 раза

(71,7% против 46,4%) (критерий $\chi^2 = 84,34$, $df = 1$, $0 < p < 0,001$) и в 1,6 раза – среди сельских школьников (65,0% против 41,0%) (критерий $\chi^2 = 134,01$, $df = 1$, $0 < p < 0,001$), соответственно полу (рис. 2). При сравнении данных городских и сельских школьников частота НФА была статистически значимо выше среди городских девочек (критерий $\chi^2 = 5,84$, $df = 1$, $0 < p = 0,016$). Аналогично обнаружена статистически незначимая тенденция среди мальчиков (критерий $\chi^2 = 3,1$, $df = 1$, $0 < p = 0,079$).

К одним из маркеров малоактивного поведения относится время просмотра телевизионных передач и/или использования персонального компьютера свыше двух часов в сутки. Анализ ответов, приведенный в таблице 3 показал на наличие маркера малоактивного образа жизни в целом для 54,8% детей. Малоактивное поведение чаще фиксировали среди девушек, по сравнению с мальчиками – соответственно 65,6% против 43,3% (критерий $\chi^2 = 116,95$, $df = 1$, $0 < p < 0,001$).

Таблица 3
Маркер малоактивного поведения (просмотр телевизора и/или использование компьютера свыше двух часов в сутки) (количество в абс./%)

Показатели	мальчики (лет)			девочки (лет)		
	15	16	17	15	16	17
Городские дети						
Всего	n = 185	n = 269	n = 188	n = 192	n = 236	n = 222
n	81	89	65	98	96	76
%	43,8	33,1	34,6	51,0	40,7	34,2
Сельские дети						
Всего	n = 142	n = 183	n = 177	n = 155	n = 211	n = 192
n	71	86	104	79	106	88
%	50	47,0	58,8	51,0	50,2	45,8
Все дети						
Всего	n = 327	n = 452	n = 365	n = 347	n = 447	n = 414
n	152	175	169	177	202	164
%	46,5	38,7	46,3	51,0	45,2	39,6

Сравнение данного фактора риска образа жизни у городских и сельских школьников в зависимости от

возраста позволило выявить позитивную тенденцию к снижению частоты среди городских девочек с 51,0% в 15 лет к 34,2% к возрасту 17 лет (критерий $\chi^2 = 12,09$, $df = 2,0$ при $p = 0,002$). Для городских юношей можно отметить только статистически незначимую тенденцию к снижению частоты с 43,8% в 15 летнем возрасте до 34,6% к 17 годам. Среди сельских школьников частота малоподвижного образа жизни не претерпевала с возрастом существенных изменений. При сравнении показателей городских и сельских школьников частота малоподвижного поведения парадоксально оказалась статистически значимо выше среди сельских подростков: у мальчиков – 52% против 36,6% ($\chi^2 = 26,54$, $df = 1,0$, $p < 0,001$), а у девочек – 48,9% против 41,5% (критерий $\chi^2 = 6,32$, $df = 1,0$, $p = 0,012$).

Однофакторный логистический регрессионный анализ показывает, что малоподвижный образ жизни ассоциирован с НФА как среди юношей школьников с оценкой шансов (ОШ) $ОШ = 1,31$ (95% ДИ 1,02; 1,67, при $p = 0,034$), так и среди девушек с $ОШ = 1,432$ (95% ДИ 1,101; 1,863, $p = 0,007$). При сравнении частоты данной характеристики у городских и сельских подростков выявляется отчетливая положительная тенденция снижения частоты среди городских девочек с 51% в 15 лет к возрасту 17 лет до 34,2% ($\chi^2 = 12,09$, $df = 2,0$ $p = 0,002$). Для городских юношей можно отметить только статистически незначимую тенденцию к снижению частоты фактора риска с 43,8% в 15 летнем возрасте до 34,6% в 17 лет.

Заключение. Нами определены гендерные различия частоты встречаемости поведенческих ФР НИЗ у детей старшего подросткового возраста, проживающих на территории Тюменской области. Среди девушек, на первый план, выходит низкая физическая активность, тогда как для юношей – курение никотинсодержащих сигарет. В первую очередь, низкая физическая активность и курение чаще наблюдаются у городских девочек, в сравнении с сельскими сверстницами. Зафиксированные половые особенности частоты встречаемости управляемых ФР НИЗ для городских и сельских подростков являются основой для планирования и оптимизации первичной профилактики в медицинских организациях. Результаты, проведенного обследования, свидетельствуют о том, что НФА является одним из важных ФР НИЗ по частоте встречаемости среди старшеклассников, что относится в равной мере – как для городских, так и сельских общеобразовательных школ. Поэтому необходимы значительные усилия по внедрению регионально-ориентированных программ, способствующих увеличению физической активности у детей. Особого внимания для активного профилактического вмешательства требуют молодые люди с выявленным высоким нормальным артериальным давлением, ассоциированным с ожирением и избыточной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А. и др. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России». М.: «ПедиатрЪ», 2014. 112 с.
2. Баранов А. А., Кучма Р. В., Сухарева Л. М. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оз-

доровительной работе в образовательных учреждениях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 424 с.

3. Баранов А. А. и др. Результаты профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних в Российской Федерации // Российский педиатрический журнал. 2016. Т. 19. № 5. С. 287-293.
4. Бойцов С. А., Деев А. Д., Шальнова С. А. Смертность и факторы риска неинфекционных заболеваний в России: особенности, динамика, прогноз // Терапевтический архив. 2017. Т. 89. № 1. С. 5-13.
5. Кучма В. Р. 2018-2027 годы – десятилетие детства в России: цели, задачи и ожидаемые результаты в сфере здоровьесбережения обучающихся // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2017. № 3. С. 4-14.
6. Погосова Н. В. и др. Оказание медицинской помощи детскому населению в центрах здоровья для детей. М.: «Силицея-Полиграф», 2017. 90 с.
7. Ушакова С. А. Формирование кардиометаболических нарушений у детей подросткового возраста на раннем этапе сердечно-сосудистого континуума: автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Тюмень, 2018. 52 с.
8. Ушакова С. А., Кляшев С. М., Кузьмина Е. Н. Особенности диастолической функции при ремоделировании миокарда левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением // Медицинская наука и образование Урала. 2010. Т. 11. № 3 (63). С. 41-46.
9. Халидуллина О. Ю. и др. Особенности наследственной отягощенности у детей с артериальной гипертензией и избыточной массой тела // Университетская медицина Урала. 2019. Т. 5. № 3 (18). С. 5-9.
10. Ng M. et al. The GBD 2013 Obesity Collaboration, Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis // Lancet. 2014. V. 384 (9945). P. 766-781.
11. WHO. Making tobacco a thing of the past Roadmap of actions to strengthen implementation of the WHO Framework Convention on Tobacco Control in the European Region 2015-2025 (2015).

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: ushakova_tgma@mail.ru.

Ушакова Светлана Анатольевна, д. м. н., профессор кафедры педиатрии института НПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; главный внештатный специалист по детской ревматологии Минздрава России в Уральском федеральном округе, г. Тюмень.

Петрушина Антонина Дмитриевна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии института НПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кляшев Сергей Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии института НПР с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Халидуллина Оксана Юрьевна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии института НПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Хаит Ольга Владимировна, к. м. н., врач Тюменского кардиологического научного центра – филиала ФГБНУ Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Тюмень.

Куличенко Мария Петровна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии института НПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-25-31

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

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ (НОМА-IR) В ПОПУЛЯЦИИ ЖИТЕЛЕЙ ЛЕГКОЙ ЙОДНОЙ ЭНДЕМИИ

Цель исследования. По данным проспективного исследования установить прогностическое значение инсулинорезистентности, оцененной с помощью НОМА-IR, и заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в популяции жителей легкой йодной эндемии.

Материалы и методы. Обследован 1501 человек, в возрасте $49,25 \pm 11,3$ лет (Me – 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 участников исследования с IR ($\geq 2,7$ у. е.), значимо выше возраст, ИМТ, ОТ, ОБ, САД, ДАД, ХС ЛПВП, ТГ, АпоА₁, глюкоза, мочево́й кислоты, СРБ, ФГ и инсулина. В целом в популяции жителей легкой йодной эндемии риск нефатальных сердечно-сосудистых событий ассоциирован с наличием IR – $\chi^2 = 4,36$; $p = 0,037$. Однако прогностическая значимость IR как маркера ККТ подтверждается исключительно в группе лиц женского пола – $\chi^2 = 5,7$; $p = 0,017$, также значимыми стратами выступают: возраст 51-55 – $\chi^2 = 2,85$; $p = 0,092$, возраст 56-60 лет – $\chi^2 = 10,68$; $p = 0,001$, ИМТ ≥ 30 кг/м² – $\chi^2 = 4,46$; $p = 0,035$, уровень ТГ $< 1,7$ ммоль/л – $\chi^2 = 5,19$; $p = 0,023$, концентрация мочево́й кислоты < 360 ммоль/л – $\chi^2 = 4,83$; $p = 0,028$.

Заключение. В популяции жителей легкой йодной эндемии инсулинорезистентность ассоциируется с риском нефатальных сердечно-сосудистых событий. При этом указанные ассоциации справедливы для лиц женского пола, лиц в диапазоне возраста 51-60 лет, пациентов с ожирением, пациентов с уровнем ТГ менее 1,7 ммоль/л и содержании мочево́й кислоты менее 360, ммоль/л.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, ожирение, прогностическое значение, риск нефатальных событий.

Актуальность. В течение последнего столетия наблюдается значительный и неуклонный рост заболеваемости хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), в структуре которых, практически во всех странах мира, преобладают сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД) и онкологическая патология [9, 15].

Именно ХНИЗ являются основной причиной смерти как в развитых, так и в развивающихся странах [6]. Сложившаяся ситуация связана с целым комплексом взаимодействующих причин. Во-первых, успехи развития системы здравоохранения привели к значительному росту продолжительности жизни человека [14, 19]. Во-вторых, указанная тенденция сопровождается сопутствующим увеличением распространенности других факторов риска, таких как артериальная гипертензия (АГ), СД и метаболический синдром [13].

В этом контексте профилактика, особенно путем соблюдения здорового питания и ведения активного образа жизни, приобретает первостепенное значение [16]. При этом для разработки действенной системы снижения смертности от ХНИЗ, в связи с недостаточной эффективностью профилактических вмешательств [1-3], продолжается поиск новых поведенческих и биохимических маркеров неблагоприятного риска [4, 8].

По данным проспективных исследований установлено, что СД ассоциируется с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью, при этом риск не пропорционален степени гипергликемии или ассоциации с традиционными факторами риска, такими как курение или гиперхолестеринемия [11]. На фоне этого успехи по контролю нормогликемии не всегда позволяют прогнозировать частоту сердечно-сосудистых событий, связанных с диабетом по уровню гликозилированного гемоглобина или глюкозы натощак [7].

Данные Национального агентства здравоохранения и питания (NHANES), а также проведенные на их основе многочисленные поперечные и проспективные исследования наглядно продемонстрировали наличие клинических доказательств того, что инсулинорезистентность является одним из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, не страдающих диабетом, независимо от других факторов риска [10].

Цель исследования. По данным проспективного исследования установить прогностическое значение инсулинорезистентности, оцененной с помощью НОМА-IR, и заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями в популяции жителей легкой йодной эндемии.

Материалы и методы. В рамках регионального сегмента исследования ЭССЕ 2012 обследован 1501

Chistilina A. N., Petrova Yu. A., Dorodneva E. F., Petrov I. M.

Tyumen State Medical University, Tyumen

Tyumen Industrial University, Tyumen

PREDICTIVE ROLE OF THE HOMEOSTATIC MODEL OF INSULIN RESISTANCE (HOMA-IR) IN THE POPULATION OF RESIDENTS OF LIGHT IODINE ENDEMICIA

Aim. Study the gender aspects of the prognostic rank of the concentration of LP (a) and the high normal content of thyroid-stimulating hormone at risk for the development and progression of cardiovascular diseases in the population of mild iodine endemic residents according to a prospective observation (80 months).

Materials and methods. 1501 people were examined, aged 49.25 ± 11.3 years (Me - 52 years, 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 study participants with IR (≥ 2.7), higher age, BMI, SBP, DBP, HDL cholesterol, TG, ApoA₁, glucose, uric acid, CRP, FG and insulin. In general, in the population of mild iodine endemic, the risk of non-fatal cardiovascular events is associated with the presence of IR - $\chi^2 = 4.36$; $p = 0.037$. However, the prognostic significance of IR as a marker of CVR is confirmed exclusively in the group of females - $\chi^2 = 5.7$; $p = 0.017$, also significant strata are: age 51-55 - $\chi^2 = 2.85$; $p = 0.092$, age 56-60 years - $\chi^2 = 10.68$; $p = 0.001$, BMI ≥ 30 kg/m² - $\chi^2 = 4.46$; $p = 0.035$, TG level < 1.7 mmol/L - $\chi^2 = 5.19$; $p = 0.023$, uric acid concentration < 360 mmol/l - $\chi^2 = 4.83$; $p = 0.028$.

Conclusion. In the population of inhabitants of mild iodine endemicity, insulin resistance is associated with the risk of non-fatal cardiovascular events. At the same time, these associations are valid for females, persons in the age range 51-60 years old, obese patients, patients with a TG level of less than 1.7 mmol/L and a uric acid content of less than 360 mmol/L.

Keywords: insulin resistance, obesity, prognostic value, risk of non-fatal events.

житель Тюменской области (г. Тюмень, муниципальные образования юга Тюменской области). Метод включения – систематическая стратифицированная многоступенчатая случайная выборка по территориальному принципу методом Kish L. Возраст участников колебался в интервале от 23 до 67 лет и на момент включения в исследование составил $49,25 \pm 11,3$ лет (Me – 52 года, Q_1 - Q_3 – 52; 59 лет). Анализ по гендерному признаку показал, что среди обследованных 449 мужчин (29,91%) и 1052 женщины (70,09%).

При исследовании уровня содержания инсулина установлено, что медиана его значений в популяции жителей легкой йодной эндемии составила 8,8 [6,3; 12,9] мкЕд/мл. Гендерных различий получено не было, так в группе мужчин данный параметр составил 8,6 [6,1; 13,3] мкЕд/мл тогда как у женщин 8,85 [6,4; 12,75] мкЕд/мл ($p = 0,98$). На фоне этого в группе без ожирения медиана концентрации ИРИ составила 8,0 [5,9; 11,9] мкЕд/мл тогда как у пациентов с ожирением 11,4 [7,2; 14,2] мкЕд/мл ($p < 0,0001$). У пациентов с дефицитом массы тела уровень ИРИ составил 5,3 [3,0; 8,4] мкЕд/мл, при наличии нормальной массы тела 7,2 [5,4; 11] мкЕд/мл, в группе с избыточной массой – 8,8 [6,5; 12,5] мкЕд/мл, при наличии ожирения I степени 9,9 [7,1; 13,5] мкЕд/мл, ожирения II степени – 11,3 [6,9; 15,55] мкЕд/мл и ожирения III степени – 10,8 [8,65; 15,75] мкЕд/мл (критерий K-W = 74,5; $p < 0,0001$).

В целом, среди обследованной когорты ИР (индекс инсулинорезистентности – IR-HOMA $\geq 2,7$ у.е.) отмечалась у 32,5% респондентов (489/1502), в том числе у 34,3% мужчин (154/449) и 31,8% женщин (335/1053), что наглядно продемонстрировано на рисунке 1.

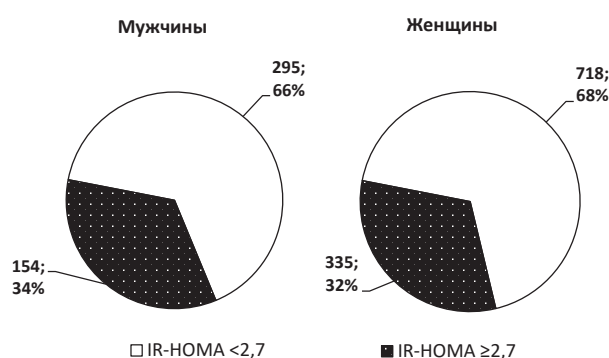


Рис. 1. Гендерные особенности структуры жителей Тюменской области по наличию ИР

При проведении сравнительного анализа возраста, индекса массы тела, артериального давления и концентрации некоторых биохимических маркеров повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от IR-HOMA (табл. 1) установлено, что в группе с IR $< 2,7$ у.е., значимо выше возраст участников исследования ($p = 0,002$), ИМТ ($p < 0,001$), ОТ ($p = 0,000$), ОБ ($p = 0,000$), САД ($p = 0,001$), ДАД ($p = 0,049$), ХС ЛПВП ($p = 0,000$), ТГ ($p = 0,000$), ApoA₁ ($p = 0,027$), глюкоза ($p = 0,000$), мочевой кислоты ($p = 0,000$), СРБ ($p = 0,000$), ФГ ($p = 0,000$) и инсулина ($p = 0,000$). Тогда как по уровню ТТГ ($p = 0,333$), NT-pro-BNP ($p = 0,254$) и D-димера ($p = 0,462$), значимых различий получено не было.

Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НМИЦ ПМ, все участники исследования подписали добровольное информированное согласие. В процессе исследования использовалось анкетирование на основе международных адаптированных опросников

с оценкой поведенческих особенностей, анамнестических и социально-демографических характеристик. Лабораторные и инструментальные исследования включали анализ липидного профиля, оценку концентрации ТТГ, Д-димера. 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, приведение исследований осуществляли в НИИЦ ПМ на автоанализаторе Abbott Architect с8000 с использованием диагностических наборов фирмы «Abbott Diagnostic» (США).

Таблица 1

Сравнительная характеристика возраста, индекса массы тела, артериального давления и концентрации биохимических маркеров повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия ИР (Ме (Q₁-Q₃))

Параметр	ИР < 2,7 у.е (n = 1013)	ИР ≥ 2,7 у.е (n = 489)	M-U test*
Возраст, лет	51 [39;58]	53 [44;59]	p = 0,002
ИМТ, кг/м ²	27,8 [24,2;31,3]	30,3 [26,5;34]	p = 0,000
ОТ, см	82,6 [72,5;92,6]	90 [78,5;100,5]	p = 0,000
ОБ, см	98,5 [91,5;103,8]	101,5 [95,2;110]	p = 0,000
САД, мм рт. ст.	138 [125,5;146,75]	140 [130;151]	p = 0,001
ДАД, мм рт. ст.	83,5 [78;89,0]	85 [79;90]	p = 0,049
ОХС, ммоль/л	5,31 [4,2;5,99]	5,31 [4,62;6,1]	p = 0,515
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,47 [2,8;4,08]	3,5 [2,8;4,2]	p = 0,37
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,53 [1,31;1,77]	1,42 [1,22;1,6]	p = 0,000
ТГ, ммоль/л	1,06 [0,77;1,55]	1,37 [0,99;2]	p = 0,000
ЛП (а), ммоль/л	13,1 [5,9;34,45]	12 [5,9;30,1]	p = 0,516
АпоА ₁ , ммоль/л	1,51 [1,31;1,76]	1,47 [1,28;1,69]	p = 0,027
АпоВ, ммоль/л	1,05 [0,81;1,23]	1,04 [0,82;1,26]	p = 0,523
Глюкоза, ммоль/л	4,89 [4,49;5,25]	5,46 [5;6,05]	p = 0,000
Креатинин, ммоль/л	69,9 [65,3;76,7]	71,8 [65,4;80,2]	p = 0,06
Мочевая кислота ммоль/л	280 [220;330]	300 [250;360]	p = 0,000
СРБ, мг/л	1,41 [0,64;2,95]	1,92 [0,93;4,09]	p = 0,000
ФГ, г/л	3,41 [2,75;4,27]	3,69 [2,98;4,64]	p = 0,000
ТТГ, мЕд/л	1,57 [1,13;2,19]	1,62 [1,12;2,31]	p = 0,333
NT-pro-BNP, пг/мл	14 [10;25,6]	12,9 [10;23,6]	p = 0,254
Инсулин, ммоль/л	7,1 [5,7;9]	15,5 [12,9;19,7]	p = 0,000
Д-димер, пг/мл	182 [154;225]	186 [153;234]	p = 0,462

Примечание: M-U test – уровень значимости (p) непараметрического критерия Манна-Уитни, * – в сравнении с группой ИР < 2,7 у.е.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью пакета статистических программ Statistica и SPSS. Переменные представлены в виде медианы (Ме) и значений 25-75 перцентиля (Q₁-Q₃). Сравнительный анализ двух независимых выборок – непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты. Анализ уровня ИРИ в зависимости от параметров липидного профиля и некоторых биохимических маркеров представленных в таблице 2 свидетельствует, что у пациентов с уровнем ТГ ≥ 1,7 ммоль/л регистрируется значимо (p < 0,0001) более высокий уровень

ИРИ (10,7 [7,25; 15,15] 8 мкЕд/мл против 4 [6,2; 12,3] мкЕд/мл). Аналогичная картина регистрировалась при оценке ИРИ в группе с низким уровнем ЛПВП (10,25 [7; 15,25] мкЕд/мл против 8,65 [6,3; 12,7] мкЕд/мл, p = 0,004), содержанием мочевой кислоты ≥ 360 мкмоль (10,4 [6,6; 15,4] мкЕд/мл против 8,6 [6,3; 12,4] мкЕд/мл, p = 0,005), наличия НТГ (10,6 [7,6; 13,9] мкЕд/мл против 8,4 [6,2; 12,6] мкЕд/мл, p = 0,000), уровне глюкозы ≥ 7,0 ммоль/л (12 [7,7; 17,9] мкЕд/мл против 8,7 [6,3; 12,7] мкЕд/мл, p = 0,000), и уровне СРБ ≥ 3, г/л (10,3 [7,1; 14,5] мкЕд/мл против 8,3 [6,1; 12,4] мкЕд/мл, p = 0,000).

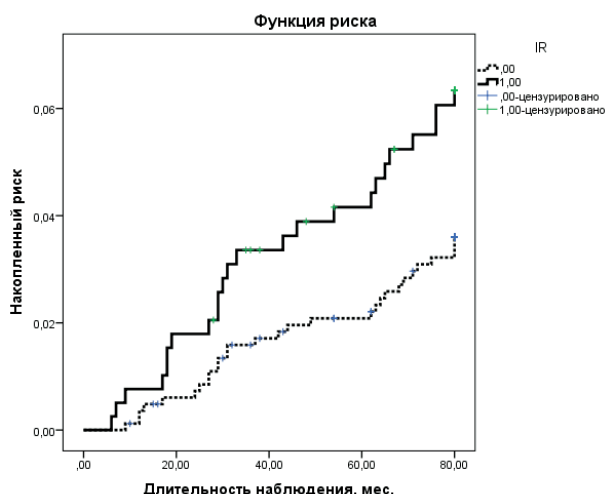
Таблица 2

Анализ уровня ИРИ в зависимости от параметров липидного профиля и некоторых биохимических маркеров (Ме (Q₁-Q₃))

Параметр	Инсулин, мкЕд/мл	M-U test	p
ЛП (а) ≤ 30 мг/дл	8,8 [6,3;13]	U = -0,154	p = 0,87
ЛП (а) > 30 мг/дл	8,6 [6,4;12,6]		
ОХС < 5,0 ммоль/л	8,9 [6,2;13,2]	U = -0,12	p = 0,905
ОХС ≥ 5,0 ммоль/л	8,8 [6,4;12,8]		
ЛПНП < 3,0 ммоль/л	8,8 [6,1;13,3]	U = 0,26	p = 0,791
ЛПНП ≥ 3,0 ммоль/л	8,8 [6,4;12,7]		
ТГ < 1,7 ммоль/л	8,4 [6,2;12,3]	U = 5,16	p = 0,000
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	10,7 [7,25;15,15]		
Нормальный уровень ЛПВП	8,65 [6,3;12,7]	U = 2,91	p = 0,004
Низкий ЛПВП	10,25 [7;15,25]		
Мочевая кислота < 360 мкмоль/л	8,6 [6,3;12,4]	U = 2,79	p = 0,005
Мочевая кислота ≥ 360 мкмоль/л	10,4 [6,6;15,4]		
нет НТГ	8,4 [6,2;12,6]	U = 4,15	p = 0,000
НТГ	10,6 [7,6;13,9]		
Глюкоза < 7,0 ммоль/л	8,7 [6,3;12,7]	U = 3,75	p = 0,000
Глюкоза ≥ 7,0 ммоль/л	12 [7,7;17,9]		
СРБ < 3,0 мг/л	8,3 [6,1;12,4]	U = 5,0	p = 0,000
СРБ ≥ 3,0 мг/л	10,3 [7,1;14,5]		
ФГ < 4,0 г/л	8,7 [6,2;12,7]	U = 5,0	p = 0,000
ФГ ≥ 4,0 г/л	9,2 [6,35;13,2]		
NT-pro-BNP < 25,6 пг/мл	9 [6,3;13,2]	U = -1,27	p = 0,202
NT-pro-BNP ≥ 25,6 пг/мл	8,7 [6,3;12,1]		
Д-димер < 226,75 пг/мл	8,7 [6,3;12,5]	U = 0,961	p = 0,336
Д-димер ≥ 226,75 пг/мл	9,2 [6,4;13,4]		

Примечание: M-U test – непараметрический критерий Манна-Уитни, U – станд. статистика критерия, p – уровень значимости критерия.

При построении кривых Каплана-Маера с расчетом функции риска и проверки равенства распределений выживания в зависимости от наличия ИР установлено наличие статистически значимых различий риска наступления комбинированной конечной точки (ККТ), в которую включались случаи нефатальных сердечно-сосудистых событий: нестабильная, в том числе впервые возникшая стенокардия, мозговой инсульт и инфаркт миокарда (рис. 2).



Примечание: ,00 – IR-HOMA < 2,7 у. е., 1,00 – IR-HOMA ≥ 2,7 у. е.

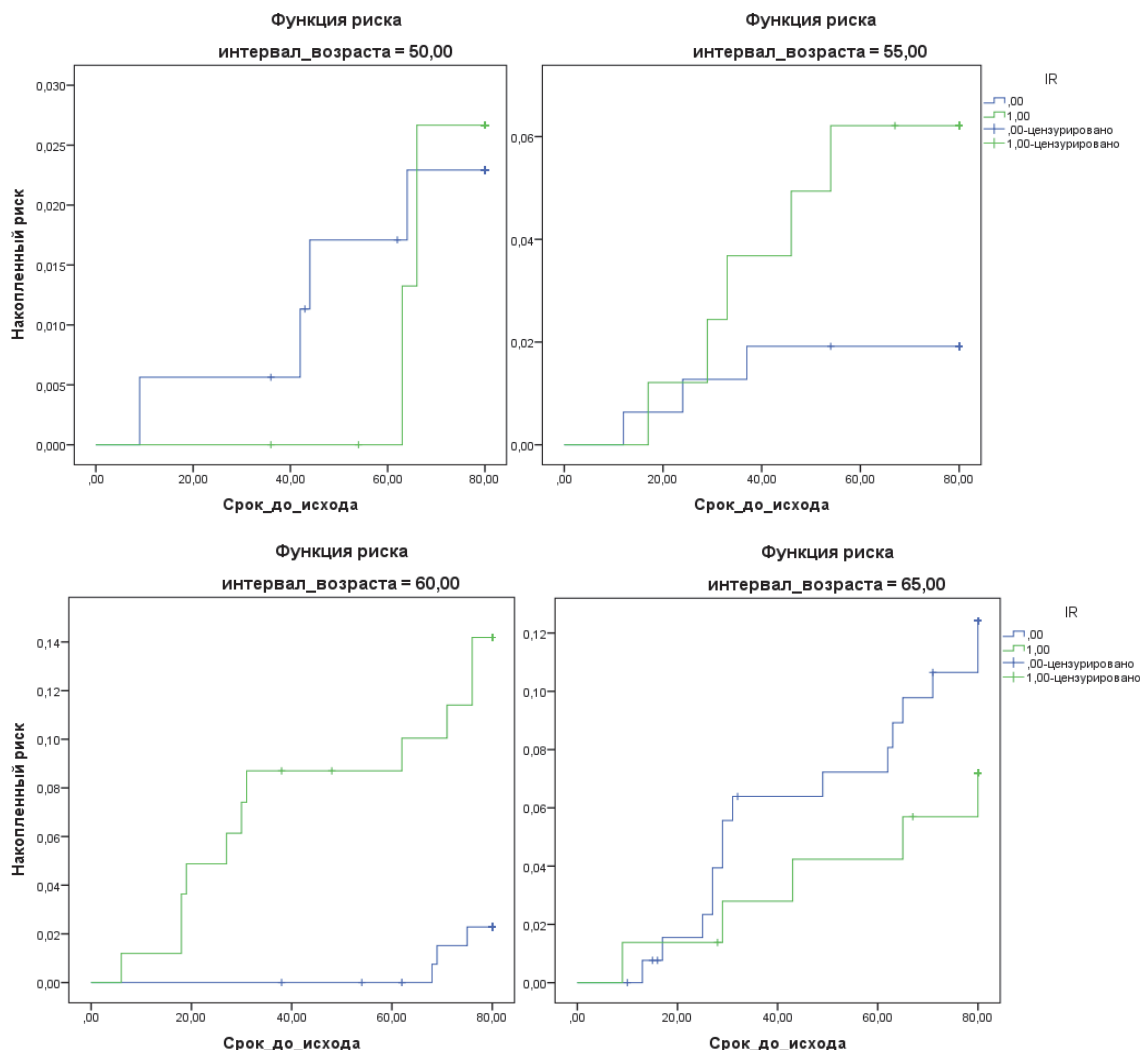
Рис. 2. Функция риска нефатальных событий в зависимости от наличия инсулинорезистентности в популяции жителей легкой йодной эндемии

Проверка равенства распределений выживания в зависимости от IR и страт возрастных групп представлена на рисунке 3.

Дальнейший анализ (рис. 4) продемонстрировал наличие гендерных особенностей в прогностической значимости IR как маркера ККТ ($p = 0,559$).

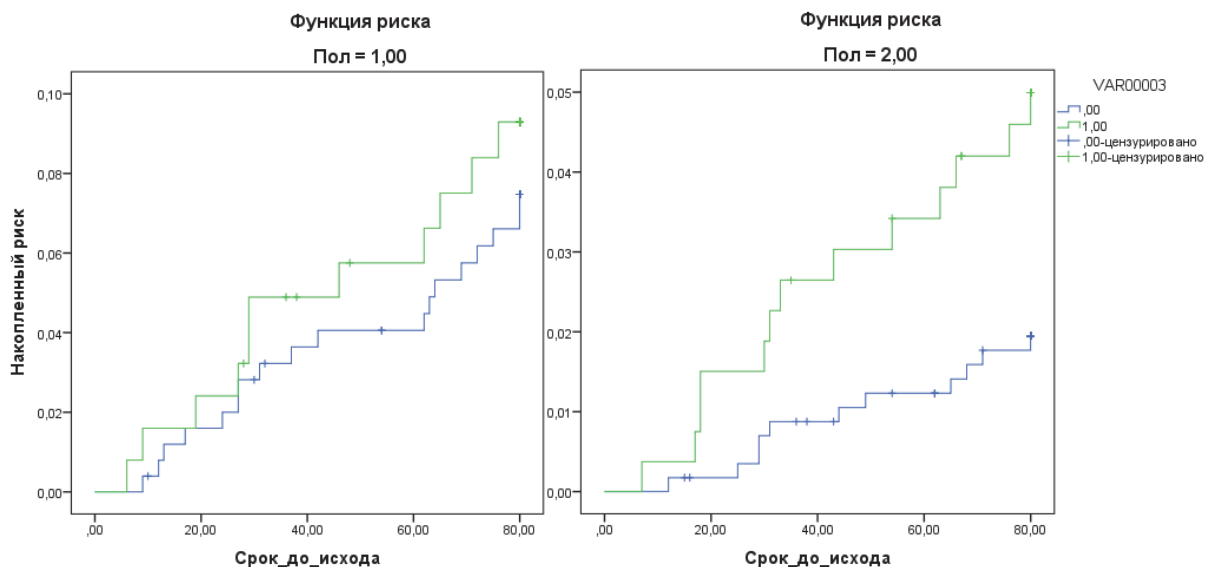
Далее мы проводили исследование дифференцированной роли IR-HOMA как маркера ККТ в зависимости от наличия ожирения (рис. 5) и уровнем таких биохимических маркеров повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, как ЛП (а), ТГ и мочевая кислота (рис. 6). При этом при учете уровня ЛП (а), когда стратами является как его уровень ниже 30 ммоль/л – $\chi^2 = 2,55$; $p = 0,11$, так и содержание ≥ 30 ммоль/л – $\chi^2 = 1,94$; $p = 0,163$.

Обсуждение. В настоящее время имеется убедительный арсенал клинических исследований, позволяющих рассматривать инсулинорезистентность, оцениваемую по результатам тестов толерантности к глюкозе у лиц без СД в качестве независимого маркера риска сердечно-сосудистых заболеваний. Мета-анализ, прове-



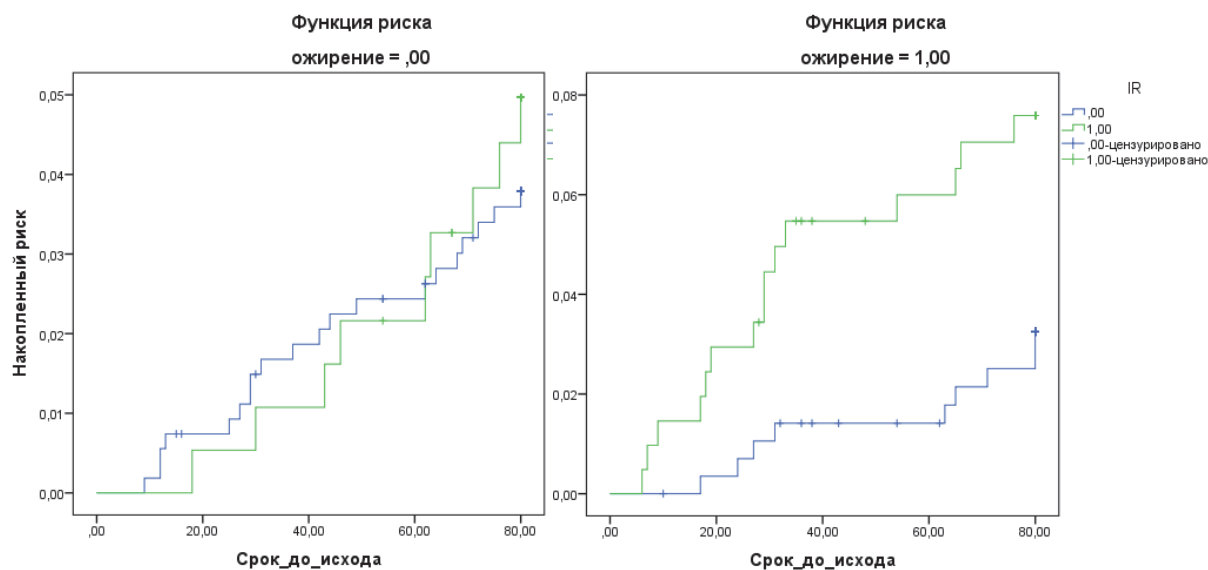
Примечание: ,00 – IR-HOMA < 2,7 у. е., 1,00 – IR-HOMA ≥ 2,7 у. е., срок до исхода – длительность наблюдения.

Рис. 3. Функция риска нефатальных событий в зависимости от наличия инсулинорезистентности и возрастной группы в популяции жителей легкой йодной эндемии



Примечание: ,00 – IR-HOMA < 2,7 у. е., 1,00 – IR-HOMA ≥ 2,7 у. е., пол = 1 – мужчины, пол = 2 – женщины, срок до исхода – длительность наблюдения.

Рис. 4. Функция риска нефатальных событий в зависимости от наличия инсулинорезистентности и возрастной группы в популяции жителей легкой йодной эндемии



Примечание: ,00 – IR-HOMA < 2,7 у. е., 1,00 – IR-HOMA ≥ 2,7 у. е., ожирение = 0 – ИМТ менее 30 кг/м², ожирение = 1 – ИМТ ≥ 30 кг/м², срок до исхода – длительность наблюдения.

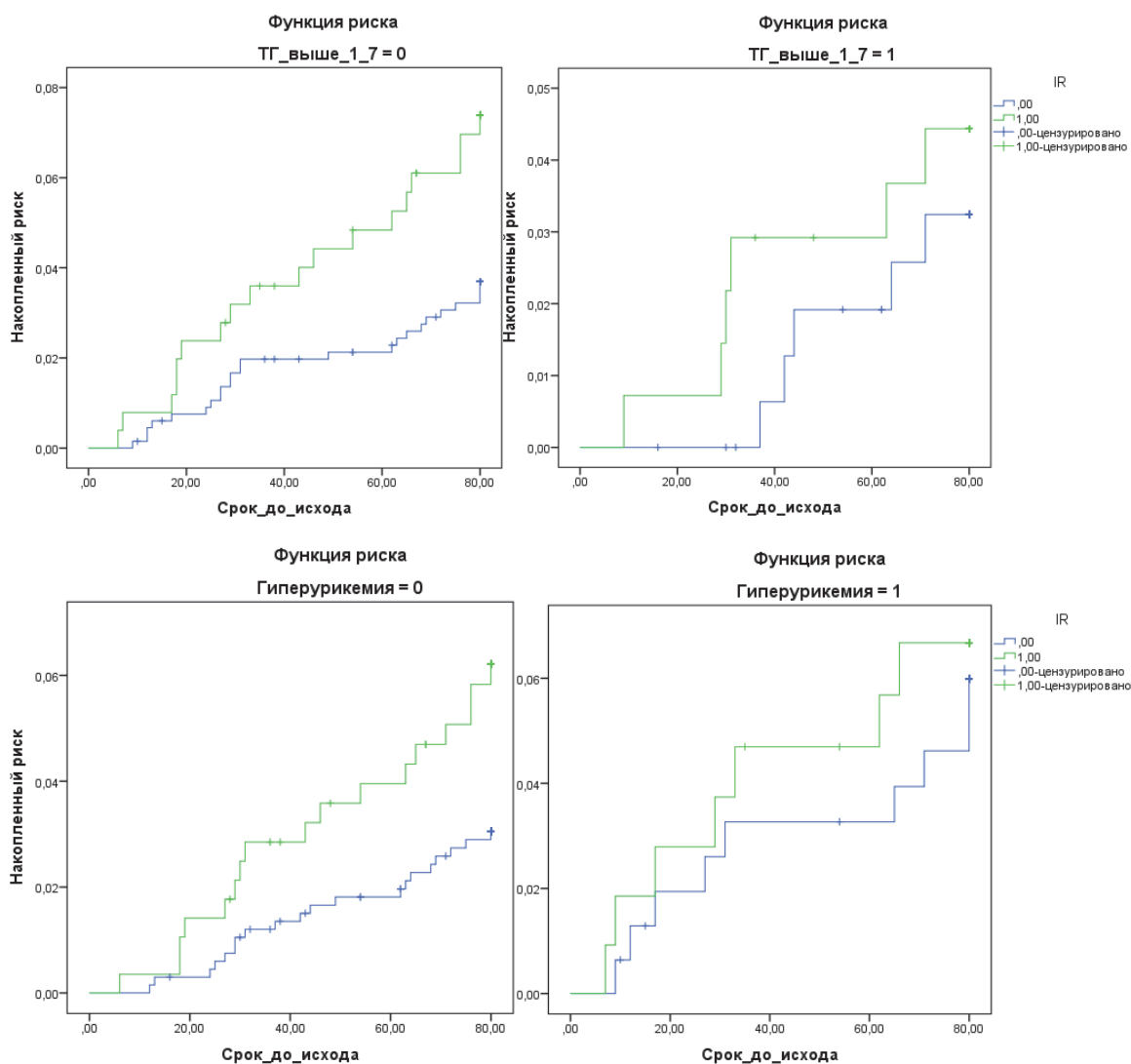
Рис. 5. Функция риска нефатальных событий в зависимости от наличия инсулинорезистентности и ожирения в популяции жителей легкой йодной эндемии

денный для обобщения количественной связи гликемии натощак и уровня глюкозы после нагрузочных проб показывает, что ассоциация гликемии после нагрузки с риском сердечно-сосудистых заболеваний сильнее, чем связь риска аналогичных событий с уровнем гликемии натощак [12].

На фоне этого, имеются многочисленные проспективные исследования показывающие ассоциацию инсулинорезистентности, оцененной с помощью HOMA-IR, с риском ССЗ у лиц, не страдающих диабетом. Три

популяционных проспективных исследования в различных группах населения неизменно показывают, что более высокие значения HOMA-IR на исходном уровне связаны с увеличением частоты сердечно-сосудистых событий при последующем наблюдении, таким образом инсулинорезистентность является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [17].

При этом если факт того, более высокий уровень инсулинорезистентности ассоциируется с более высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний при



Примечание: ,00 – IR-HOMA < 2,7 у.е., 1,00 – IR-HOMA ≥ 2,7 у.е., ожирение = 0 – ИМТ менее 30 кг/м², ожирение = 1 – ИМТ ≥ 30 кг/м², срок до исхода – длительность наблюдения.

Рис. 6. Функция риска нефатальных событий в зависимости от наличия инсулинорезистентности, уровня ТГ и концентрации мочевины в популяции жителей легкой йодной эндемии

последующем наблюдении не вызывает сомнений [18], дифференцированный вклад отдельных биохимических ФР остается предметом дискуссии.

В нашем исследовании проверки равенства распределений выживания в зависимости от наличия IR критерием Кокса-Мантеля (Mantel-Cox test) для различных уровней IR в целом в популяции подтвердила наличие статистически значимых различий – $\chi^2 = 4,36$; $p = 0,037$. На фоне этого, проверка равенства распределений выживания в зависимости от IR и страт возрастных групп показала, что в группе респондентов до 40 лет включительно, наличие IR не ассоциируется с повышенным риском ККТ – $\chi^2 = 0,74$; $p = 0,78$, аналогичная тенденция фиксировалась в возрастном диапазоне 41-50 лет – $\chi^2 = 0,23$; $p = 0,88$, тогда как в возрасте 51-55 лет значимость данного маркера риска ККТ несколько повысилась – $\chi^2 = 2,85$; $p = 0,092$, достигая максимума и показывая значимый результат в диапазоне возраста

56-60 лет – $\chi^2 = 10,68$; $p = 0,001$, тогда как в более позднем возрасте роль IR снова нивелировалась – $\chi^2 = 1,15$; $p = 0,28$.

Анализ гендерных особенностей наглядно продемонстрировал, что прогностическая значимость IR как маркера ККТ подтверждается в группе лиц женского пола – $\chi^2 = 5,7$; $p = 0,017$, тогда как в группе мужчин значимых различий на основании Mantel-Cox test получено не было – $\chi^2 = 0,34$; $p = 0,559$.

Оценка влияния ожирения на изучаемые процессы показала, что в группе респондентов с ИМТ менее 30 кг/м², факт выявления IR не ассоциируется с нарастанием риска ККТ в течение 80 месяцев наблюдения – $\chi^2 = 0,42$; $p = 0,513$, тогда как в группе с ИМТ ≥ 30 кг/м² IR ассоциируется с нарастанием риска ККТ практически в 2,5 раза в течение 80 месяцев наблюдения – $\chi^2 = 4,46$; $p = 0,035$.

Анализ ассоциации риска ККТ в зависимости от IR и различным уровнем других биохимических марке-

ров повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний показал, что его значимость не определяется. На фоне этого только в группе пациентов с уровнем ТГ < 1,7 ммоль/л (рис. 6) подтверждается прогностическая значимость ИР как маркера ККТ $\chi^2 = 5,19$; $p = 0,023$, в группе с уровнем ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л – $\chi^2 = 0,3$; $p = 0,58$. При этом, при учете особенностей пуринового обмена, значимая роль ИР как маркера ККТ отмечена исключительно в группе пациентов с уровнем концентрации мочевой кислоты < 360 ммоль/л – $\chi^2 = 4,83$; $p = 0,028$, тогда как в группе с концентрацией мочевой кислоты ≥ 360 ммоль/л – $\chi^2 = 0,057$; $p = 0,81$.

Заключение. Накопленные за десятилетия доказательства, указывают на то, что сама инсулинорезистентность может являться основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых людей и пациентов с диабетом, худых или страдающих ожирением, независимо от других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [5]. В популяции жителей легкой йодной эндемии инсулинорезистентность также ассоциируется с риском нефатальных сердечно-сосудистых событий: нестабильная, в том числе впервые возникшая стенокардия, мозговой инсульт и инфаркт миокарда. При этом указанные ассоциации справедливы для лиц женского пола, лиц в диапазоне возраста 51-60 лет, пациентов с ожирением. Расчеты с учетом метаболического профиля показывают значимость модели оценки риска только у пациентов с уровнем ТГ менее 1,7 ммоль/л и содержании мочевой кислоты менее 360, ммоль/л. Полученные результаты требуют дальнейших исследований для внедрения технологий персонализированной медицины и подбора алгоритма профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

- Алескерова Н. Г., Петров И. М., Петрова Ю. А. Анализ структуры антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией проживающих в условиях Крайнего Севера // Медицинская наука и образование Урала. 2012. Т. 13. № 4 (72). С. 109-112.
- Петров И. М., Дороднева Е. Ф., Петрова Ю. А., Медведева И. В. Групповое профилактическое консультирование при коррекции избыточной массы тела и нарушений состава суточного рациона: результаты 5-летнего проспективного наблюдения // Вопросы питания. 2016. Т. 85. № 3. С. 49-60.
- Петров И. М., Шоломов И. Ф., Петрова Ю. А., Дороднева Е. Ф., Медведева И. В. Персонализированная стратегия коррекции факторов кардиометаболического риска у пришлого населения Арктики // Клиническая медицина. 2016. Т. 94. № 7. С. 518-526.
- Чистилина А. Н., Левкина Е. Г., Петрова Ю. Ю., Дороднева Е. Ф. Маркеры атерогенеза и дисфункция щитовидной железы: данные скринингового наблюдения жителей средней йодной эндемии // Медицинская наука и образование Урала. 2014. Т. 15. № 3 (79). С. 39-43.
- Adeva-Andany MM, Martínez-Rodríguez J, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, Castro-Quintela E. Insulin resistance is a cardiovascular risk factor in humans // Diabetes Metab Syndr. 2019. V. 13 (2). P. 1449-1455.
- Allen L. Are we facing a noncommunicable disease pandemic? // Journal of Epidemiology and Global Health. 2017. V. 7 (1). P. 5-9.
- Bacha F., Klinepeter Bartz S. Insulin resistance, role of metformin and other non-insulin therapies in pediatric type 1 diabetes // *Pediatr Diabetes*. 2016. V. 17 (8). P. 545-558.
- 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.
- Cortaredona S., Ventelou B. The extra cost of comorbidity: multiple illnesses and the economic burden of non-communicable diseases // *BMC Medicine*. 2017. V. 15 (1). P. 216.
- Eddy D., Schlessinger L., Kahn R., B et al. Relationship of insulin resistance and related metabolic variables to coronary artery disease: a mathematical analysis // *Diabetes Care*. 2009. V. 32 (2). P. 361-366.
- Ikezaki H., Ai M., Schaefer E. J. et al. Cardiovascular disease prevalence and insulin resistance in the Kyushu-Okinawa population study and the Framingham offspring study // *Journal of clinical lipidology*. 2017. V. 11 (2). P. 348-356.
- Kodama S., Saito K., Tanaka S. et al. Fasting and post-challenge glucose as quantitative cardiovascular risk factors: a meta-analysis // *J Atherosclerosis Thromb*. 2012. V. 19 (4). P. 385-396.
- Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B., Greene T., Rogers N., Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction Equation // *Annals of Internal Medicine*. 1999. V. 130 (6). V. 461-470.
- Noce A., Marrone G., Di Lauro M., Urcioli S., Pietroboni Zaitseva A., Wilson Jones G., Di Daniele N., Romani A. Cardiovascular Protection of Nephropathic Male Patients by Oral Food Supplements // *Cardiovasc Ther*. 2020. V. 13. P. 1807941.
- Noce A., Marrone G., di Daniele F. et al. Impact of gut microbiota composition on onset and progression of chronic non-communicable diseases // *Nutrients*. 2019. V. 11 (5). P. 1073.
- Shlisky J., Bloom D. E., Beaudreault A. R., et al. Nutritional considerations for healthy aging and reduction in age-related chronic disease // *Advances in Nutrition*. 2017;8 (1):17.2-1726.
- Tan C., Sasagawa Y., Mori M. The association between insulin resistance, metabolic syndrome, and ischemic heart disease among Rumoi residents // *Journal of general and family medicine* 2017. V. 18 (6). P. 360-364.
- Tenenbaum A., Adler Y., Boyko V. et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease // *Am Heart J*. 2007. V. 153 (4). P. 559-565.
- World Health Organization (WHO) Global Health Observatory (GHO) Data, Life Expectancy. [(доступ 20 апреля 2020)]; Available online: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/life_tables/situation_trends/en.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: pimtmn@mail.ru.

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.

Петров Иван Михайлович, д. м. н., заведующий кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО, проректор по научно-исследовательской работе и инновационной политике ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-32-36

Замараева А. И., Бессонова Н. С., Кобелева Т. А., Сичко А. И.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ИССЛЕДОВАНИЕ В ОБЛАСТИ АНАЛИЗА МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ «МЕТРОТЕРБИНАЗОЛЬ», ИСПОЛЪЗУЕМОЙ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ

Цель. Разработка способа анализа метронидазола и тербинафина в мази «Метротербиназолъ» с применением спектрофотометрии.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использована мягкая лекарственная форма, содержащая по 0,1 г метронидазола, тербинафина и 9,8 г геля «Тизоль». Для осуществления экспериментальной работы применены фармакопейные реагенты и метод спектрофотометрии. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 в ближней ультрафиолетовой области ($\lambda = 210-340$ нм).

Результаты. Для достижения поставленной цели, изучили электронные спектры поглощения и оптические характеристики метронидазола и тербинафина в субстанции, этанольном растворе и в присутствии геля «Тизоль». На кривой зависимости $\epsilon(\text{терб}) - \epsilon(\text{мет})$ от длины волны наблюдается максимум при длине волны 223 нм, который соответствует максимуму светопоглощения тербинафина и находится близко к менее выраженному первому максимуму поглощения метронидазола (226 нм), также резко выражен минимум при длине волны 312 нм, который аналогичен второму максимуму поглощения метронидазола. Полученные результаты дают основание брать за оптимальные длины волн 223 нм и 312 нм. На искусственной смеси с аналогичной концентрацией ингредиентов согласно прописи проведена апробация по анализу препаратов при совместном присутствии. В результате опытов установлено, что масса метронидазола, найденная по методу Фирордта и по упрощенной системе уравнений, находится в пределе 0,0959-0,1053 г, тербинафина – 0,1072-0,1110 г, что соответствует допустимым отклонениям. На основании проведенных исследований разработан способ спектрофотометрического анализа тербинафина и метронидазола в мази «Метротербиназолъ» позволяющий количественно определять их в пределах допустимых отклонений, предусмотренных нормативной документацией.

Заключение. Предложена методика спектрофотометрического количественного определения тербинафина и метронидазола, позволяющая анализировать лекарственные средства с относительной ошибкой $\pm 1,49-1,50\%$ и устанавливать качество изготовления мази «Метротербиназолъ» в пределах допустимых норм отклонений.

Ключевые слова: метронидазол, тербинафин, тизоль, спектрофотометрия.

Актуальность. Среди наиболее известных химиотерапевтических препаратов особое место занимает метронидазол, применяемый наружно и местно при длительно не заживающих язвах, угрях, заболеваниях пародонта, при гнойно-воспалительных процессах челюстно-лицевой области. Его сочетают с антибиотиками, сульфаниламидами, противогрибковыми препаратами, хлоргексидином биглюконатом и другими соединениями. Вспомогательные вещества, используемые при изготовлении лекарственных форм, оказывают влияние на их фармакокинетические, а в некоторых случаях и фармакологические свойства [1, 12]. Для изготовления мази «Метротербиназолъ» в качестве мазевой основы применен гель «Тизоль». Экспериментальные исследования сочетанных комбинаций Тизоля с производными имидазола и другими лекарственными

веществами проводились в Государственном бюджетном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации [9-11]. Показано, что препараты в сочетании с Тизолем быстрее и глубже проникают внутрь организма, при этом усиливается терапевтический эффект фармакологически активных соединений [5, 7]. Новая лекарственная форма «Метротербиназолъ», обладающая противовоспалительным, анальгетическим, антисептическим и противозудным эффектом, найдет применение в медицине, в качестве бактерицидного и противогрибкового средства. Для внедрения мази в практику следует разрабатывать нормативную документацию по оценке качества ее изготовления с использованием современных физико-химических методов анализа [2-4, 6, 8].

Zamaraeva A. I., Bessonova N. S., Kobeleva T. A., Sichko A. I.

Tyumen State Medical University, Tyumen

RESEARCH IN THE FIELD OF ANALYSIS OF THE SOFT DOSAGE FORM «METROTERBINAZOL» USED IN MEDICAL PRACTICE

Aim. Development of a method of analysis of metronidazole and terbinafine in ointment «Metroterbinazol» using spectrophotometry.

Materials and methods. A soft dosage form containing 0.1 g of metronidazole, terbinafine and 9.8 g of Tizol gel was used as the object of research. Pharmacopoeia reagents and the method of spectrophotometry were used for experimental work. Measurements were carried out on the SF-2000 spectrophotometer in the near ultraviolet region ($\lambda = 210-340$ nm).

Results. To achieve this goal, we studied the electronic absorption spectra and optical characteristics of metronidazole and terbinafine in the substance, ethanol solution and in the presence of Tizol gel. The curve of ϵ (terb) – ϵ (met) to the wavelength observed a maximum at a wavelength of 223 nm, which corresponds to the maximum of absorption of terbinafine and is close to a less pronounced first absorption maximum of metronidazole (226 nm), also pronounced minimum at a wavelength of 312 nm, which is similar to the second maximum of absorption of metronidazole. The results obtained suggest that the optimal wavelengths are 223 nm and 312 nm. On an artificial mixture with a similar concentration of ingredients according to the prescription, testing was conducted for the analysis of drugs in the joint presence. As a result of experiments, it was found that the mass of metronidazole, found by the Firordt method and the simplified system of equations, is in the limit of 0.0959-0.1053 g, terbinafine – 0.1072-0.1110 g, which corresponds to the permissible deviations. Based on the research, a method for the spectrophotometric analysis of terbinafine and metronidazole in «Metroterbinazole» ointment has been developed that allows quantifying them within the permissible deviations provided for in the regulatory documentation.

Conclusion. A method of spectrophotometric quantitative determination of terbinafine and metronidazole is proposed, which allows analyzing medicinal products with a relative error of $\pm 1.49-1.50\%$ and establishing the quality of manufacturing of «Metroterbinazole» ointment within acceptable standards of deviations.

Keywords: metronidazole, terbinafine, tizol, spectrophotometry.

Цель. Разработка способа анализа метронидазола и тербинафина в мази «Метротербиназол» с применением спектрофотометрии.

Материалы и методы. В качестве объекта исследования использована мягкая лекарственная форма, содержащая по 0,1 г метронидазола, тербинафина и 9,8 г геля «Тизоль». Для осуществления экспериментальной работы применены фармакопейные реагенты и метод спектрофотометрии. Измерения проводили на спектрофотометре СФ-2000 в ближней ультрафиолетовой области ($\lambda = 210-340$ нм).

Результаты и их обсуждение. Для количественного спектрофотометрического анализа метронидазола и тербинафина изучили спектры поглощения их этанольных растворов в ближней ультрафиолетовой области (рис. 1).

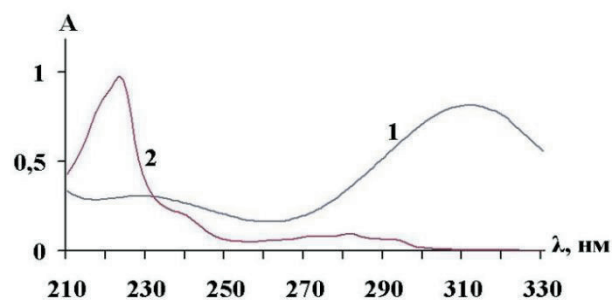


Рис. 1. УФ-спектры поглощения этанольных растворов метронидазола (1 – $C = 1,0 \times 10^{-4}$ моль/л) и тербинафина (2 – $C = 1,0 \times 10^{-5}$ моль/л) от длины волны

Кривые, приведенные на рисунке 1, перекрываются, поэтому поглощение смеси согласно принципу аддитивности равно сумме оптических плотностей метронидазола и тербинафина в данной области спектра. Анализировать каждый лекарственный препарат по основному закону светопоглощения невозможно. Исходя из этого, нами применен метод К. Фирордта.

По методу Фирордта поглощение смеси двух веществ (1, 2) при двух длинах волн (λ_1, λ_2) выражается системой уравнений:

$$A(\lambda_1) = \epsilon_1(\lambda_1) \times C_1 \times l + \epsilon_2(\lambda_1) \times C_2 \times l,$$

$$A(\lambda_2) = \epsilon_1(\lambda_2) \times C_1 \times l + \epsilon_2(\lambda_2) \times C_2 \times l,$$

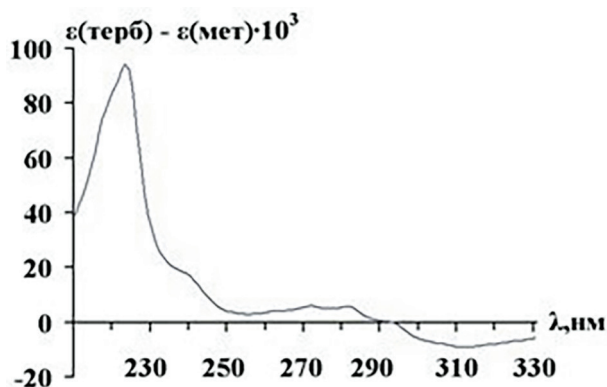
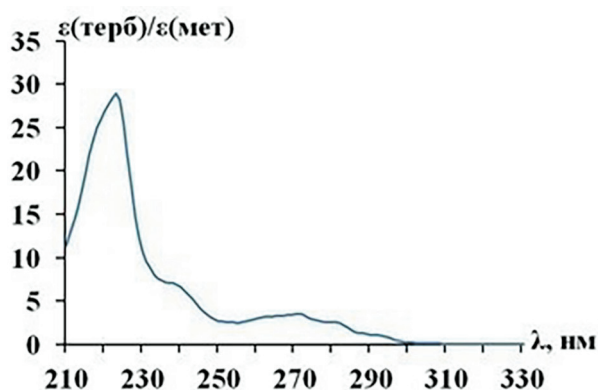
где: C_1 и C_2 – молярная концентрация веществ, моль/л; $\epsilon_1(\lambda_1), \epsilon_1(\lambda_2), \epsilon_2(\lambda_1), \epsilon_2(\lambda_2)$ – молярные показатели поглощения.

Зная цифровые значения молярных показателей поглощения в экстремальных точках, концентрации C_1 и C_2 можно установить после решения приведенной системы уравнений ($l = 1$ см):

$$C_1 = \frac{\epsilon_2(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1) - \epsilon_2(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2)}{\epsilon_1(\lambda_1) \cdot \epsilon_2(\lambda_2) - \epsilon_1(\lambda_2) \cdot \epsilon_2(\lambda_1)}$$

$$C_2 = \frac{\epsilon_1(\lambda_1) \cdot A(\lambda_2) - \epsilon_1(\lambda_2) \cdot A(\lambda_1)}{\epsilon_1(\lambda_1) \cdot \epsilon_2(\lambda_2) - \epsilon_1(\lambda_2) \cdot \epsilon_2(\lambda_1)}$$

Для определения оптимальных длин волн при анализе лекарственных препаратов строили кривую зависимости ϵ (терб) – ϵ (мет) от длины волны (рис. 2).

Рис. 2. График зависимости $\epsilon(\text{терб}) - \epsilon(\text{мет})$ от λ , нмРис. 3. График зависимости $\epsilon(\text{терб}) / \epsilon(\text{мет})$ от λ , нм

Экстремум на кривой рисунка 2 соответствует максимуму поглощения тербинафина (223 нм) и находится вблизи первого максимума поглощения метронидазола (226 нм). Минимум на кривой зависимости $\epsilon(\text{терб}) - \epsilon(\text{мет})$ от длины волны наблюдается при $\lambda = 312$ нм, и соответствует второму максимуму поглощения метронидазола. Поэтому оптимальными длинами волн в анализе двух компонентов смеси выбраны 223 нм и 312 нм.

Для надежности опытных данных, нами построен график зависимости $\epsilon(\text{терб}) / \epsilon(\text{мет})$ от λ , нм (рис. 3). На кривой наблюдаются две экстремальные точки при длинах волн 223 нм и 255 нм. Исходя из этого за аналитические длины волн нами выбраны $\lambda = 223$ нм и $\lambda = 312$ нм, соответствующие максимумам в спектрах тербинафина и метронидазола.

Опытным путем установлены цифровые значения молярных показателей поглощения лекарственных средств при длинах волн 223 нм и 312 нм (табл. 1), по которым рассчитывали концентрации тербинафина и метронидазола в анализируемой мягкой лекарственной форме.

Таблица 1

Данные расчета ϵ для метронидазола и тербинафина

Лекарственный препарат	C, моль/л	A (223нм)	ϵ (223нм)	A (312нм)	ϵ (312нм)
Тербинафин	$1,0 \times 10^{-5}$	0,977	97 700	0,004	400
Метронидазол	$2,0 \times 10^{-4}$	0,676	3380	1,912	9560

Для разработки способа спектрофотометрического анализа метронидазола и тербинафина в мази готовили этанольную искусственную смесь с точной концентрацией ингредиентов согласно прописи. Исследование осуществляли отмериванием 0,5 мл раствора лекарственных веществ и помещением смеси в мерную колбу емкостью 50 мл. Далее к 0,5 мл полученного этанольного раствора добавляли этанол до общего объема 25 мл и измеряли поглощение смеси при длинах волн 223 нм и 312 нм с помощью спектрофотометра ($l = 1$ см). Раствором сравнения служил этанол. Полученные данные оптических плотностей использовали для расчета концентраций тербинафина (C_1) и метронидазола (C_2) по приведенным выше формулам. Массовую долю и массу лекарственных препаратов находили по формулам:

$$W(\text{преп}) = \frac{C(\text{преп}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot V_3 \cdot 100}{V \cdot V_1 \cdot 1000 \cdot a(\text{преп})}$$

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{преп}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V(\text{общ}) \cdot V_2 \cdot V_3}{V \cdot V_1 \cdot 1000}$$

где: $W(\text{преп})$ – массовая доля лекарственного препарата, %; $m(\text{преп})$ – масса лекарственного препарата, г; $C(\text{преп})$ – концентрация лекарственного препарата, моль/л; $M(\text{преп})$ – молярная масса метронидазола (171,16 г/моль) и тербинафина (327,90 г/моль); $V(\text{общ})$ – объем мерной колбы, мл (50 мл); V – объем лекарственной смеси, взятой на анализ, мл (0,5 мл); V_1, V_2 – фактор разбавления, мл (0,5 мл и 25 мл, соответственно); V_3 – общий объем искусственной лекарственной смеси, (10 мл); $a(\text{преп})$ – навеска лекарственного препарата, г.

Для определения воспроизводимости спектрофотометрического анализа лекарственных препаратов провели восемь параллельных определений и полученные результаты статистически обработали (табл. 2). Относительная погрешность анализа тербинафина равна $\pm 1,49\%$, метронидазола – $1,50\%$.

Таблица 2

Статистическая обработка результатов анализа тербинафина и метронидазола в искусственной смеси

№ п/п	Найдено				Метрологические характеристики
	Тербинафин		Метронидазол		
	C, моль/л	W, %	C, моль/л	W, %	
1	$6,00 \times 10^{-6}$	98,43	$1,15 \times 10^{-5}$	98,42	Тербинафин $\bar{x} = 100,00\%$; $S = 1,777$; $S\bar{x} = 0,628$; $\epsilon_\alpha = 1,49$ $\Delta = \bar{x} \pm \epsilon_\alpha = 100,0 \pm 1,49\%$ $A = \pm 1,49\%$
2	$6,03 \times 10^{-6}$	98,84	$1,17 \times 10^{-5}$	100,13	
3	$6,21 \times 10^{-6}$	101,88	$1,19 \times 10^{-5}$	101,67	
4	$6,03 \times 10^{-6}$	98,84	$1,19 \times 10^{-5}$	101,67	
5	$6,24 \times 10^{-6}$	102,37	$6,75 \times 10^{-6}$	102,70	Метронидазол $\bar{x} = 100,62\%$; $S = 1,803$; $S\bar{x} = 0,638$; $\epsilon_\alpha = 1,51$ $\Delta = \bar{x} \pm \epsilon_\alpha = 100,62 \pm 1,51\%$ $A = \pm 1,50\%$
6	$6,24 \times 10^{-6}$	102,37	$1,16 \times 10^{-5}$	99,21	
7	$6,00 \times 10^{-6}$	98,43	$1,15 \times 10^{-5}$	98,42	
8	$6,03 \times 10^{-6}$	98,84	$6,75 \times 10^{-6}$	102,70	

При проведении опытов установили, что, этанольные растворы тербинафина практически не поглощают свет при длине волны 312 нм в концентрациях меньших, чем $1,0 \times 10^{-5}$ моль/л. Это позволяет анализировать метронидазол в присутствии тербинафина. Приведенную выше систему уравнений можно выразить при $\varepsilon_1(312) = 0$ в упрощенном виде:

$$A(223) = \varepsilon_1(223) \times C_1 + \varepsilon_2(223) \times C_2$$

$$A(312) = \varepsilon_2(312) \times C_2$$

После решения системы уравнений концентрации C_1 и C_2 равны:

$$C_1 = \frac{A(223) - \varepsilon_2(223) \cdot C_2}{\varepsilon_1(223)}$$

$$C_2 = \frac{A(312)}{\varepsilon_2(312)}$$

Как показали параллельные опыты по анализу искусственной смеси, по методу Фирордта (табл. 3) можно количественно определять метронидазол в пределе 0,0959-0,1053 г, тербинафин – 0,1072-0,1139 г. Эти данные соответствуют допустимым отклонениям в массе отдельных доз (0,085-0,115 г), представленным в приказе МЗ РФ от 26.10.2015 г. № 751н от «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». Поэтому, описанный выше способ нами предложено использовать для количественного анализа исследуемых объектов в мягкой лекарственной форме, изготовленной на основе геля «Тизоль».

Таблица 3

Результаты количественного определения тербинафина и метронидазола в искусственной смеси

A(223)	A(312)	Концентрация, моль/л		m ₁ (терб), г	m ₂ (мет), г
		C ₁ (терб)	C ₂ (мет)		
Метод Фирордта					
0,68	0,115	$6,54 \times 10^{-6}$	$1,17 \times 10^{-5}$	0,1072	0,1001
0,69	0,12	$6,63 \times 10^{-6}$	$1,23 \times 10^{-5}$	0,1087	0,1053
0,70	0,11	$6,77 \times 10^{-6}$	$1,12 \times 10^{-5}$	0,1110	0,0959
0,72	0,115	$6,95 \times 10^{-6}$	$1,17 \times 10^{-5}$	0,1139	0,1001
Упрощенный метод Фирордта					
0,70	0,11	$6,77 \times 10^{-6}$	$1,15 \times 10^{-5}$	0,1110	0,0984
0,70	0,115	$6,75 \times 10^{-6}$	$1,20 \times 10^{-5}$	0,1107	0,1027
0,68	0,11	$6,56 \times 10^{-6}$	$1,15 \times 10^{-5}$	0,1076	0,0984
0,69	0,11	$6,66 \times 10^{-6}$	$1,15 \times 10^{-5}$	0,1092	0,0984

Методика: точную массу мази (около 0,1 г) вносят в стеклянный химический стаканчик, добавляют 20 мл этанола и смесь перемешивают. После растворения лекарственных препаратов полученную дисперсную систему фильтруют через складчатый фильтр. Далее, к 1,0 мл фильтрата прибавляют этанол до получения общего объема 25 мл и измеряют светопоглощение раствора при длинах волн 223 нм и 312 нм по отношению к этанольной вытяжки геля «Тизоль», полученной аналогичным способом. По цифровым данным оптических плотностей и рассчитанным ранее молярным

показателям поглощения устанавливают концентрации лекарственных препаратов C_1 и C_2 по приведенным выше формулам.

Массу тербинафина и метронидазола в граммах находят по формуле:

$$m(\text{преп}) = \frac{C(\text{преп}) \cdot M(\text{преп}) \cdot V_{\text{общ}} \cdot V_2 \cdot P}{10^3 \cdot a(\text{мази}) \cdot V_1}$$

где: $V_{\text{общ}}$ – объем этанола, в котором растворена навеска мази (20 мл); $a(\text{мази})$ – навеска лекарственной формы, г; V_1, V_2 – фактор разбавления (1 мл и 25 мл, соответственно); P – масса лекарственной формы (10 г).

По полученным результатам параллельных опытов установили, что масса метронидазола в мази, найденная по методу Фирордта и по упрощенной системе уравнений, находится в пределах – 0,0940-0,1056 г, тербинафина – 0,0950-0,1009 г.

Закключение. Приведены спектры поглощения этанольных растворов метронидазола, тербинафина и предложены аналитические длины волн по способу Фирордта для их спектрофотометрического анализа при совместном присутствии.

Разработана методика количественного определения лекарственных средств в искусственной смеси с относительной ошибкой $\pm 1,49-1,50\%$.

Предложен способ спектрофотометрического анализа метронидазола и тербинафина в мази на титансодержащей основе, позволяющий устанавливать содержание препаратов в пределах допустимых нормативных отклонений.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аюпова Г. В. Современные аспекты разработки и совершенствования состава и технологии лекарственных форм // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 11, № 5 (65). С. 87-90.
2. Евстафьева Т. Г., Бачева Н. Н., Бессонова Н. С., Кобелева Т. А., Сичко А. И. Применение спектрофотометрического анализа для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм «Метамизооль» и «Фенилбутазоль» // Медицинская наука и образование Урала. 2018. Т. 19, № 3 (95). С. 56-62.
3. Евстафьева Т. Г., Бессонова Н. С., Кобелева Т. А., Сичко А. И. Применение спектрофотометрии в анализе нового лекарственного препарата «Метатетразоль» // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20, № 12. С. 55-59.
4. Замараева А. И., Бессонова Н. С., Кобелева Т. А., Сичко А. И. Количественный анализ и стабильность новой лекарственной формы «Метронидазол» // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2020. Т. 19, № 2. С. 155-162.
5. Замятин А. В. К вопросу о проводниковых свойствах лекарственного препарата для местного и наружного применения Тизоль // Фармация и общественное здоровье: Материалы ежегодной конференции, 19 мая 2011. Екатеринбург, 2011. С. 36-38.
6. Илиев К. И. Спектрофотометрический анализ анестезина в лекарственной форме с тизолом // Актуальные проблемы управления здоровьем населения. 2014. № 7. С. 352-354.

7. Илиев К. И., Бачева Н. Н., Ларионов Л. П. Биофармацевтические и фармакологические исследования мази «Лидодиклозол» // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17, № 2 (86). С. 127-131.
8. Кобелева Т. А., Сичко А. И., Замараева А. И., Бессонова Н. С. Исследования в области спектрофотометрического анализа нового лекарственного препарата «Метроклотримазоль» // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2020. № 1. С. 89-95.
9. Ларионов Л. П., Алтухов В. В. О проведении фармакологических исследований нового противовоспалительного препарата состава Тизоль, диклофенак натрия, лидокаина гидрохлорид для местного и наружного применения // Отчет. Екатеринбург: УГМА, 2010. 45 с.
10. Махотина М. В., Петров А. Ю. Сравнительный анализ технологий экстемпорального изготовления мазей на основе Тизола // Фундаментальная наука и технологии – перспективные разработки: Материалы XIV-й международной научно-практической конференции. North Charleston, USA, 2018. Т. 2. С. 96-98.
11. Махотина М. В., Сысуев Б. Б., Петров А. Ю., Емельянова И. В. Исследование реологических характеристик оригинальной основы тизоль-гель и лекарственных композиций на его основе по мануальным прописям // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016. № 3 (16). С. 44-47.
12. Сабиржан Р. Р., Егорова С. Н. Аптечное изготовление лекарственных форм для лечебно-профилактических учреждений: изучение современной номенклатуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. 2012. № 10. С. 31-35.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: kobeleva@tyumsmu.ru.

Замараева Анна Игоревна, аспирант кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Бессонова Наталья Сергеевна, к. б. н., доцент кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кобелева Татьяна Алексеевна, д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сичко Алик Иванович, д. фарм. н., профессор, профессор кафедры химии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-37-42

Коломейчук С. Н., Губин Д. Г., Прокопьев Н. Я.

Федеральный исследовательский центр Карельский научный центр РАН, г. Петрозаводск

ФГБУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Тюменский кардиологический научный центр – филиал ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, г. Тюмень

ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень

ПОЛИМОРФНЫЙ ВАРИАНТ RS10830963 ГЕНА РЕЦЕПТОРА МЕЛАТОНИНА 2 ТИПА И ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У МУЖЧИН С РАЗНЫМ ТИПОМ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Цель. Сердечно-сосудистая система демонстрирует суточные периодические изменения сердечного ритма и артериального давления. Мелатонин участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы посредством модуляции симпатической функции и сигнального пути, связанного с оксидом азота (NO), а также через взаимодействия со своими рецепторами. Целью проведенного исследования было изучение распределения частоты аллелей гена полиморфного маркера rs10830963 MTNR1B у здоровых доноров, а также поиск связи между вариантами данного гена и параметрами сердечного ритма у здоровых доноров с различным типом нагрузки.

Материалы и методы. Дизайн исследования – нерандомизированное, одномоментное. В исследование были включены 80 здоровых доноров с различным типом физической нагрузки, а также группа контроля, составленная из мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни. Образцы венозной крови доноров использованы для выделения ДНК. Методом ПЦР исследован полиморфизм полиморфного маркера rs10830963 гена рецептора мелатонина 2 типа MTNR1B. Параметры сердечного ритма оценивали с помощью программно-аппаратного комплекса «Поли-Спектр-8/Е («Нейрософт», Россия) согласно общепринятой методике.

Результаты. Показаны достоверно низкие значения мышечной массы в контрольной группе по сравнению с донорами силовой специализации. Ассоциаций между полиморфным маркером rs10830963 гена MTNR1B и отклонениями от нормы массы тела и ИМТ, а также параметров вариабельности сердечного ритма у исследуемых доноров не обнаружено.

Заключение. Полиморфный маркер rs10830963 гена MTNR1B не ассоциирован с ИМТ и показателями сердечного ритма здоровых доноров. Данная выборка обследуемых пациентов (менее 100 человек) не позволяет достоверно оценить параметры сердечного ритма у доноров с определенным типом физической нагрузки и носительством определенного аллеля rs10830963 гена MTNR1B.

Ключевые слова: параметры сердечного ритма, полиморфные варианты генов, рецептор мелатонина, физическая нагрузка.

Актуальность. Функциональные показатели сердечной деятельности можно рассматривать как маркер состояния организма [1, 2, 6]. Определение вариабельности сердечного ритма (выраженности колебаний частоты сердечных сокращений по отношению к его среднему уровню) признано наиболее информативным неинвазивным методом оценки вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы [2, 10]. Анализ полученных результатов позволяет звено вегетативной регуляции, которое оказывает ощутимое воздействие на сердечный ритм. В связи с этим исследованию состояния системы кровообращения уделяется особое внимание. Постоянный контроль функционирования системы кровообращения позволяет не только оптимизировать тренировочный процесс и оценить переносимость нагрузок различного характера, но и предвидеть в ней структурно-морфологические и функциональные изменения. Согласно литературе, основной причиной внезапной смерти здоровых доноров являются отклонения в работе системы кровообращения [9, 13]. На сегодняш-

ний день значительный прогностический интерес имеют генетические методы исследования. Обнаружение генетических маркеров, значимых для функционирования кровеносной и мышечной систем, обуславливает поиск их корреляционных связей с различными фенотипами (данными антропометрии, результатами тестирования при нагрузках, кардиоинтервалометрии и т. д.) [3, 8, 12].

Мелатонин, или 5-метокси-N-ацетилтриптамин, синтезируется и высвобождается шишковидной железой и локально в сетчатке в соответствии с циркадным ритмом, с низкими уровнями в течение дня и повышенными уровнями в ночное время. Мелатонин действует на рецепторы 1 и 2 типа MTNR1A (известные также как Mel1a или ML1A) и MTNR1B (ранее называвшиеся Mel1b или ML1B). Рецепторы мелатонина MTNR1A и MTNR1B человека имеют разные молекулярные структуры [28], фармакологические характеристики и хромосомные сайты локализации (4q35,1 для MT1, 11q21 – q22 для MT2) [18, 28]. Белковые продукты рецепторов мелатонина человека состоят из 350 и 362 аминокислот, соот-

Kolomeichuk S. N., Gubin D. G., Prokopiev N. Y.

Karelian Scientific Center RAS, Petrozavodsk

Tyumen State Medical University, Tyumen

Tyumen Scientific Center for Cardiology – Branch of the Tomsk Scientific Research Center of the RAS, Tyumen

Tyumen State University, Tyumen

MELATONIN RECEPTOR TYPE 2 GENE RS10830963 POLYMORPHISM AND HEART RATE PARAMETERS IN MEN WITH DIFFERENT TYPES OF PHYSICAL ACTIVITY

Objective. The cardiovascular system demonstrates daily periodic changes in heart rate and blood pressure. Melatonin is involved in the regulation of the cardiovascular system by modulating sympathetic function and signaling pathways associated with nitric oxide (NO), as well as through interactions with its receptors. The aim of the study was to study the distribution of the allele frequency of the rs10830963 MTNR1B polymorphic marker gene in healthy donors, as well as to search for a relationship between variants of this gene and heart rate parameters in healthy donors with different types of exercise.

Materials and methods. Study design – cross-sectional, non-randomized. The study included 80 healthy donors with various types of physical activity, as well as a control group made up of men leading a sedentary lifestyle. Venous blood samples from donors were used for DNA isolation. The polymorphism of the polymorphic marker rs10830963 of the MTNR1B type melatonin receptor gene was studied by PCR. Heart rate parameters were assessed using the Poly-Spectrum-8 / E software and hardware complex (Neurosoft, Russia) according to the generally accepted method.

Results. Significantly low values of muscle mass in the control group are shown in comparison with donors of strength specialization. No associations were found between the polymorphic marker rs10830963 of the MTNR 1B gene and deviations from normal body weight and BMI, as well as parameters of heart rate variability in the studied donors.

Conclusion. The rs10830963 polymorphic marker of the MTNR 1B gene is not associated with BMI and heart rate parameters of healthy donors. This sample of examined patients (less than 100 people) does not allow to reliably estimate the parameters of the heart rate in donors with a certain type of physical activity and carriage of a certain allele rs10830963 of the MTNR1B gene.

Keywords: heart rate parameters, polymorphic variants of genes, melatonin receptor, physical activity.

ответственно, с молекулярной массой 39–40 кДа и имеют 55% гомологии аминокислотной последовательности (гомология в трансмембранных доменах – 70%) [18].

Суточная динамика синтеза мелатонина шишковидной железы контролируется эндогенными осцилляторами супрахиазматического ядра и регулируется ежедневными и сезонными изменениями в окружающем цикле свет-темнота. Параметры циркадного ритма мелатонина являются маркерными для оценки фазы и эндогенного периода циркадного ритма и биологических часов [4, 5, 21]. Кроме того, мелатонин служит эффективным хронобиотиком, способным синхронизировать ритмы сердечно-сосудистой системы [20, 21]. Сердечно-сосудистая система демонстрирует суточные и сезонные периодические изменения сердечного ритма и артериального давления. Стоит отметить, что функции тромбоцитов и эндотелия модулируются супрахиазматическим ядром и мелатонинергической системой [30]. Было показано, что мелатонин снижает артериальное давление [15, 19, 20], влияет на частоту сердечных сокращений и сократимость миокарда [16], а также уменьшает повреждение при ишемии/реперфузии в различных органах, включая сердце. Мелатонин участвует в регуляции сердечно-сосудистой системы посредством модуляции симпатической функции и сигнального пути, связанного с оксидом азота (NO), а также через взаимодействия со своими рецепторами [31]. Количество мелатонина, вырабатываемого

шишковидной железой млекопитающих, изменяется с возрастом. У людей выработка мелатонина не только уменьшается с возрастом, но и значительно снижается при многих патологиях. Снижение уровня мелатонина было зарегистрировано при патологических состояниях, таких как гипертония [30], тяжелая сердечная недостаточность [28], ишемическая болезнь сердца или у пациентов после острого инфаркта миокарда [17]. Из литературы известно, что ритмичность мелатонина играет важную роль в различных сердечно-сосудистых патофизиологических процессах, включая противовоспалительные, антиоксидантные, антигипертензивные и антилипидемические функции [15, 16, 17, 19, 20, 24, 25, 29, 30, 33]. Тем не менее, информация о его непосредственном воздействии на вегетативную регуляцию функции сердца недостаточно изучена.

Цель. Целью проведенного исследования было изучение распределения частоты аллелей гена полиморфного маркера rs10830963 MTNR1B у здоровых доноров, а также поиск связи между вариантами этих генов и параметрами сердечного ритма у здоровых доноров Республики Карелии с различным типом нагрузки.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 здоровых доноров с различным типом нагрузки, а также группа контроля, составленная из мужчин, ведущих малоподвижный образ жизни. 3 человека были исключены из-за неявки. В зависимости от преимущественной направленности рабочего процесса

были разделены на 3 группы по типу нагрузки: «сила» (n = 25), «быстрота» (n = 23), «выносливость» (n = 27). Критерии включения в исследование: стаж деятельности более 5 лет, возраст старше 18 лет, мужской пол, отсутствие хронических заболеваний. Работа была проведена с 2015 г. по 2018 г. в г. Петрозаводске Республики Карелии. Комитет по Биоэтике ИБ КарНЦ РАН одобрил данное исследование (протокол № 21/20/187 от 26.02.2015). Каждый испытуемый дал письменное согласие на участие в эксперименте. Исследование одномоментное (поперечное). Способ создания выборки – нерандомизированный. Работу проводили в утренние часы. В состоянии покоя у здоровых доноров изучали характеристики сердечного ритма и функциональное состояние сердечно-сосудистой системы. В качестве данных антропометрии были выбраны следующие показатели: рост (см), вес (кг), жировая масса (кг), мышечная масса (кг), индекс массы тела (далее – ИМТ, отношение массы тела к квадрату роста в м). Рост определяли на ростомере, вес и показатели биоимпедансного анализа – на весах Tanita SC-330 S (Tanita, Япония). На втором этапе исследования у здоровых доноров изучали характеристики сердечного ритма в покое, а также были взяты образцы крови для проведения генетических исследований. Работа выполнена на образцах периферической крови на оборудовании Центра коллективного пользования ИБ КарНЦ РАН. Геномную ДНК выделяли из 200 мкл венозной крови с помощью набора AxyPrep Blood Genomic DNA Miniprep Kit (Axygen, США) согласно инструкции производителя. Было проведено генотипирование по полиморфным маркерам rs10830963 гена *MTNR1B* методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфическими праймерами в наборах компании Синтол (Москва). Для проведения амплификации использовали программируемый термоциклер iQ5 (Bio-Rad, США). Размер выборки оценивали с использованием уровня мощности исследования, описанного в ряде предыдущих работ [14, 22]. Минимальный размер выборки составил 61 человек для полиморфного маркера rs10830963 при уровне мощности 0,70 и величине $p < 0,05$. Электрокардиограмму записывали с помощью программно-аппаратного комплекса «Поли-Спектр -8/E («Нейрософт», Россия) согласно общепринятой методике. Для анализа ВСР использовались следующие показатели: SDNN – стандартное отклонение (SD) величин нормальных интервалов R–R (N–N) (анормальные интервалы R–R из анализа исключаются); RMSSD – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N–N; pNN50, % – процент (доля) последовательных интервалов N–N, различие между которыми превышает 50 мс; HF, ms^2 – мощность спектральной плотности в высокочастотном диапазоне (0,15–0,4 Гц); LF, ms^2 – мощность спектральной плотности в низкочастотном диапазоне (0,04–0,15 Гц); VLF, ms^2 – мощность спектральной плотности в «очень» низкочастотном диапазоне ($\leq 0,04$ Гц); Total Power (TP) – общая мощность спектра; HF, % – мощность высоких частот в процентах;

LF, % – мощность низких частот в процентах; LF/HF, у. е. – показатель соотношения высокочастотных и низкочастотных волн; HR – частота сердечных сокращений. Определение типа вегетативной регуляции сердечного ритма у доноров проводилось по показателю LF/HF: первую группу с преобладанием тонуса парасимпатического отдела (величина показателя LF/HF $< 0,7$) составили парасимпатотоники; вторую со сбалансированным влиянием симпатической и парасимпатической систем (LF/HF колеблется в пределах 0,7–1,1) – эйтоники; третью с преобладанием тонуса симпатической регуляции (LF/HF $> 1,1$) – симпатотоники [8]. Период адаптации к условиям исследования составлял 5–10 минут. Исследование осуществлялось в положении лежа на спине при спокойном дыхании, регистрировалось по 300 кардиоинтервалов во втором отведении.

Результаты. В нашем исследовании приняли участие 80 здоровых мужчин, разделенных на три группы в зависимости от типа физической нагрузки. Участники достоверно не отличались по возрасту. Сравнительный анализ антропометрических данных групп «Сила» и «Скорость» выявил достоверное превышение ($p < 0,05$) показателей массы и индекса массы тела у мужчин силовой нагрузкой. У объектов группы «СИЛА» отмечается достоверно повышенное содержание жировой массы по сравнению с другими группами. Стоит также отметить достоверно низкие значения мышечной массы в контрольной группе по сравнению со донорами силовой специализации (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика изучаемой выборки

Группа/ Параметр	Тип нагрузки			Контроль	F _{3/94} p
	сила	скорость	выносливость		
Возраст, лет	22,1 ± 3,2	20,0 ± 2,8	20,1 ± 3,3	20,6 ± 2,9	2,378 0,075
Профессиональный стаж работы, лет	6,2 ± 3,2	6,6 ± 3,9	10,6 ± 4,9	0 ± 0	38,253 <0,001
САД, мм рт. ст.	132 ± 15	125 ± 9	126 ± 11	121 ± 12	3,781** 0,013
ДАД, мм рт. ст.	74 ± 9	69 ± 9	68 ± 8	70 ± 9	2,073 0,109
Рост, см	177 ± 7	179 ± 8	179 ± 6	180 ± 6	0,521 0,669
Вес, кг	84,0 ± 17,6	72,9 ± 10,0	72,3 ± 8,0	68,5 ± 10,1	7,137 <0,001
Жировая масса, %	12,8 ± 4,4	8,8 ± 2,7	8,5 ± 3,0	9,4 ± 3,3	8,220 <0,001
Мышечная масса, кг	31,4 ± 5,4	28,6 ± 3,7	28,5 ± 3,0	26,7 ± 3,3	5,432 0,002
ИМТ, кг/м ²	26,5 ± 3,8	22,8 ± 1,8	22,5 ± 1,8	21,2 ± 2,5	17,529 <0,001
ЧСС, уд./мин	65,6 ± 13,0	60,0 ± 8,3	57,4 ± 8,0	69,3 ± 8,3	6,762 <0,001

Примечание: Н. д. – недостоверные отличия; ** – достоверные различия по критерию Фишера.

Кардиоритмографические показатели variability сердечного ритма здоровых доноров, разделенных по генотипам маркера rs10830963 гена *MTNR1B*

Генотип <i>MTNR1B</i>	n	ЧСС	R – R min, мс	R – R max, мс	RRNN, мс	SDNN, мс	RMSSD, мс	pNN50, %	CV, %
CC	26	60,81 ± 1,84	816,75 ± 132,92	1201,4 ± 39,6	1016,75 ± 28,93	67,75 ± 6,62	60,83 ± 6,76	39,50 ± 6,2	6,91 ± 0,7
CG + GG	40	63,71 ± 2,08	771,78 ± 72,2	1170,21 ± 40,1	981,66 ± 34,2	69,48 ± 6,01	63,09 ± 6,08	30,3 ± 7,8	5,6 ± 0,72

Большим количеством достоверных различий ($p < 0,05$) характеризуется сравнение показателей группы «Сила» и «Выносливость». Достоверность различий по весу, уровню жировой, костной и мышечной массы, содержанию воды в организме и, соответственно, индексу массы тела объясняется резким расхождением фенотипов характерных для мужчин указанных специализаций.

Недостоверными оказались различия по росту и возрасту, а также параметрам диастолического давления доноров. Достоверность различий по весу, и, соответственно, мышечной массе и индексу массы тела объясняется резким расхождением фенотипов, характерных для здоровых доноров указанных типов нагрузки. Для мужчин, относящихся к группе «Выносливость», характерен астенический тип телосложения с выраженным преобладанием продольных размеров тела. Систолическое давление достоверно было повышено в группе «Сила». В нашем исследовании специализация по типу нагрузки сопровождалась разницей в variability кардиоинтервалов: с ($60,65 \pm 5,47$) мс у доноров группы «Сила» до ($75,56 \pm 6,68$) мс в группе «Выносливость» ($p = 0,08$). Отмечено достоверное отличие мышечной массы между группами с различными типами нагрузки и «Контроль». Согласно индексу вагосимпатического воздействия на сердечный ритм (LF/HF) мы разделили исследованную выборочную совокупность на группы. Распределение лиц с различным типом регуляции выглядело следующим образом: парасимпатотоники – 44,3%, эйтоники – 24,1%, симпатотоники – 31,7%.

Анализ результатов генотипирования показал, что в изученной выборке частоты аллелей С и G полиморфного маркера rs10830963 гена *MTNR1B* подчиняются закону Харди-Вайнберга $\chi^2 = 1,33$ ($p > 0,05$). Аналогичные результаты по частотам генотипов данного маркера rs10830963 были получены в исследовании маркера *MTNRB1* для русского населения г. Санкт-Петербурга [27]. Частота генотипов полиморфного маркера rs10830963 гена *MTNR1B* у обследованных индивидов различалась в зависимости от типа нагрузки (табл. 3). По результатам работы отмечено, группы «Сила» и «Скорость» статистически значимо отличались по частоте встречаемости генотипа GG от группы «Выносливость» ($\chi^2 = 6,9$; d. f. = 2, $p = 0,01$).

Средние значения временных и спектральных показателей variability сердечного ритма групп здоровых доноров, имеющих разные генотипы по маркеру rs10830963 гена *MTNR1B* (CC, CG, GG), позволяют

судить о зависимости параметров сердечного ритма от носительства С или G аллеля (табл. 2). Чтобы определить эффект носительства аллеля G мы объединили группы носителей с генотипами CG и GG. Достоверных различий для группы здоровых доноров, гомозиготных по аллелю G полиморфного маркера rs10830963 гена *MTNR1B* по сравнению с носителями аллеля С не было обнаружено (табл. 2).

Обсуждение. При длительных однотипных нагрузках происходит не только формирование отдельных морфологических признаков и телосложения в целом, но и селекция индивидуумов, обладающих наиболее благоприятными для данного вида нагрузок морфометрическими и физическими качествами [10, 11]. В нашей работе приняли участие три группы здоровых доноров, разделенных по типу нагрузки, получаемой в ходе их трудовой деятельности. Сердечный ритм здоровых доноров группы «выносливость» является более редким, что вызвано усилением парасимпатических влияний на водителя ритма первого порядка, возникающих в ответ на систематические нагрузки умеренной интенсивности. Результатом этого также являются большие величины минимальной (R–Rmin) и максимальной (R–Rmax) продолжительности R–R интервалов. Согласно нашим данным значения средней продолжительности (RRNN) и стандартного отклонения сердечных интервалов (SDNN) в группе «Выносливость» также преобладают над значениями групп «Быстрота» и «Сила». Нами не найдено ассоциаций кардиоритмографических показателей variability сердечного ритма с полиморфным маркером rs10830963 гена рецептора мелатонина 2 типа. Это может быть связано с небольшим объемом выборки. Во-вторых, метод оценки параметров сердечного ритма характеризуется значительным разбросом полученных значений [1-3, 6, 8, 9].

Стоит отметить, что анализ частот аллелей и генотипов полиморфного маркера rs10830963 гена *MTNR1B* не выявил достоверных различий в группах мужчин с разной спортивной специализацией (табл. 3).

Ряд исследователей показали прямое влияние мелатонина на кровеносные сосуды [15, 19, 29]. Обнаружено, что вазодилатация при применении мелатонина происходит в аорте, легочном и пупочном сосудистом русле и брыжеечных артериях [19], тогда как вазоконстрикция происходит в изолированных коронарных сосудах и почечном сосудистом русле [31]. Данные эффекты были обусловлены как непосредственным взаимодействием препарата с центральной

Таблица 3

**Встречаемость аллелей и генотипов
полиморфного маркера rs10830963 гена MTNR1B**

Генотип/ Аллели	Контроль N = 21 (%)	Выноси- вость N = 22 (%)	Сила + Скорость N = 51 (%)	P	Крите- рий χ^2
CC	9 (42,9)	7 (33,4)	18 (33,8)		1,1
CG	9 (42,9)	12 (54,8)	27 (54,4)		0,92
GG	3 (14,2)	3 (11,8)	6 (11,2)		
C	81 (63,6)	83 (67)	81 (63,6)	0,91	0,31
G	35 (36)	31 (33)	31 (36,6)	0,86	

и периферической вегетативными системами [29] так и опосредованным эффектом мелатонина через специфические рецепторы [17]. Полиморфизм MTNR1B rs10830963, расположенный в интроне 1 – это однонуклеотидная замена C/G, которая связана с повышенной экспрессией MTNR 1B и уровнями мРНК в β -клетках поджелудочной железы. Эта мутация также приводит к нарушению секреции инсулина и повышению уровня глюкозы в плазме крови, независимо от возраста и ИМТ. Кроме того, повышенная экспрессия рецептора MTNR1B приводит к нарушению механизма высвобождения мелатонина, который может изменять тонус сосудов у млекопитающих [32]. Предыдущие исследования среди разных этнических групп не выявили какой-либо связи между носительством минорного аллеля MTNR1B rs10830963 (G) и сердечно-сосудистыми патологиями. В нашем исследовании также не обнаружено достоверное снижение частоты аллеля G в группе мужчин с повторяющейся циклической нагрузкой по сравнению с контролем и группами, предполагающими кратковременные нагрузки. Данный факт может быть связан с перестройкой метаболизма у доноров группы «Выносливость» по сравнению с контролем и группами «Скорость» и «Сила». Иные результаты были получены в ходе исследования по снижению веса у 722 пациентов с ожирением, проведенного в США [25]. Присутствие аллеля G маркера rs10830963 было достоверно ассоциировано с повышенной одышкой при тестах нагрузки пациентов и с составом потребляемой пищи. Мы не обнаружили ассоциаций между полиморфным маркером rs10830963 гена MTNR 1B и отклонениями от нормы массы тела и ИМТ, а также параметров variability сердечного ритма у исследуемых доноров. Полученное значение частоты минорного аллеля MTNR1B rs10830963 (G) 0,36 выше, чем у шведов (0,262), афроамериканцев (0,091) и латиноамериканцев (0,215), но сходно с таковым в немецкой популяции (0,302) и ниже, чем в китайской выборке, (0,426) [14, 32]. Следовательно, частота аллелей rs10830963 варьируется в зависимости от этнической принадлежности, что указывает на то, что эффект аллелей на функции сердца и сопутствующие заболевания проявляется в конкретных этнических группах и требует дальнейшего изучения.

Источник финансирования. Работа поддержана бюджетной темой № 0218-2019-0077 и грантом РФФИ 18-413-100002 а_р.

ЛИТЕРАТУРА

- Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (часть 1). 2002. № 24. С. 65-87.
- Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. З. Математический анализ изменения сердечного ритма при стрессе. М.: Наука, 1984. 221 с.
- Белоцерковский З. Б. Эргометрические и кардиологические критерии физической работоспособности у спортсменов. Советский спорт, 2009. 174 с.
- Губин Д. Хронодиагностика и хроноterapia – основа персонализированной медицины // Тюменский медицинский журнал. 2019. Т. 21, № 1. С. 20-40. DOI: 10.36361/2307-4698-2019-21-1-20-40.
- Губин Д.Г., Коломейчук С.Н. точность биологических часов, хронотип, здоровье и долголетие // Хрономедицинский журнал. (Тюменский медицинский журнал). 2019. Т. 21, № 2. С. 14-27. DOI: 10.36361/2307-4698-2019-21-2-14-27.
- Иванов Г. Г., Баевский Р. М. Variability сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2001. № 3. С. 108-127.
- Мезенцева Л.В. Устойчивость физиологических функций и медицинские риски // Академический журнал Западной Сибири. 2018. Т. 14, № 1. С. 51-55.
- Михайлов В. М. Variability ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Иван. гос. мед. академия, 2002. 290 с.
- Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб: Изд-во «Питер», 2000. 256 с.
- Нифонтова О. Л., Гудков А. Б., Щербаква А. Э. Характеристика параметров ритма сердца у детей коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа // Экология человека. 2007. № 11. С. 41-44.
- Ноздрачев А. Д., Щербатых Ю. В. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы // Физиология человека. 2001. Т. 27. № 6. С. 95-101.
- Пигарева С. Н. Сравнительный анализ динамики электромиографических показателей у лиц с разной физической подготовкой при интенсивной работе // Академический журнал Западной Сибири. 2019. Т. 15, № 6. С. 6-8.
- Похачевский А. Л., Михайлов В. М., Груздев А. А. и др. Функциональное состояние и адаптационные резервы организма // Вестник Новгородского государственного университета. 2006. Т. 35. С. 11-15.
- Andersson E. A., Holst B., Sparso T., et al. MTNR1B G24E variant associates with BMI and fasting plasma glucose in the general population in studies of 22,142 Europeans // Diabetes. 2010. V. 59. P. 1539-1548.
- Arangino S., Cagnacci A., Angiolucci M. et al. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men // Am J Cardiol. 1999. V. 83. P. 1417-1419.
- Claustrat B., Brun J., Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin // Sleep Med Rev. 2005. V. 9. P. 11-24.
- Dominguez-Rodriguez A., Abreu-Gonzalez P., Sanchez-Sanchez J. J., et al. Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease // J Pineal Res. 2010. V. 49. P. 14-22.
- Dubocovich M. L. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation // Sleep Med. 2007. V. 8. P. 34-42.
- Girouard H., Chulak C., Lejossec M. et al. Vasorelaxant effects of the chronic treatment with melatonin on mesenteric artery and

- aorta of spontaneously hypertensive rats // *J Hypertens*. 2001. V. 19. P. 1369-1377.
20. Gubin D. G., Gubin G. D., Gapon L. I., Weinert D. Daily melatonin administration attenuates age-dependent disturbances of cardiovascular rhythms // *Curr Aging Sci*. 2016. V. 9, № 1. P. 5-13.
 21. Gubin D., Weinert D., Cornelissen G. Chronotherapeutics and chronotherapy - frontiers for personalized medicine // *Хрономедицинский журнал*. (J. Chronomed). 2020. Т. 22, № 1. P. 3-23. DOI: 10.36361/2307-4698-2020-22-1-3-23.
 22. Holzapfel C., Siegrist M., Rank M., et al. Association of a MTNR1B gene variant with fasting glucose and HOMA-B in children and adolescents with high BMI-SDS // *Eur. J. Endocrinol*. 2011. V. 164. P. 205-212.
 23. Huang W., Ramsey K. M., Marcheva B., et al. Circadian rhythms, sleep, and metabolism // *J Clin Invest*. 2011. V. 121. P. 2133-2141.
 24. Liu C., Wu Y., Li H., et al. MTNR1B rs10830963 is associated with fasting plasma glucose, HbA1C and impaired beta-cell function in Chinese Hans from Shanghai // *BMC Med Genet*. 2010. V. 11. P. 59. doi: 10.1186/1471-2350-11-59.
 25. Mirzaei K., Xu M., Qi Q. et al. Variants in Glucose- and Circadian Rhythm-Related Genes Affect the Response of Energy Expenditure to Weight-Loss Diets: The POUNDS LOST Trial // *American Journal of Clinical Nutrition*. 2014. V. 99. P. 392-399.
 26. Müssig K., Staiger H., Machicao F., Häring H. U., Fritsche A. Genetic variants in MTNR1B affecting insulin secretion // *Ann. Med*. 2010. V. 42. P. 387-93.
 27. Popova P. V., Klyushina A. A., Vasilyeva L. B., et al. Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk // *Oncotarget*. 2017. V. 8. P. 112024-112035.
 28. Reppert S. M., Weaver D. R., Godson C. Melatonin receptors step into the light: cloning and classification of subtypes // *Trends in Pharmacological Sciences*. 1996. V. 17 (3). P. 100-2. doi:10.1016/0165-6147 (96) 10005-5.
 29. Sahna E., Parlakpınar H., Öztürk F. et al. The protective effects of physiological and pharmacological concentrations of melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in rats // *Urol. Res*. 2003. V. 31. P. 188-193.
 30. Sewerynek E. Melatonin and the cardiovascular system // *Neuro Endocrinol Lett*. 2002. V. 23. P. 79-83.
 31. Tunstall R. R., Shukla P., Grazul-Bilska A. et al. MT2-Receptors Mediate the Inhibitory Effects of Melatonin on Nitric Oxide-Induced Relaxation of Porcine Isolated Coronary Arteries // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2011. V. 336. P. 127-133.
 32. Wang H., Liu L., Zhao J., et al. Large scale meta-analyses of fasting plasma glucose raising variants in GCK, GSKR, MTNR1B and G6PC2 and their impacts on type 2 diabetes mellitus risk // *PLoS One*. 2013. V. 8: e67665.
 33. Xia Q., Chen Z. X., Wang Y. C., et al. Association between the melatonin receptor 1B gene polymorphism on the risk of type 2 diabetes, impaired glucose regulation: a meta-analysis // *PLoS One*. 2012. V. 7: e50107.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: sergey_kolomeychuk@rambler.ru.

Коломейчук Сергей Николаевич, к. б. н. старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии Карельского научного центра РАН, г. Петрозаводск.

Губин Денис Геннадьевич, д. м. н., профессор, старший научный сотрудник Университетского научно-исследовательского института медицинских биотехнологий и биомедицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ минздрава России; профессор кафедры биологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; старший научный сотрудник Тюменского кардиологического научного центра – филиала ФГБНУ Томский НИМЦ РАН, г. Тюмень.

Прокопьев Николай Яковлевич, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки и образования РФ, заслуженный рационализатор РФ, профессор кафедры гуманитарных и естественнонаучных основ физической культуры и спорта ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-43-47

Соловьев Г. С., Шидин В. А., Никитюк Д. Б., Морозова Е. В., Гузенков Д. Н.,
Иванов И. В., Соловьева О. Г., Спирина Ю. С., Черкасова С. П., Ахматов А. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи», г. Москва

ФОРМИРОВАНИЕ И ДИНАМИКА СТРУКТУРНЫХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ ОРГАНОКОМПЛЕКСОВ ЧЕЛОВЕКА

В эмбриональном и раннем плодном периодах в организме зародыша человека формируются сложные структуры – эмбриональные органокомплексы (ЭОК), содержащие в малом объеме биологического субстрата зачатков двух и более органов. ЭОК являются источником дивергентного органогенеза.

Ключевые слова: зародыш человека, мезонефрально-гонадный комплекс, мезо-мета-эпинефрально-гонадный комплекс, гипофиз, орган зрения.

Актуальность. Проблема морфогенеза относится к категориям универсальных механизмов развития многоклеточных структур организма, вариантов формирования тканево- и органотипических проявлений, детерминированности компонентов их эмбриональных зачатков либо ниш стволовых клеток в условиях репаративной и физиологической регенерации (Пинаев Г. П., 2015; Иванова Е. В., 2018; Обухов Д. К., 2018; Belousov L. V., 2015; Smith P., 2014).

Эмбриональный и ранний фетальный периоды развития человека характеризуются набором вариантов трансформации эмбриональных закладок и зачатков, что выявляется при изучении нормально протекающего эмбриогенеза (Гузенкова Д. В., 2016; Соловьев Г. С., 2018, 2019), а также при культивировании эмбрионов человека (Шурыгина О. В., 2020; Messeguer M., 2015; Racowski C., 2017; Rubio I., 2014). Обилие результатов изучения развития морфологического субстратов различных ступеней иерархической классификации простых и сложных структур организма, к сожалению, не завершилось формированием классической теории морфогенеза, поэтому, до настоящего времени приемлемой для научного сообщества концепции морфогенеза не существует (Шидин В. А., 2017; Иванова Е. В., 2018; Соловьев Г. С., 2018; Мухамедьяров Д. А., 2019; Belousov L. V., 2015).

Цель работы: выявить морфологические критерии формирования и трансформации эмбриональных органокомплексов зародыша человека.

Материал и методы. Объектом исследования были эмбрионы и плоды человека. Одной из недостаточно изученных многоклеточных структур в организме эмбриона или плода являются эмбриональные органокомплексы, в составе которых содержатся эмбриональные зачатки не одного, а двух и более органов.

Эмбрионы человека (всего 127) на 12-23 стадиях Карнеги (СК) и плоды 9-12 недель фетогенеза (всего 28) были взяты после проведения медицинского аборта у анамнестически здоровых женщин с их информированного согласия в ЛПУ г. Тюмени.

На каждый срок было взято от 3 до 19 зародышей. Эмбрионы и плоды отмывали в физиологическом рас-

творе, фиксировали в 10% нейтральном формалине, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином, ШИК-методом по Мак-Манусу. Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали при 4 °С в параформальдегид-глутаральдегидной смеси с дофиксацией OsO₄.

Изучали мезонефрально-гонадный комплекс (МГК), мезо-мета-эпинефро-гонадный комплекс, зачатки гипофиза и глазного яблока.

Результаты и обсуждение. В нашем исследовании представлены результаты изучения динамики морфологической характеристики эмбрионов и плодов человека на стадиях от 12а Карнеги (25 суток – биологический возраст) до завершения 12 недель фетогенеза. Ранние стадии эмбриогенеза были связаны с ошибками в диагностике срока беременностей и анамнестических данных. Вместе с тем именно эти «ошибки» позволили иметь зародышей, полученных на 4-й неделе эмбриогенеза.

Тотальные препараты получали при абразивном способе проведения аборта, аспирационная техника проведения аборта, как правило, не позволяла получить зародышей с полным сохранением компонентов тела. После отмывания в физ. растворе зародышей тщательно рассматривали невооруженным глазом, с помощью лупы, фотографировали и проводили морфометрию, выявляли состояние показателей эпигенеза в головном, туловищном и хвостовом отделах тела. Тщательность выявления биологического возраста зародыша была обусловлена необходимостью точного определения сроков формирования эмбриональных органокомплексов, так как сведения научной литературы по данному вопросу оказались противоречивы (Соловьев Г. С., 2019).

Мы изучили процессы становления МГК и объединенного зачатка гипофиза, представленного карманом Ратке и воронкой промежуточного мозга. В дальнейшем каждый из комплексов реализуется в два органа, при этом МГК является источником формирования первичной почки и гонады, объединенный зачаток гипофиза строит адено- и нейрогипофиз, а из мезо-мета-эпинефрально-гонадного комплекса формируются соответствую-

Solovyev G. S., Shidin V. A., Nikityuk D. B., Morozova E. V., Guzenkov D. N.,
Ivanov I. V., Solovyeva O. G., Spirina Yu. S., Cherkasova S. P., Akhmatov A. V.

Tyumen State Medical University, Tyumen

Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

HUMAN EMBRYONIC ORGANOCOMPLEXES FORMATION AND THEIR STRUCTURES DYNAMICS

Complex structures are formed in the human embryo – embryonic organocomplexes. They are the rudiments of two or more organs and are the source of divergence. Embryonic organocomplexes appear in the embryonic and early fetal period of the organism's development.

Keywords: human embryo, mesonephric-gonadal complex, mesonephric-metanephric-epinephric-gonadal complex, pituitary gland, eye.

ющие органы: гонада, первичная почка, постоянная почка, надпочечник.

К категории эмбриональных органокомплексов следует отнести надпочечники и жаберный аппарат. Эмбриональный надпочечник в соответствии с источником формирования его зачатка потенциально был ориентирован на построение фактически трех органов: коркового и мозгового вещества, а также несостоявшегося гонадогенеза (Иванова Е. В., 2018; Соловьев Г. С., 2018). Надо отметить, что МГК и эпинефральная железа имеют много общего не только в источниках формирования (эпителий несегментированной мезодермы), но и вполне возможно сохраняют камбиальные элементы, обеспечивающие физиологическую и репаративную регенерацию в постнатальном периоде (Торгун П. М., 2019). Дискутабельным остается вопрос о наличии в капсуле женской гонады недифференцированных клеток овоцитарного дифферона (Гузенкова Д. В., 2016; Иванова Е. В., 2018).

Имеются все основания отнести к категории ЭОК зачаток органа зрения, откуда развиваются хрусталик, глазной бокал и зрительный нерв. Анализируя фактический материал, мы выявили ряд механизмов формообразовательных процессов, лежащих в основе инициации морфогенеза ЭОК. В частности, было показано, что образование органа зрения и гипофиза обеспечивается формированием анатомических контактов эмбриональных закладок (эктодермы, нейроэктодермы), а образование МГК и ММЭГК связано с миграционными потоками клеток гонацитарных и нейральных дифферонов и продукции адгезивных субстратов клетками целомического эпителия.

Эмбрион человека на 12 СК имеет личиночно-подобный вид (4 мм в длину). В теле зародыша четко выявляется головной, туловищный и хвостовой отделы. Хвостовой отдел конусообразной формы с широким основанием и узким дистальным концом. По всей протяженности туловищного и хвостового отделов располагаются перпендикулярно к длинику гребнеподобные валики и бороздки, охватывающие дугообразно тело эмбриона. Бороздки и валики являются результатом метамерии, лежат параллельно друг другу, напоминая структуру тела кольчатого червя. Дорзальная поверхность тела зародыша выпуклая, вентральная вогнута. В туловищном отделе на вентральной стороне опре-

деляется сердечно-пупочный выступ, сформированы почки роста рук, окруженные у основания бороздкой. Переход туловищного отдела в хвостовой резко выражен на вентральной стороне тела. Головной отдел имеет контуры «головы» и отделяется от туловищного довольно глубокой «шеечной» бороздкой.

В основе головного отдела лежит формирующийся ствол головного мозга и жаберный аппарат, в котором хорошо рассматривается челюстная (первая жаберная дуга по принятой классификации), гиоидная (вторая жаберная дуга) и глоссо-фарингеальная (третья жаберная дуга). Фарингеальная (четвертая жаберная дуга) выражена нечетко. Слабо выражена жаберная щель – место перехода жаберной дуги в тело эмбриона.

Жаберный аппарат участвует в построении глоточной кишки и органогенеза стомодеума. Первичная стомодеальная ямка, выявляющаяся на 11 СК, углубляется и формирует бухтообразный инвагинат, а бурно растающий головной мозг обеспечивает построение «крыши» стомодеума. Нервная трубка и хорда выполняют роль опорных осевых органов и одновременно увлекают прилежащую сегментированную и промежуточную мезенхиму, эктодермальный эпителий в активные ростовые процессы. Диссоциация хордального тяжа на уровне кармана Сесселя и ротоглоточной мембраны создает условия для формирования первичной ротовой ямки, приближения головного отдела к телу зародыша, формирования изгибов в стволе головного мозга.

Изменения в топике хорды и её отсутствие в зоне ствола головного мозга способствует формированию мозговых пузырей, наиболее важным из которых оказывается промежуточный. Нейроэктодерма стенки промежуточного пузыря в области хрусталиковых плакод и зачатка нейрогипофиза устанавливает анатомический контакт с эпителием стомодеальной бухты и кожной эктодермой, что приводит к формированию устойчивых контактных площадок двойного генеза. Контактные площадки (тандемы) ложатся в основу зачатков глазного яблока, гипофиза и формируют соответствующие ЭОК.

Итогом преобразований в головном отделе эмбриона на 12 СК являются завершение сообщения глоточной кишки со стомодеумом и формирование максиллярного отростка челюстной дуги. Следует отметить, что на отмеченной стадии эмбриогенеза сохраняется карман Сесселя, которому приписывается роль в образовании

прехордальной пластинки и её производных, а также возможное участие в процессах онкогенеза (Королев В. А., 2015; Halasz B., 2004).

На 13 СК в каудальной части глоточной кишки уже произошло разделение на дыхательный и пищеварительный тракты, в зоне формирующейся гортани определяется зачаток надгортанника, в зоне дихотомии глоточной кишки образуется пищеводно-трахеальная перегородка, которая по своей сути также соответствует ЭОК, так как в её составе содержатся компоненты стенок двух органов.

Пищеводно-трахеальная перегородка является ЭОК, характеризующаяся кратким витальным циклом, и смещается каудально по мере ростового процесса из головного в грудной отдел зародыша. Зона пищеводно-трахеальной перегородки характеризуется апоптозом клеток обеих трубок и последующим вращением мезенхимы в формирующийся участок контакта (Морозова Е. В., 2017) (рис. 1).

На 13 СК выявляются почки роста рук и ног. Трансформация эпителия стомодеального инвагината сопровождается процессом формирования кармана Ратке и в последующем единого зачатка гипофиза.

На 14 СК продолжается построение эпителиального источника гипофиза, а также происходят значительные преобразования в жаберном аппарате. На спинке языка сохраняются углубления в зонах контактов жаберных дуг. На границе гиоидной и глоссофарингеальной дуг образуется погружной эпителиальный тяж, трансформирующийся впоследствии в щитовидный проток.

Карман Ратке сопровождается изгибы промежуточного мозгового пузыря, что обуславливает прочную анатомическую фиксацию двух источников (рис. 2).

Одновременно с трансформацией эпителия кармана Ратке перестраивается эпителий кожной эктодермы в зоне перехода в хрусталиковую плакodu (рис. 3).

На постсомитных стадиях эмбриогенеза (15-23 СК) продолжается трансформация эпителиальной выстилки кармана Ратке, в эпителиальном пласте выявляются мерцательные клетки и экзокриноциты. В составе пласта обнаруживаются клетки моноцитарного дифферона.

Многорядный эпителий мигрирует в выстилку глоточной кишки и её производных (рис. 4).

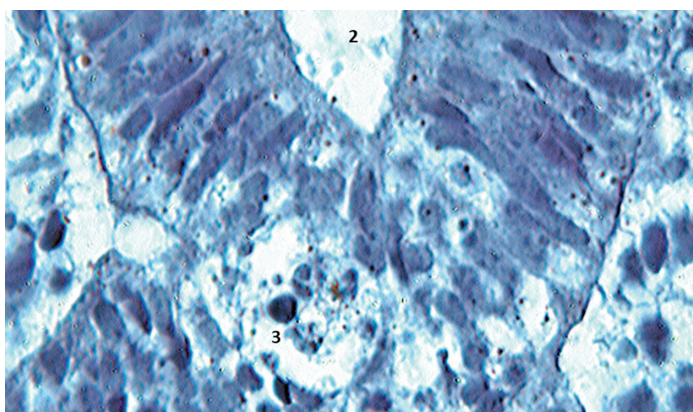


Рис. 1. Эмбрион человека, 13 стадия Карнеги. Пищеводно-трахеальная перегородка. Зачаток пищевода (1), зачаток трахеи (2), апоптоз клеток в зоне дихотомии глоточной кишки (3). Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: ШИК-реакция по Мак-Манусу. 10×100

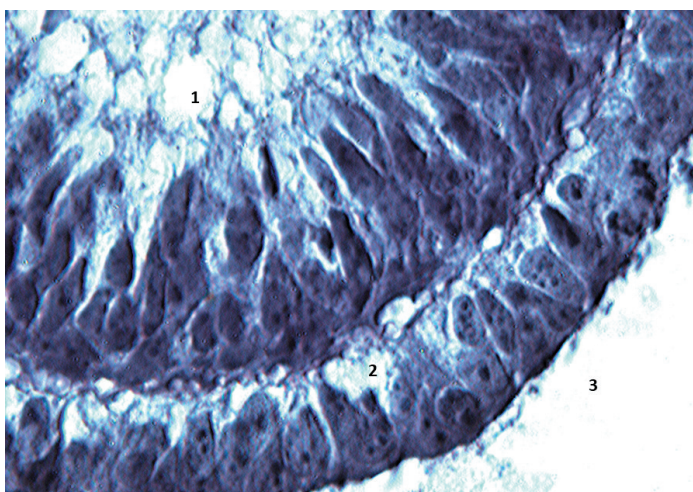


Рис. 2. Эмбрион человека, 14 стадия Карнеги. Зона контакта эктодермы кармана Ратке (1) и нейроэктодермы стенки воронки промежуточного мозга (2), полость кармана Ратке (3). Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: ШИК-реакция по Мак-Манусу. 10×100

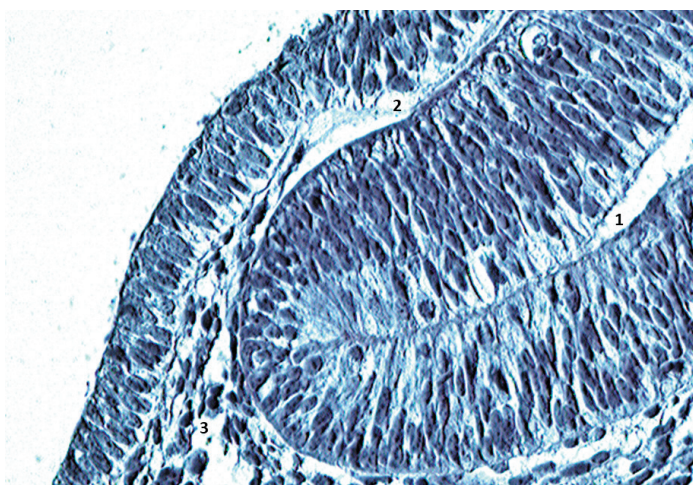


Рис. 3. Эмбрион человека, 14 стадия Карнеги. Зона контакта хрусталиковой плакоды (1) и стенки глазного бокала (2), мезенхима (3). Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: ШИК-реакция по Мак-Манусу. 10×40

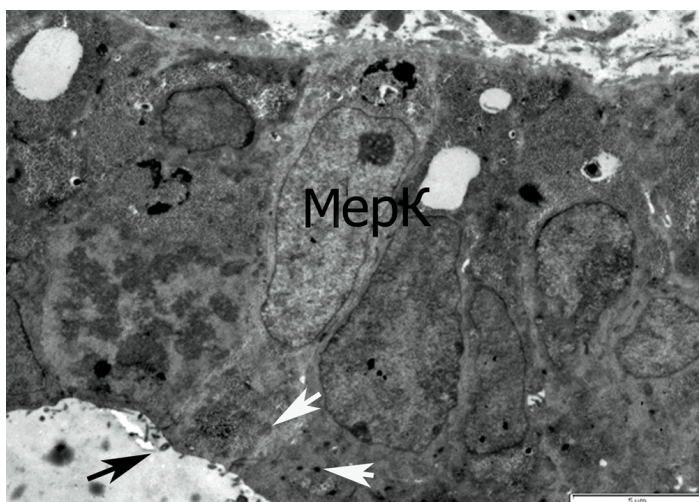


Рис. 4. Эмбрион человека, 15 стадия Карнеги. Формирование многорядного эпителия передней стенки кармана Ратке. Мерцательная клетка (МерК), секреторная клетка (черная метка). Электроннограмма. Масштабный отрезок, 5 мкм

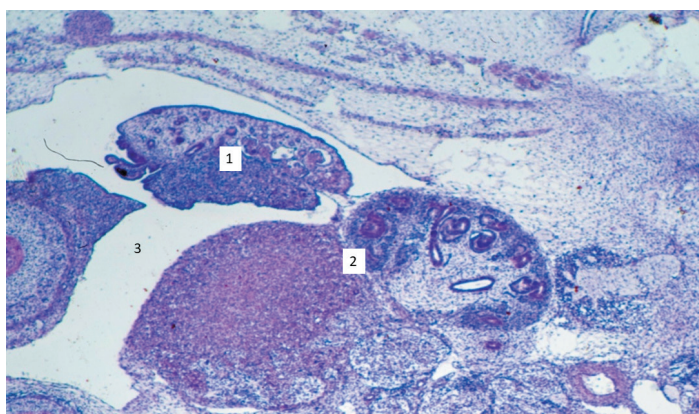


Рис. 5. Эмбрион человека, 21 стадия Карнеги. Мезонефро-гонадный комплекс (1), эпи-метанефральный комплекс (2), целом (3). Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: ШИК-реакция по Мак-Манусу. 2,5×10

Перестройка эпителиального пласта сопровождается апоптозом отдельных клеток и восполнением дефекта камбиальными элементами, которые теряют связь с базальной пластинкой, что приводит к формированию многослойного плоского ороговевающего пласта вертикальной анизоморфности.

16-17 СК характеризуются процессами органогенеза в полости рта, продолжением формирования языка, «скобы», латеральных небных карманов, ограничивающих вторичное нёбо от производных мандибулярного компонента челюстной висцеральной дуги. Карман Ратке также формирует латеральные «крылья», обрастающие воронку промежуточного мозга и хрящевую основу тела клиновидной кости. Эпителий кармана Ратке перемещается в дорзальную стенку глоточной кишки и далее распространяется на её боковые стенки. Процесс трансформации глоточного эпителия принимает эстафетный характер, в котором изначально отмечается стадия псевдомногорядного, затем многорядного, мерцательного и секреториру-

щего, завершается многослойным плоским неороговевающим. Гортанный инвагинат формируется в тот период, когда глоточная кишка выстилается псевдомногорядным пластом и сохраняет такую структуру в процессе органогенеза легкого.

18-20 СК сопровождаются преобразованием жаберного аппарата МГК, ММЭГК, гипофиза, глазного яблока, завершением дихотомии головной кишки, бурным ростом эпиметанефрального комплекса. Нейрогипофиз продолжает выполнение функции организатора морфогенеза, обеспечивает деформацию, а затем «отшнуровку» кармана Ратке от крыши стомодеума.

На 21-23 СК первичная ротовая полость значительно уплощена, сформированы эпителиально-мезенхимальные основы верхней и нижней губ, язык занимает значительное пространство в ротовой полости, образуются небные отростки, постепенно принимающие горизонтальное положение, осуществляется разделение первичной ротовой полости, начинаются процессы становления слизистых оболочек полости рта. На спинке языка выявляются почки роста сосочков.

На этой стадии яичник изолируется и занимает положение между первичной почкой и парамезонефральным протоком (рис. 5).

Завершение функции первичной почки к 12 неделе фетогенеза сопровождается мочеобразованием в постоянной почке. Фиксирующая функция хрусталиковой плакоды обеспечивает возможность органотипической дифференцировки стенки глазного пузыря и формировании глазного нерва.

Заключение. Формирование ЭОК является одним из оригинальных механизмов морфогенеза, обеспечивается миграцией и последующей фиксацией стволовых клеток дифферонов, участвующих в построении ЭОК, либо образование анатомических контактов между эмбриональными закладками или эмбриональными зачатками провизорных или дефинитивных органов.

Образование ЭОК реализуется в процессе построения провизорных или дефинитивных органов на эмбриональных или фетальных стадиях пренатального развития человека. В организме зародыша моделируется система эстафетного формирования ЭОК в соответствии с проксимо-дистальным вектором органогенетических и ростовых процессов в организме зародыша.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают, что конфликт интересов отсутствует.

Информация о вкладе каждого автора: Соловьев Г. С., Никитюк Д. Б., Соловьева О. Г. – концепция и дизайн исследования; Шидин В. А., Морозова Е. В., Гузенков Д. Н., Спирина Ю. С. – сбор и обработка материалов; Иванов И. В., Черкасова С. П., Ахматов А. В. – анализ полу-

ченых данных; Соловьев Г. С., Шидин В. А., Иванов И. В., Ахматов А. В. – подготовка текста; Шидин В. А., Морозова Е. В., Гузенков Д. Н. – обработка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гузенкова Д. В. Мезонефральногонадный комплекс человека в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза / Д. В. Гузенкова, А. А. Вотинцев, Г. С. Соловьев, С. М. Пантелеев, В. Л. Янин, Л. В. Вихарева, О. Г. Соловьева, А. В. Маргарян, В. А. Шидин, Д. А. Мухамедьяров // Медицинская наука и образование Урала. 2016. Т. 17, № 1 (85). С. 41-45.
2. Иванова Е. В. Феномен конвергенции при развитии женской гонады человека и формировании кожного регенерата / Е. В. Иванова, Д. Б. Никитюк, В. А. Шидин // Тюменский медицинский журнал. 2018. Т. 20, № 3. С. 10-13.
3. Королев В. А. Прехордальная и миоэпикардальная пластинки: терминологические аспекты, проблемы определения / В. А. Королев, О. Ю. Потоцкая // Морфология. 2015. Т. 148, № 4. С. 62-69.
4. Морозова Е. В. Морфология трахеально-пищеводной перегородки эмбриона человека на сомитных стадиях пренатального онтогенеза / Морозова Е. В., Соловьева О. Г., Шидин В. А., Иванов И. В., Идрисов Р. А., Истомина О. Ф., Мкртычева К. К., Соловьев В. Г., Соловьев Г. С. // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 1 (89). С. 54-56.
5. Мухамедьяров Д. А. Параллелизм органогенезов на этапах витального цикла мезонефроса зародышей яйцекладущих и живородящих амниотов / Д. А. Мухамедьяров, Д. Б. Никитюк, Г. С. Соловьев [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, № 3. С. 58-64.
6. Обухов Д. К. Современные представления о механизмах регуляции процессов пре- и постэмбрионального нейрогенеза в ЦНС позвоночных животных и человека / Д. К. Обухов, Е. В. Пушина, А. А. Вараксин, М. Е. Стуканева // Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 5. Сборник трудов: «Гистогенез, реактивность и регенерация тканей». СПб.: Издательство ДЕАН, 2018. С. 68-80.
7. Пинаев Г. П. Ниши стволовых клеток. Вопросы морфологии XXI века. Вопросы морфологии XXI века. Выпуск 4. Сборник трудов: «Гистогенез, реактивность и регенерация тканей». СПб.: Издательство ДЕАН, 2015. С. 54-56.
8. Соловьев Г. С. Дивергенция органогенеза на этапах формирования провизорных структур / Г. С. Соловьев, С. М. Пантелеев, В. А. Шидин [и др.] // Морфология. 2018. Т. 154, № 6. С. 23-30.
9. Соловьев Г. С. Дивергентная теория эволюционирования тканей академика Н. Г. Хлопина и дивергенция органогенеза при формировании провизорных структур / Г. С. Соловьев, В. Л. Янин, С. М. Пантелеев [и др.] // Гистогенез, реактивность и регенерация тканей: сб. научных трудов «Вопросы морфологии XXI века». СПб., 2018. Вып. 5. С. 53-64.
10. Соловьев Г. С. Динамика миграционных потоков первичных половых клеток при формировании зачатков женских половых желез / Г. С. Соловьев, В. А. Шидин, В. Л. Янин [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8, № 4. С. 30-36.
11. Торгун П. М. Восстановительные процессы в надпочечных железах собак / П. М. Торгун, Д. Б. Никитюк, С. В. Клочкова [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. 2019. Т. 8, № 2. С. 70-76.
12. Шидин В. А. Дивергенция органогенеза конъюнктивального эпителия в имплантатах "in vivo" / В. А. Шидин, Г. С. Соловьев, И. В. Иванов [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 1 (89). С. 57-60.
13. Шурыгина О. В. Новые возможности культивирования эмбрионов человека in vitro / О. В. Шурыгина, В. К. Беляков, Г. Б. Немковский [и др.] // Морфология. 2020. Т. 157, № 1. С. 75-78.
14. Belousov L. V. Morphomechanics of development / Belousov L. V. Springer. 2015. 195 p.
15. Halasz B. Pituitary Gland Anatomy and Embryology Encyclopedia of Endocrine Diseases. 2004. P. 636-643.
16. Heeren A. Development of the follicular basement membrane during human gametogenesis and early folliculogenesis / A. Heeren, L. van Iperen, D. B. Klootwijk et al. // BMC Developmental Biology. 2015. V. 15, I. 1. P. 4.
17. Hummitzsch K. A new model of development of the mammalian ovary and follicles. Schmidt E. E., editor. / K. Hummitzsch, H. F. Irvin-Rodgers, N. Hatzirodos et al. // PLoS ONE. 2013. V. 8, I. 2: e55578.
18. Gomes F. M. Characterization of migratory primordial germ cells in the aortagonad-mesonephros of a 4.5-week-old human embryo: a toolbox to evaluate in vitro early gametogenesis / F. M. Gomes, M. Bialecka, D.C.F. Salvatori et al. // MHR: Basic science of reproductive medicine. 2018. V. 24, I. 5. P. 233-243.
19. Messeguer M. Time-lapse: the remaining questions to be answered // Fertility and Sterility. 2016. V. 105, I. 2. P. 295-296.
20. Racowsky C., Wellington M. P. Effectiveness and safety of time-lapse imaging for embryo culture and selection: it is still too early for any conclusion? // Fertility and Sterility. 2017. V. 108, I. 3. P. 450-452.
21. Rubio I. Clinical validation of embryo culture and selection by morphokinetic analysis: a randomized, controlled trial of the EmbryoScope // Fertility and Sterility. 2014. V. 102, I. 5. P. 1287-1294.
22. Smith P., Wilhelm D., Rodgers R. J. Development of mammalian ovary // Journal of Endocrinology. 2014. V. 221, I. 3. R. 145-161.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: vshidin@mail.ru.

Соловьев Георгий Сергеевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шидин Владимир Александрович, к. м. н., доцент кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Никитюк Дмитрий Борисович, член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва.

Морозова Елена Васильевна, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Гузенков Дмитрий Николаевич, врач акушер-гинеколог, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Иванов Иван Васильевич, врач стоматолог-ортопед, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Соловьева Ольга Георгиевна, д. м. н., профессор кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Спирина Юлия Сергеевна, врач-дерматовенеролог, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Черкасова Светлана Петровна, к. м. н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Ахматов Александр Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог, соискатель кафедры гистологии с эмбриологией ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-48-53

Спиридонова Н. В., Сазонова О. В., Безрукова А. А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Самара

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕВОЧЕК С ВУЛЬВОВАГИНИТОМ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬЮ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Остановить рост избыточного веса и ожирения у детей – глобальная задача ВОЗ к 2025 году.

Цель. *Оценить взаимосвязь антропометрических параметров девочек с развитием вульвовагинита и продолжительностью грудного вскармливания.*

Материалы и методы. *Обследованы 175 девочек в возрасте 3-6 лет, 73 девочки с вульвовагинитом (основная группа) и 102 девочки, обследованные на плановом профилактическом осмотре в детской поликлинике без симптомов или признаков вульвовагинита, составили группу сравнения. Проанализирована зависимость наличия вульвовагинита от соотношения массы тела и роста при рождении и на момент проведения исследования, изучалась взаимосвязь массы тела и роста девочек в возрасте 3-6 лет в зависимости от наличия грудного вскармливания и его продолжительности.*

Результаты. *Существует взаимосвязь между антропометрическими данными девочек при рождении и в возрасте 3-6 лет и развитием вульвовагинита. В группе с вульвовагинитом реже встречались девочки с массо-ростовым коэффициентом при рождении менее 3 центиля ($p = 0,044$) и вульвовагинит развивался в 2,79 раза чаще (95% ДИ: 1,2-6,53) у девочек с избыточной массой тела и ожирением в возрасте от 3 до 6 лет. Не выявлено взаимосвязи массы тела и роста девочек в возрасте 3-6 лет в зависимости от наличия и продолжительности грудного вскармливания в грациях до 2 месяцев, до 4 месяцев, до 6 месяцев, 7 и более месяцев, в укрупненной грации 5 и более месяцев и 7 и более месяцев. Из 27 девочек с избыточной массой тела и ожирением 40,74% вскарммливались грудью менее 6 месяцев, 59,26% – 7 и более месяцев (у девочек без ожирения – 37,41% и 62,59% соответственно, $p = 0,743$).*

Заключение. *Вульвовагинит развивался чаще у девочек с избыточной массой тела и ожирением в возрасте 3-6 лет. Отсутствует взаимосвязь между антропометрическими данными ребенка, наличием и продолжительностью грудного вскармливания.*

Ключевые слова: *массо-ростовой коэффициент, избыточная масса тела, ожирение, грудное вскармливание, лактация.*

Актуальность. По данным ВОЗ в 2019 году 38,2 миллиона детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или страдали ожирением. Когда-то считавшиеся проблемой стран с высоким уровнем дохода, избыточный вес и ожирение в настоящее время растут в странах с низким и средним уровнем дохода, особенно в городских условиях. Распространенность избыточного веса резко возросла с 4% в 1975 году до чуть более 18% в 2016 году. Рост произошел аналогичным образом среди мальчиков и девочек: в 2016 году 18% девочек и 19% мальчиков имели избыточный вес [16]. ВОЗ согласовало шесть глобальных целевых показателей в области питания. Одна из целей заключается в том, чтобы остановить рост избыточного веса и ожирения у детей, другая цель – повысить уровень исключительно грудного вскармливания до 50% к 2025 году [14].

Ожирение ассоциировано с большим количеством заболеваний. В Европейском регионе на лиц с избыточной массой тела и ожирением ежегодно приходится около 80% случаев диабета второго типа, 35% случаев ишемической болезни сердца и 55% случаев гипертонической болезни, а также свыше 1 миллиона смертей

и 12 миллионов лет жизни с плохим здоровьем. Наличие избыточного веса в детском и подростковом возрасте способствует омоложению патологии и повышает риск развития дислипидемии, гипертонии, дыхательных и ортопедических нарушений, депрессий и диабета 2 типа уже в молодом возрасте.

Метаанализ, проведенный Агентством по исследованиям и качеству здравоохранения, установил взаимосвязь ожирения и грудного вскармливания [11]. Оптимальное содержание нутриентов грудного молока и их хорошая усвояемость уменьшают вероятность развития у детей первых месяцев жизни алиментарно-зависимых заболеваний, помимо выгод пищевого характера, грудное молоко также дает детям целый ряд преимуществ, не связанных с питанием. К ним относятся защита от различных инфекционных заболеваний на первом году жизни, включая средний отит, гастроэнтерит и пневмонию, а также с повышенным риском не только детского ожирения, но и диабета 1 и 2 типа, пищевой аллергии, аллергического бронхита и бронхиальной астмы, лейкемии и синдрома внезапной детской смерти. Современные данные свидетельствуют о том,

Spiridonova N. B., Sazonova O. V., Bezrukova A. A.

Samara State Medical University, Samara

THE RELATIONSHIP BETWEEN OVERWEIGHT AND OBESITY IN GIRLS WITH VULVOVAGINITIS AND DURATION OF BREASTFEEDING

Aim. To assess the relationship of the anthropometric parameters of girls with the development of vulvovaginitis and the duration of breastfeeding.

Materials and methods. To achieve this goal, 175 prepubertal girls at the age of 3-6 years, 73 girls with vulvovaginitis (main group) and 102 girls examined at a routine preventive examination in a children's polyclinic without symptoms or signs of vulvovaginitis were examined, constituted a comparison group. When analyzing the anthropometric data of girls, we used the centile tables of M. Demytyev and B. I. Ilyina. Patients with a history of suspected sexual abuse or suspected vaginal foreign body were excluded from the study. Legal representatives of the subjects were informed about the purpose of the study and gave written informed voluntary consent. As part of a survey of the child's legal representatives and copying data from outpatient cards, information was obtained about the mother's obstetric and gynecological history, the child's height and weight at birth, and the child's height and weight at the time of the examination was assessed. Evaluation of the nature of feeding was carried out in 174 girls (1 girl was adopted). The processing of statistical data and the establishment of statistical significance was carried out using the chi-square test. Differences with a significance level of $P < 0.05$ were considered statistically significant. The method of multiple logistic regression was used to establish the influence of the child's anthropometric data on the likelihood of vulvovaginitis and the relationship with the presence and duration of lactation.

Results. There is a relationship between the anthropometric data of girls at birth and at the age of 3 to 6 years and the development of vulvovaginitis. In the group with vulvovaginitis, girls with a weight-growth coefficient at birth less than 3 centile ($p = 0.044$) were less common, and vulvovaginitis developed 2.79 times more often (95% CI: 1.2-6.53) in girls with overweight and obesity between the ages of 3 and 6. There is no relationship between the anthropometric data of the child, the presence and duration of breastfeeding.

Conclusion. It was established that there is a relationship between the anthropometric data of girls at birth and at the age of 3-6 years and the development of vulvovaginitis. In the group with vulvovaginitis, girls with a weight-growth coefficient at birth less than 3 centile ($p = 0.044$) were less common, and vulvovaginitis developed 2.79 times more often in girls with overweight and obesity at the age of 3-6 years (95% CI: 1.2-6.53). There is no relationship between the anthropometric data of the child, the presence and duration of breastfeeding.

Keywords: mass-growth coefficient, overweight, obesity, breastfeeding, lactation.

что защитное действие грудного молока продолжается на протяжении ряда лет после прекращения лактации [8].

Цель. Произвести оценку взаимосвязи антропометрических параметров девочек с развитием вульвовагинита и продолжительностью грудного вскармливания.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели были обследованы 175 девочек в препубертате в возрасте 3-6 лет, 73 девочки с вульвовагинитом (основная группа) и 102 девочки без симптомов или признаков вульвовагинита, составили группу сравнения. Исследование проводилось в детской поликлинике Самарской областной детской клинической больницы им. Н. Н. Ивановой. Сбор данных осуществлялся в 2017-2018 годах.

Законные представители испытуемых были проинформированы о цели исследования и дали письменное информированное добровольное согласие. В рамках опроса законных представителей ребенка и выкопировки данных из амбулаторных карт были получены сведения об акушерско-гинекологическом анамнезе матери, росте и весе ребенка при рождении, а также оценены рост и вес ребенка в момент обследования.

Оценка характера вскармливания произведена у 174 девочек (1 девочка была усыновленной).

Критериями включения являлись: возраст девочек от 3 до 6 лет и наличие нейтрального периода полового развития. Критерии исключения: наличие тяжелых экстрагенитальных заболеваний; наличие аутоиммунных заболеваний; использование антибиотиков последние 6 месяцев; наличие острого воспалительного экстрагенитального процесса; подозрение на сексуальное насилие в анамнезе; подозрение на инородное тело влагалища.

На первом этапе работы проанализирована зависимость наличия или отсутствия вульвовагинита в зависимости от соотношения массы тела и роста при рождении и массы тела и роста девочки на момент проведения исследования. При анализе антропометрических данных девочек использовались центильные таблицы М. Дементьева и Б. И. Ильиной. На втором этапе работы нами оценивалась масса тела и рост девочек в возрасте 3-6 лет в зависимости от наличия и продолжительности грудного вскармливания. Создавалось несколько градаций: укрупнение градации грудного вскармливания «было – не было», продолжительность грудного вскармливания (до 2 месяцев, до 4 месяцев,

до 6 месяцев, 7 и более месяцев), укрупненная градация 5 и более месяцев и 7 и более месяцев. Затем оценивалась взаимосвязь избыточной массы тела и ожирения (соотношение массы тела и роста на момент обследования свыше 97 центиля) с продолжительностью грудного вскармливания менее 6 месяцев и 7 и более месяцев.

Протокол исследования рассмотрен комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете (протокол № 208 от 05.06.2020) и сделано заключение, что протокол исследования соответствует этическим нормам.

Проводилось одномоментное исследование девочек в возрасте 3-6 лет на поликлиническом приеме детского гинеколога.

Расчеты производились в среде статистического пакета SPSS 25 (IBM SPSS Statistics, США, лицензия № 5725-A54). Обработку статистических данных и установление статистической значимости проводили с использованием критерия хи-квадрат. Различия с уровнем достоверности $p < 0,05$ считались статистически значимыми. Использован метод множественной логистической регрессии для установления влияния антропометрических данных ребенка на вероятность возникновения вульвовагинита и взаимосвязь с наличием и продолжительностью лактации.

Результаты. На основании подсчета соотношения массы тела и роста при рождении установлено, что в центильном интервале 25-75 было лишь треть девочек в группе здоровых – 31,4% и четверть девочек в группе с вульвовагинитом – 24,7%; в категории ниже 3 центиля 18,6% детей родились с дефицитом массы тела в группе сравнения и лишь 6,9% – в основной группе ($p = 0,044$) (табл. 1). Средняя масса тела при рождении в подгруппе менее 3 центиля составила $2838,0 \pm 361,5$ г, а длина $52,2 \pm 3,6$ см в основной группе и $2757,6 \pm 456,3$ г при длине тела при рождении ребенка $52,2 \pm 4,2$ см – в группе сравнения ($p = 0,044$).

Таблица 1

Антропометрические данные девочек при рождении

Соотношение массы тела и роста при рождении	Группа сравнения		Основная группа		χ^2	p	p межгр
	абс.	%	абс.	%			
< 3%	19	18,6%	5	6,9%	11,8	0,038	0,044
3-10%	15	14,7%	17	23,3%			0,211
10-25%	31	30,4%	26	35,6%			0,572
25-75%	32	31,4%	18	24,7%			0,424
75-90%	3	2,9%	7	9,6%			0,124
90-97%	0	0,0%	0	0,0%			1,000
> 97%	2	2,0%	0	0,0%			0,630

На момент проведения исследования в возрасте 3-6 лет масса тела в центильном коридоре 25-75 была выявлена у 52,1% девочек в группе с вульвовагинитом

и у 42,2% здоровых девочек; 11% девочек основной группы были в центильном коридоре менее 10 центиля, 11,8% девочек – в группе сравнения. В группе с вульвовагинитом выявлено 23,3% девочек с массой тела более 97% центильного коридора и лишь 9,8% – в группе сравнения ($p = 0,026$) (рис. 1).

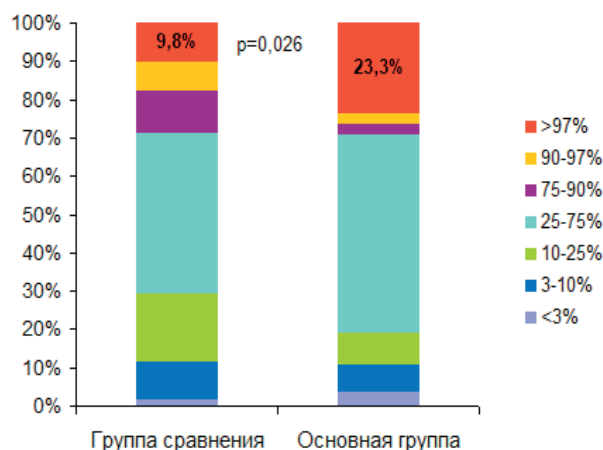


Рис. 1. Соотношение массы и роста девочек по центильным таблицам в исследуемых группах

При построении модели логистической регрессии установлено, что наличие избыточной массы тела и ожирения у девочек увеличивает вероятность возникновения вульвовагинита в 2,79 раза (ОШ = 2,79; 95% ДИ: 1,2-6,53).

На втором этапе работы нами оценивалась масса тела и рост девочек в возрасте 3-6 лет в зависимости от наличия и продолжительности грудного вскармливания. При укрупнении градации грудного вскармливания «было – не было» не получено отличий в антропометрических данных девочек (табл. 2).

Таблица 2

Антропометрические данные девочек в возрасте 3-6 лет в зависимости от наличия или отсутствия грудного вскармливания

	Не было грудного вскармливания	Было грудное вскармливание	P
Масса/рост (кг/м)	16,36 \pm 1,97	17,66 \pm 3,25	0,089
Масса/рост ² (ИМТ, кг/м ²)	15,15 \pm 1,90	15,62 \pm 2,41	0,417
Масса тела, кг	17,89 \pm 3,55	20,21 \pm 5,28	0,082
Рост ребенка сейчас, см	108,76 \pm 12,14	113,22 \pm 12,54	0,161

Примечание: сравнения по Манн-Уитни-Вилкоксоу.

Установлено отсутствие взаимосвязи между весом, ростом ребенка и продолжительностью грудного вскармливания (табл. 3), не было выявлено зависимости между массо-ростовыми показателями и продолжительностью грудного вскармливания в укрупненной

Масса тела и рост ребенка по центильным таблицам в возрасте 3-6 лет в зависимости от наличия и продолжительности грудного вскармливания

Грудное вскармливание	Центили														χ ² Р корреляция Кендалла
	< 3%		3-10%		10-25%		25-75%		75-90%		90-97%		> 97%		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Масса тела (центили)															
Не было ГВ	3	37,50%	1	11,11%	1	7,14%	9	10,47%	1	4,76%	2	13,33%			χ ² = 23,77 p = 0,474 корреляция Кендалла v = 0,105, p = 0,095
до 2 мес.	1	12,50%			2	14,29%	9	10,47%	3	14,29%	1	6,67%	2	9,52%	
до 4 мес.					3	21,43%	11	12,79%	3	14,29%	1	6,67%	2	9,52%	
до 6 мес.			2	22,22%	2	14,29%	4	4,65%			1	6,67%	2	9,52%	
7 мес. и более	4	50,00%	6	66,67%	6	42,86%	53	61,63%	14	66,67%	10	66,67%	15	71,43%	
Рост ребенка (центили)															
Не было ГВ	2	50,00%	1	11,11%	2	15,38%	6	10,34%	2	5,88%	2	6,90%	2	7,41%	χ ² = 27,17 p = 0,297 корреляция Кендалла v = 0,086, p = 0,186
до 2 мес.	2	50,00%			1	7,69%	5	8,62%	5	14,71%	4	13,79%	1	3,70%	
до 4 мес.			2	22,22%	1	7,69%	6	10,34%	3	8,82%	4	13,79%	4	14,81%	
до 6 мес.					2	15,38%	4	6,90%	3	8,82%			2	7,41%	
7 мес. и более			6	66,67%	7	53,85%	37	63,79%	21	61,76%	19	65,52%	18	66,67%	

градации 5 и более месяцев (табл. 4) и 7 и более месяцев (табл. 5).

Таблица 4

Масса тела и рост ребенка по центильным таблицам в возрасте 3-6 лет в зависимости от продолжительности грудного вскармливания до 4 месяцев включительно и 5 и более месяцев

Соотношение массы тела и роста на момент обследования	Продолжительность грудного вскармливания				P
	до 4 месяцев включительно		5 месяцев и более		
	абс.	%	абс.	%	
< 3%	1	1,9%	4	3,4%	0,953
3-10%	6	11,1%	9	7,6%	0,633
10-25%	11	20,4%	13	10,9%	0,153
25-75%	19	35,2%	61	51,3%	0,072
75-90%	4	7,4%	9	7,6%	0,783
90-97%	5	9,3%	5	4,2%	0,332
> 97%	8	14,8%	18	15,1%	0,860

Таблица 5

Масса тела и рост ребенка по центильным таблицам в возрасте 3-6 лет в зависимости от продолжительности грудного вскармливания до 6 месяцев включительно, 7 и более месяцев

Антропометрические данные девочек	Продолжительность грудного вскармливания		P
	6 месяцев и менее	7 месяцев и более	
Масса/рост ² (ИМТ)	15,50 ± 2,23	15,62 ± 2,44	0,430
Масса тела, кг	19,97 ± 4,88	19,99 ± 5,36	0,929
Рост ребенка сейчас, см	113,20 ± 12,52	112,53 ± 12,60	0,546

Мы установили, что вульвовагинит развивался чаще у девочек с избыточной массой тела и ожирением (соотношение массы тела и роста на момент обследования свыше 97 центиля), однако взаимосвязи с продолжительностью грудного вскармливания в данной группе также не выявлено. Из 27 девочек с избыточной массой тела и ожирением 40,74% вскармливались грудью менее 6 месяцев, 59,26% – 7 и более месяцев (у девочек без ожирения – 37,41% и 62,59% соответственно, p = 0,743).

Обсуждение. Инициатива ВОЗ по эпиднадзору за детским ожирением показала, что в странах Южной Европы отмечается самый высокий уровень детского ожирения. Кипр, Греция, Италия, Мальта, Испания – каждый 5 ребенок страдает ожирением, в странах северной Европы и Балтии самый низкий уровень ожирения у детей [15]. В нашей стране эпидемиологическая ситуация по распространенности ожирения сопоставима с другими европейскими регионами. В среднем по России избыточная масса тела и ожирение установлено у 9,3% девочек, у мальчиков – в 13,52% случаев, соответственно [1]. Наши данные совпали с мировыми исследованиями, девочек с избыточной массой тела и ожирением было 15,43% (27/175) случаев. Избыточная масса тела и ожирение как независимый фактор риска увеличивали вероятность развития вульвовагинита у девочек нейтрального периода в 2,79 раза (95% ДИ: 1,2-6,53).

Ожирение у детей раннего возраста ассоциируется с низкими показателями инициации грудного вскармливания наряду с ранним его прекращением [10, 17]. Это негативно сказывается на долгосрочном здоровье и увеличивает риск ожирения в течение следующих поколений [5], а также увеличивает обусловленную

ожирением заболеваемость [2, 9, 12]. Исключительно грудное вскармливание может замедлить увеличение индекса массы тела у генетически восприимчивых детей [18, 19]. Рядом ученых высказывается предположение, что снижение ожирения у детей на грудном вскармливании в отличие от искусственного вскармливания происходит за счет влияния на микробиоту кишечника [3, 13]. Грудное вскармливание способствует формированию физиологической микрофлоры кишечника. Так в сравнительных исследованиях у детей, вскармливаемых детскими смесями по сравнению с детьми, вскармливаемых грудным молоком, установлено, существенное отличие микрофлоры кишечника. Хотя бифидобактерии были наиболее распространены в обеих группах кормления, однако значительно более высокое количество наблюдалось у младенцев на грудном вскармливании [4].

В мета-анализах установлено, что прекращение исключительно грудного вскармливания до 4 месяцев повышает риск развития детского ожирения [6, 7]. В нашем исследовании отсутствовала зависимость грудного вскармливания продолжительностью менее 4 месяцев с вероятностью развития ожирения, однако, наблюдалась тенденция к увеличению числа детей с нормальным диапазоном (25-75 центилей) соотношения массы тела и роста на момент обследования при вскармливании свыше 4 месяцев (35,2% детей при грудном вскармливании до 4 месяцев включительно и 51,3% – при грудном вскармливании 5 и более месяцев имели диапазон роста и веса 25-75 центилей, $p = 0,072$).

В рамках другого исследования установлено, что младенцы, получающие преимущественно искусственное вскармливание, по сравнению с теми, кто получает исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев, в два с половиной раза чаще страдают ожирением в 24 месяца жизни. В нашем исследовании не выявлено взаимосвязи продолжительности грудного вскармливания в течение первых 6 месяцев и вероятностью развития ожирения: 40,74% девочек с избыточной массой тела и ожирением вскармливались грудью менее 6 месяцев и 37,41% девочки без избыточной массы тела и ожирения вскармливались грудью менее 6 месяцев ($p = 0,743$).

Заключение. Установлено, что существует взаимосвязь между антропометрическими данными девочек при рождении и в возрасте 3-6 лет и развитием вульвовагинита. В группе с вульвовагинитом реже встречались девочки с массо-ростовым коэффициентом при рождении менее 3 центиля ($p = 0,044$) и вульвовагинит развивался в 2,79 раза чаще у девочек с избыточной массой тела и ожирением в возрасте 3-6 лет (95% ДИ: 1,2-6,53). Отсутствует взаимосвязь между антропометрическими данными ребенка, наличием и продолжительностью грудного вскармливания.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Гурова М. М. Эпидемиология ожирения у детей на современном этапе // Вопросы детской диетологии. 2014. Т. 12. № 3. С. 36-45.
2. Cattaneo A. Academy of breastfeeding medicine founder's lecture 2011: inequalities and inequities in breastfeeding: an international perspective // Breastfeed Med. 2012. V. 7. P. 3-9.
3. Cukrowska B., Bierfa J.B., Zakrzewska M., Klukowski M., Maciorkowska E. The Relationship between the Infant Gut Microbiota and Allergy. The Role of Bifidobacterium breve and Prebiotic Oligosaccharides in the Activation of Anti-Allergic Mechanisms in Early Life // Nutrients. 2020 Apr. V. 12(4). P. 946. doi: 10.3390/nu12040946.]
4. Daniels L., Mallan K. M., Fildes A. et al. The timing of solid introduction in an 'obesogenic' environment: a narrative review of the evidence and methodological issues // Aust N Z J Public Health. 2015. V. 39. P. 366-373.
5. Dolton P., Xiao M. The intergenerational transmission of body mass index across countries // Econ Hum Biol. 2017. V. 24. P. 140-152.
6. Erkkola M., Salmenhaara M., Nwaru B. I. et al. Sociodemographic determinants of early weaning: a Finnish birth cohort study in infants with human leucocyte antigen-conferred susceptibility to type 1 diabetes // Public Health Nutr. 2013. V. 16. P. 296-304.
7. Gibbs B. G., Forste R. Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood obesity // Pediatr Obes. 2014. V. 9. P. 135-146.
8. Hanson L. A. Immunobiology of Human Milk: How Breastfeeding Protects Babies. Sweden: Pharmasoft Publishing, 2004.
9. Hoffmann R., Eikemo T. A., Kulhánová I. et al. Obesity and the potential reduction of social inequalities in mortality: evidence from 21 European populations // Eur J Public Health. 2015. V. 25. P. 849-856.
10. Horta B. L., Loret de Mola C., Victora C. G. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Acta Paediatr. 2015. V. 104. P. 30-37.
11. Ip S., Chung M., Raman G. et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries // Evid Technol Asses (Full Rep). 2007. V. 153. P. 1-186.
12. Leahy-Warren P., Mulcahy H., Phelan A. et al. Factors influencing initiation and duration of breast feeding in Ireland // Midwifery. 2015. V. 30. P. 345-352.
13. Schwarzenberg S. J., Georgieff M. K. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health // Pediatrics. 2018. V. 141. P. e20173716. 10.1542/peds.2017-3716.
14. World Health Organization. Global Nutrition Targets 2025: Breastfeeding Policy Brief. Geneva: WHO. 2014; available at http://www.who.int/nutrition/topics/globaltargets_breastfeeding_policybrief.pdf.
15. World Health Organization. Childhood Obesity Surveillance Initiative. 2018. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/372426/wh14-cosi-factsheets-eng.pdf?ua=1.
16. World Health Organization Obesity and overweight. 2016 [cited 2020 Feb 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
17. Yan J., Liu L., Zhu Y. et al. The association between breastfeeding and childhood obesity: a meta-analysis // BMC Public Health. 2014. V. 14. P. 1267.
18. Yanyan Wu. Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing, Stephen Lye, Funding acquisition, Investigation, Writing – review & editing, Cindy-Lee

Dennis, Investigation, Writing – review & editing, and Laurent Briollais, Funding acquisition, Investigation, Methodology, Supervision, Writing – original draft, Writing – review & editing, Samuli Ripatti, Editor <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289340>.

19. Zhang Z., Adelman A. S., Rai D., Boettcher J., Lonnerdal B. Amino acid profiles in term and preterm human milk through lactation: a systematic review // *Nutrients*. 2013. V. 5. P. 4800-4821. 10.3390/nu5124800.

Контактная информация и сведения об авторах

Email: bezzrukova@yandex.ru.

Спиридонова Наталья Владимировна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара; eLibrary SPIN: 3079-3658; ORCID: 0000-0003-3390-8034; Web of Science S-6918-2016; Scopus 56089251400.

Сазонова Ольга Викторовна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара; eLibrary SPIN: 1789-6104; ORCID: 0000-0002-4130-492X; Web of Science A-6126-2019; Scopus 26641501400.

Безрукова Алина Андреевна, ассистент кафедры гигиены питания с курсом гигиены детей и подростков ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара; eLibrary SPIN: 7105-4287; ORCID: 0000-0002-3929-4187; Web of Science AAG-7985-2020.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-54-58

Тверской А. В., Морозов В. Н., Морозова Е. Н., Тверская А. В.,
Заболотная С. В., Яценко Е. А., Ткаченко О. О.ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
(НИУ «БелГУ»), г. Белгород**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ
(СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Цель. Изучить морфологические особенности лимфатических узлов у людей в возрасте 65-69 лет и провести анализ полученных результатов с данными других исследователей.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 лимфатических узлах, полученных при вскрытии трупов людей в возрасте 65-69 лет. Лимфатические узлы подвергались стандартной гистологической проводке и заливке в парафин, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование выполняли с определением экспрессии маркеров Ki-67, p53, bcl-2 и Cyclin B1.

Результаты. На срезах лимфатических узлов определялось утолщение капсулы и соединительнотканых трабекул, местами их расщепление адипоцитами. Зональное строение лимфатического узла сглажено. Лимфатические узелки в корковом веществе имеют нечёткие контуры, в них отсутствуют герминативные центры. Границы межузелковой и паракортикальной зон не определяются. Краевой синус местами неравномерно расширен. В мозговом веществе мозговые тяжи замещаются белой жировой тканью. Мозговые синусы расширены, в просвете некоторых из них располагаются адипоциты. Мелкие артерии и артериолы с утолщенными стенками и признаками гиалиноза. При иммуногистохимическом исследовании пролиферативной активности клеток лимфатического узла в данном возрасте по экспрессии маркера Ki-67 выявлено значительное снижение количества положительно окрашенных лимфоцитов как в корковом, так и в мозговом веществе. При исследовании экспрессии рецепторов Cyclin B1 и p53 – реакция негативная в обоих случаях, а при реакции с антителами к bcl-2 выявлено слабое цитоплазматическое окрашивание лимфоцитов коркового и мозгового вещества.

Заключение. Собственные и литературные данные указывают на то, что с возрастом в лимфатических узлах человека, крыс и мышей происходят однонаправленные дегенеративно-дистрофические изменения, результатом которых является увеличение доли соединительной и жировой ткани и уменьшение лимфоидной. Эти изменения можно считать морфологическими признаками угнетения лимфоцитопоеза, гуморального и клеточного иммунитета в лимфатических узлах.

Ключевые слова: лимфатический узел, корковое вещество, мозговое вещество, маркер Ki-67, маркер p53, маркер Cyclin B1, маркер bcl-2, возрастные изменения.

Актуальность. Известно, что иммунологическая реактивность организма снижается с возрастом. Клинически важно, что при её снижении увеличивается частота инфекционных, аутоиммунных и опухолевых заболеваний [8].

Лимфатические узлы являются важными вторичными органами иммунной системы, в которых иммунокомпетентные клетки могут быстро реагировать на патогены крови и лимфы, создавая долгосрочные адаптивные иммунные ответы. С возрастом возникающие структурные изменения влияют на функционирование иммунокомпетентных клеток, что в конечном итоге может привести к менее эффективным или сниженным иммунным реакциям [6].

Лимфатические узлы гистологически и функционально подразделяются на три зоны: корковое вещество, паракортикальную зону и мозговое вещество. Корковое вещество лимфатического узла является В-зависимой зоной, состоящей из первичных и вторичных лимфатических узелков (фолликулов). Первичные лимфатические узелки образованы малыми тёмными

лимфоцитами, а вторичные – светлым герминативным центром, окруженным темным узким краем, состоящим из малых В-лимфоцитов. Центр размножения в основном представлен В-лимфоцитами на разных уровнях дифференцировки и малым количеством дендритных клеток ретикулярной стромы. Паракортикальная зона является Т-зависимой зоной и окружает фолликулы коркового вещества, а также расположена между ним и мозговым веществом. Мозговое вещество лимфатического узла образовано малыми В-лимфоцитами, организованными в мозговые тяжи, между которыми находятся мозговые синусы [1, 2] (рис. 1).

Цель исследования. Изучить морфологические особенности лимфатических узлов у людей в возрасте 65-69 лет и провести анализ полученных результатов с данными других исследователей при изучении человека, а также наиболее часто используемых для экспериментальных целей лабораторных животных – мышей и крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 лимфатических узлах, полученных при вскрытии

Tverskoi A V., Morozov V N., Morozova E N., Tverskaya A V., Zabolotnaya S V., Yatsenko E A., Tkachenko A O.

Belgorod State National Research University, Belgorod

AGE CHANGES IN LYMPH NODES (OWN DATA AND REVIEW OF LITERATURE)

Aim. To study the morphological features of lymph nodes in people aged 65-69 years and to analyze the results with data from other researchers.

Materials and methods. The study was carried out on 30 lymph nodes obtained during autopsy of people aged 65-69 years. Lymph nodes were subjected to standard histological protocol; slides were stained with hematoxylin and eosin. An immunohistochemical study was performed to determine the expression of the markers Ki-67, p53, bcl-2 and Cyclin B1.

Results. The thickening of the capsule and connective tissue trabecules were determined on the sections of the lymph nodes, the cleavage of trabecules by adipocytes. The zonal structure of the lymph node is smoothed. Lymphatic nodules in the cortex have unclear contours, they do not have germinal centers. The boundaries of the internodular zone and paracortex are not determined. The marginal sinus is unevenly expanded. In the medulla, medullary cords are replaced by white adipose tissue. The medullary sinuses are dilated, adipocytes are located in the lumen of some of them. Small arteries and arterioles with thickened walls and signs of hyalinosis occur. An immunohistochemical study of the proliferative activity of lymph node cells shows a significant decrease in the number of positively stained lymphocytes in both the cortex and medulla by the expression of the Ki-67 marker. In a study of the expression of Cyclin B1 and p53 receptors, the reaction is negative in both cases, while a reaction with antibodies to bcl-2 revealed weak cytoplasmic staining of lymphocytes of the cortex and medulla.

Conclusion. Own and literature data shows that with age, unidirectional degenerative and dystrophic changes occur in the lymph nodes of humans, rats and mice. This results in increase in the proportion of connective and adipose tissue and a decrease in lymphoid tissue in the lymph nodes. These changes can be considered morphological signs of inhibition of lymphocytopoiesis, humoral and cellular immunity in the lymph nodes.

Keywords: lymph node, cortex, medulla, Ki-67 marker, p53 marker, Cyclin B1 marker, bcl-2 marker, age changes.

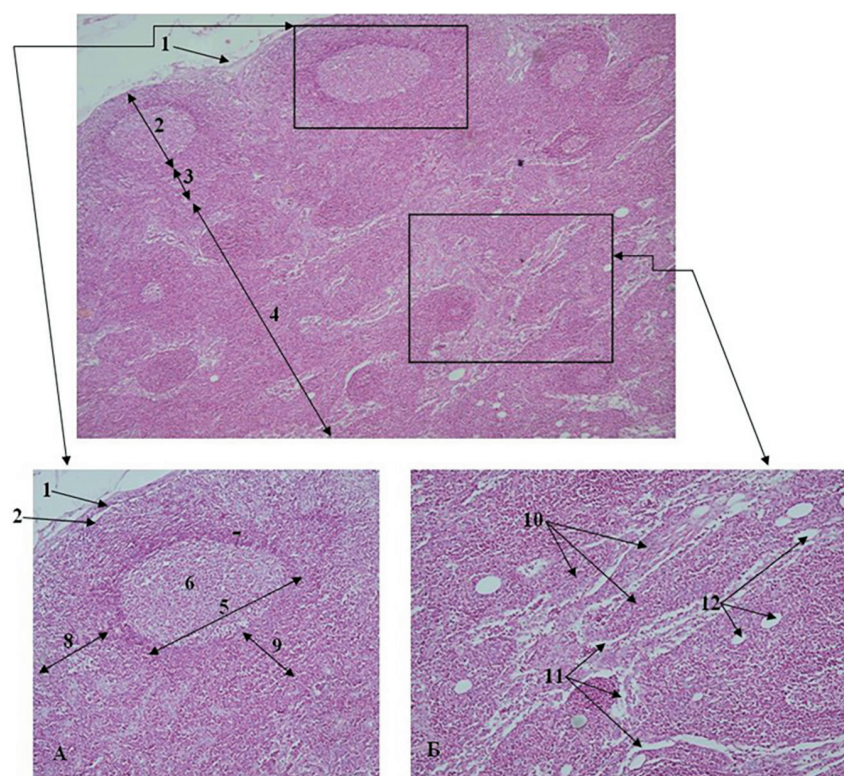


Рис. 1. Общий план строения лимфатического узла человека (А – корковое вещество, Б – мозговое вещество): 1 – капсула; 2 – корковое вещество; 3 – паракортикальная зона; 4 – мозговое вещество; 5 – вторичный лимфатический узелок; 6 – герминативный центр; 7 – венец вторичного лимфатического узелка (темный узкий край); 8 – межузелковая зона; 9 – паракортикальная зона; 10 – мозговые тяжи; 11 – мозговые синусы; 12 – единичные белые жировые клетки. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 4х (верхний рисунок) и 20х (нижние рисунки)

трупов людей в возрасте 65-69 лет. Лимфатические узлы подвергались стандартной гистологической проводке и заливке в парафин, а полученные гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином [3]. Иммуногистохимическое исследование выполняли с определением экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67, а также транскрипционного фактора p53, регулятора апоптоза bcl-2 и регулятора митоза Cyclin B1. В качестве хромогена использовали диаминобензидин.

Результаты и их обсуждение. На срезах лимфатических узлов, окрашенных гематоксилином и эозином, определялось утолщение капсулы и соединительнотканых трабекул, местами их расщепление адипоцитами. Зональное строение лимфатического узла сглажено. Лимфатические узелки в корковом веществе имеют нечёткие, размытые контуры, в них отсутствуют герминативные центры. Границы межузелковой и паракортикальной зон не определя-

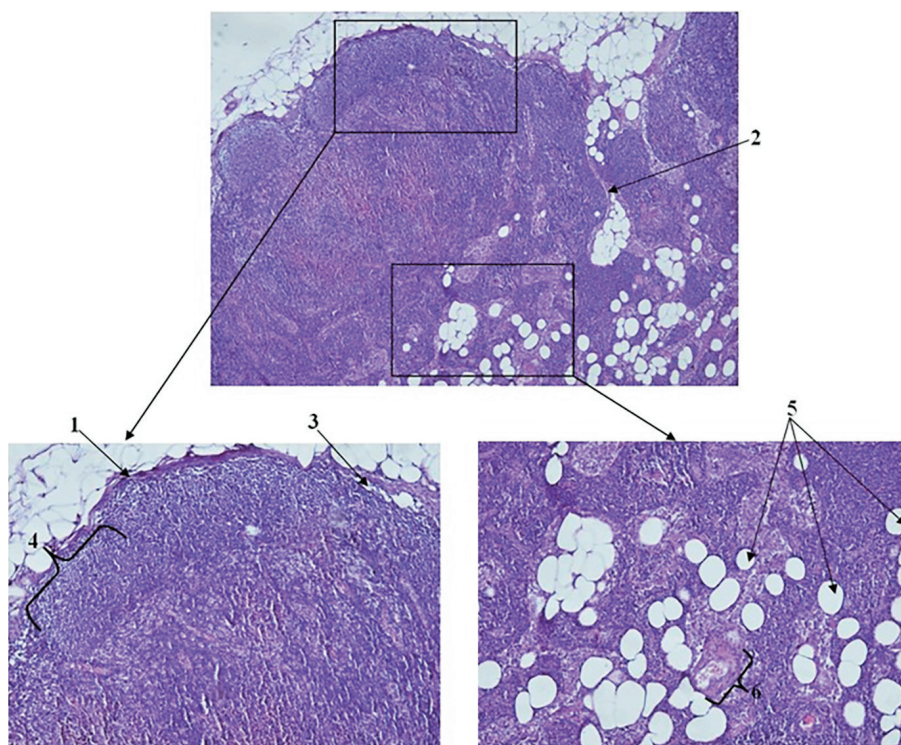


Рис. 2. Морфологические особенности лимфатических узлов, полученных при вскрытии трупов людей в возрасте 65-69 лет: 1 – утолщенная капсула; 2 – расщепленная адипоцитами трабекула; 3 – расширенный краевой синус; 4 – лимфатический узелок коркового вещества с размытыми контурами без герминативного центра; 5 – адипоциты, замещающие мозговые тяжи; 6 – артериола с утолщенной стенкой и признаками гиалиноза. Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение 4x (верхний рисунок) и 20x (нижние рисунки)

ются из-за размытых контуров лимфатических узелков. Краевой синус местами неравномерно расширен. В мозговом веществе мозговые тяжи замещаются белой жировой тканью, что соответствует липоматозной атрофии. Мозговые синусы расширены, в просвете некоторых из них располагаются адипоциты. Мелкие артерии и артериолы с утолщенными стенками и признаками гиалиноза (рис. 2).

При иммуногистохимическом исследовании пролиферативной активности клеток лимфатического узла в данном возрасте по экспрессии маркера Ki-67 выявлено значительное снижение количества положительно окрашенных лимфоцитов как в корковом, так и в мозговом веществе (рис. 3). При исследовании экспрессии рецепторов Cyclin B1 и p53 – реакция негативная в обоих случаях (рис. 4). А при реакции с антителами к bcl-2 выявлено слабое цитоплазматическое окрашивание до 85-90% лимфоцитов коркового вещества и 50-60% лимфоцитов в мозговом веществе в области липоматозной атрофии (рис. 5).

Установленная морфологическая картина изменений лимфатических узлов в целом соответствует литературным данным.

Так, Аминова Г. Г. и Мнихович М. В. (2018), при гистологическом исследовании подколенных лимфатических узлов у людей 80-91 лет выявили дегенеративные изменения стромы, уменьшение количества лимфоцитов

в корковом, мозговом веществе и паракортикальной зоне, появление участков паренхимы без лимфоцитов. Также обнаружено расширение синусов лимфатических узлов, прорастание паренхимы лимфатического узла коллагеновыми волокнами и появление белой жировой ткани [4].

Ерохеева Л. М. и Мнихович М. В. (2018) при гистологическом и иммуногистохимическом изучении нижних трахеобронхиальных лимфатических узлов установили, что с возрастом происходит постепенное замещение паренхимы лимфатического узла плотной волокнистой соединительной тканью. Мозговое вещество преобладает на корковом, содержит много зрелых CD20+ В-клеток. Лимфатические узелки коркового вещества уменьшаются в размере и не имеют герминативных центров. Паракортикальная

зона истончается и фрагментируется, не содержит CD4+ Т-хелперов. Ki-67+ клетки отсутствуют во всех зонах лимфатического узла [7].

Hadamitzky C. et al. (2010) при исследовании поверхностных паховых лимфатических узлов у 41 умершего пациента в возрасте от 17 до 98 лет также регистрировал постепенное замещение паренхимы лимфатических узлов соединительной и белой жировой тканью и ее обеднение лимфоцитами [11].

При исследовании лимфатических узлов, полученных от японцев пожилого возраста были обнаружены изменения по типу слоев кожи лука в синусах мозгового вещества узлов грудной полости (гиалиноз медиастинального типа), в то время как эозинофильные, стеклообразные и пятнистые поражения постоянно определялись в В-зависимых зонах лимфатических узлов таза (гиалиноз тазового типа). Гиалиноз медиастинального типа состоял из тонких коллагеновых фибрилл (диаметром около 50 нм), тогда как гиалиноз тазового типа имел толстые фибриллы (диаметром около 150 нм). Гиалиноз по-видимому, является одним из основных событий, которые снижают функцию узловой фильтрации и разрушают узел при старении [16].

В исследовании Kafel H. A. et al. (2019) на 35 подмышечных лимфатических узлах лиц в возрасте 18-70 лет было установлено уменьшение количества лимфатических узелков с герминативным центром и уменьшение

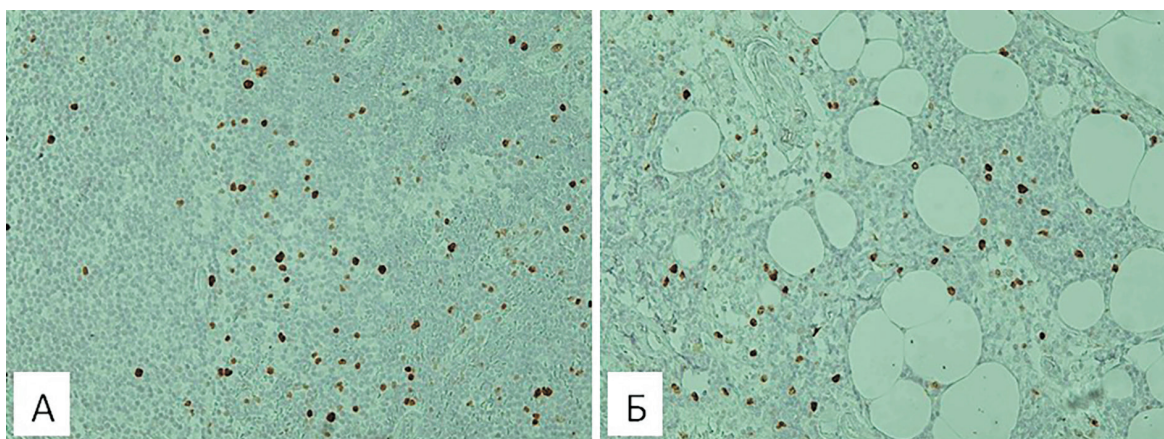


Рис. 3. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности по экспрессии маркера Ki-67: незначительное количество Ki-67-положительных лимфоцитов в корковом (А) и мозговом (Б) веществе лимфатического узла. Ув. $\times 400$

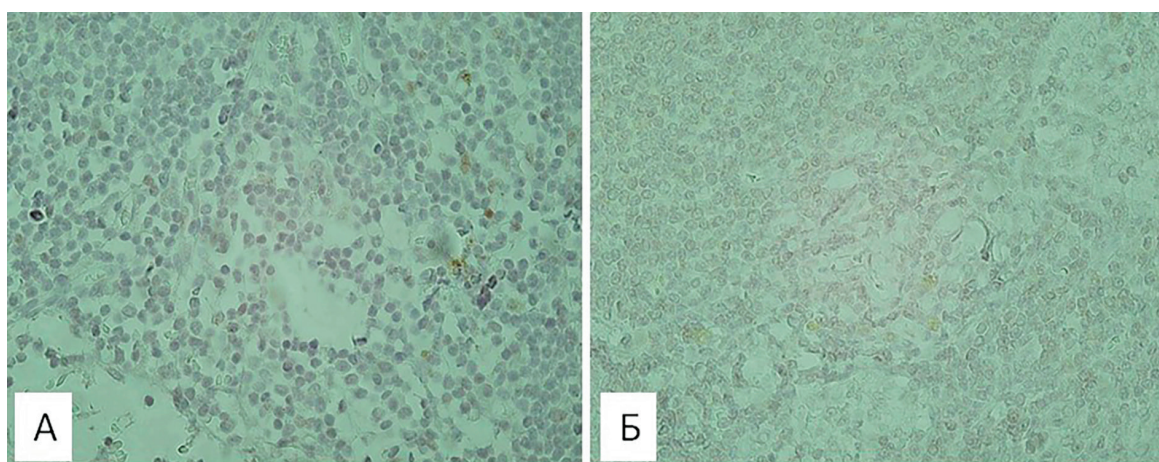


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование: отсутствие экспрессии ядерных маркеров p53 (А) и Cyclin B1 (Б) в корковом веществе лимфатического узла. Ув. $\times 400$

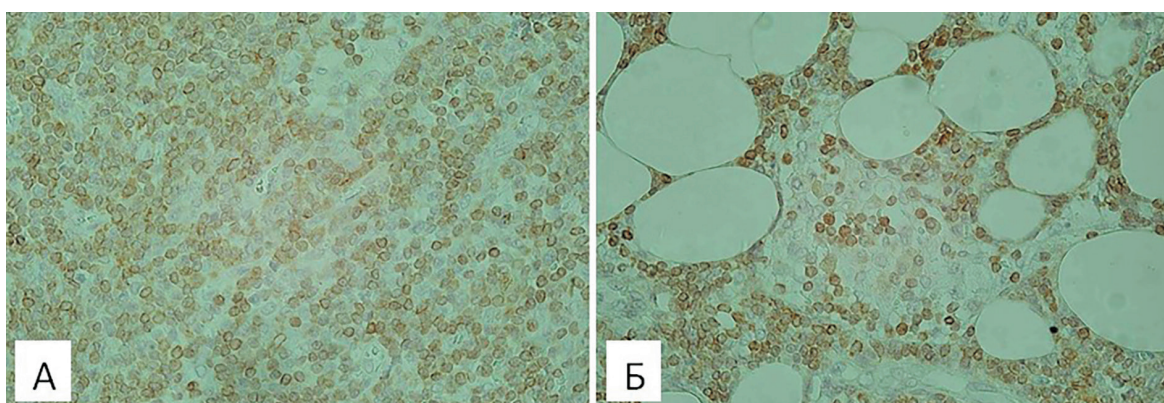


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: умеренная равномерная экспрессия bcl-2 в 85-90% лимфоцитов коркового вещества (А) и 50-60% в мозговом веществе в области липоматозной атрофии (Б). Ув. $\times 400$

размеров последнего. Снижалась толщина паракортикальной зоны. Развивалась липоматозная атрофия паренхимы – замещение ее белой жировой тканью [10].

На развитие липоматозной атрофии области ворот лимфатического узла и его паренхимы также указывал Kaiserling K. et al. (2004) в исследовании на 200 лимфатических узлах. Даже при крайней степени липоматозной

атрофии в лимфатическом узле сохраняются участки Т-и В-зависимых зон паренхимы и сохраняется ток лимфы по системе синусов [12].

При исследовании паховых лимфатических узлов 160 крыс линии Вистар в возрасте 12-15 месяцев аспекте было выявлено уплотнение коркового, мозгового вещества и паракортикальной зоны вследствие замещения

паренхимы соединительной тканью. В результате этого, замедляется ток лимфы через систему синусов лимфатического узла [9].

В другом исследовании на крысах линии Fischer F344 возрастом 12-37 месяцев, количество клеток уменьшалось в корковом веществе лимфатических узлов, герминативных центров в лимфатических узелках, растяжение мозговых синусов. Соотношение коркового вещества к мозговому уменьшалось, увеличивалось количество фибробластов в этих зонах [14].

При исследовании клеток стромы лимфатических узлов установлено, что с возрастом количество фибробластических ретикулярных клеток и фолликулярных дендритных клеток уменьшается, изменяется их морфологическая картина, уменьшается продукция CXCL13 фолликулярными дендритными клетками – маркера активности герминативных центров лимфатических узелков, а также частота и амплитуда сокращений стенки лимфатических сосудов [5, 13, 15, 17, 18, 19, 20].

Выводы. Таким образом, собственные и литературные данные указывают на то, что с возрастом в лимфатических узлах человека, крыс и мышей происходят однонаправленные дегенеративно-дистрофические изменения, результатом которых является увеличение доли соединительной и жировой ткани и уменьшение лимфоидной. Эти изменения можно считать морфологическими признаками угнетения лимфоцитопоеза, гуморального и клеточного иммунитета в лимфатических узлах. При этом количество активно пролиферирующих лимфоцитов резко снижается как в корковом, так и в мозговом веществе.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Гунин А. Г. Гистология в схемах и таблицах: учебное пособие. М.: Практическая медицина, 2018. 224 с.
- Кузнецов С. Л., Мушкхамбаров Н. Н. Гистология, цитология и эмбриология. 3-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. 640 с.
- Саркисов Д. С., Перов Д. С. Микроскопическая техника. Москва: Медицина, 1996. 544 с.
- Aminova G. G., Mnikhovich M. V. Morphology and cytoarchitectonics of the popliteal lymph node in people of senile age // *Adv Gerontol.* 2018. 31 (5). P. 774-779.
- Becklund B. R., Purton J. F., Ramsey C., Favre S. "et al." The aged lymphoid tissue environment fails to support naïve T cell homeostasis // *Sci Rep.* 2016. 6. P. 30842.
- Castelo-Branco C., Soveral I. The immune system and aging: a review // *Gynecol. Endocrinol.* 2014. 30 (1). P. 16-22.
- Erofeeva L. M., Mnikhovich M. V. Changes in the Structure and Cell Composition of Human Carinal Lymph Nodes during Aging // *Bull Exp Biol Med.* 2018. 165 (5). P. 702-706.
- Fulop T., Witkowski J. M., Pawelec G., Cohen A. A. "et al." On the immunological theory of aging // *Interdiscip Top Gerontol.* 2014. 39. P. 163-176.
- Gorchakova O. V., Gorchakov V. N. Structural and functional peculiarities of the of inguinal lymph nodes and lymph flow during aging // *Morfologija.* 2013. 144 (4). P. 25-29.
- Hadamitzky C., Spohr H., Debertin A. S., Guddat S. et al. Age-dependent histoarchitectural changes in human lymph nodes: an underestimated process with clinical relevance? // *J Anat.* 2010. 216 (5). P. 556-562.
- Kafeel H. A., Sathialakshmi V., Shaweez F. S. Histomorphometric Study of Axillary Lymph Nodes in Different Age Groups // *National Journal of Clinical Anatomy.* 2019. 08 (04). P. 136-141.
- Kaiserling K., Ruck P., Kaiserling E. Lipomatous atrophy of lymph nodes // *Lymphologie in Forschung und Praxis.* 2004. 8 (1). P. 11-21.
- Pan W., Suami H., Taylor G. I. Senile changes in human lymph nodes // *Lymphat Res Biol.* 2008. 6 (2). P. 77-83.
- Pahlavani M. A., Richardson A., Cheung H. T. Age-dependent changes of the mesenteric lymph node of Fischer F344 rats: morphological and histometric analysis // *Mech Ageing Dev.* 1987. 39 (2). P. 137-146.
- Richner J. M., Gmyrek G. B., Govero J., Yizheng Tu "et al." Age-dependent cell trafficking defects in draining lymph nodes impair adaptive immunity and control of West Nile virusinfection // *PLoS Pathog.* 2015. 11. P.
- Taniguchi I., Murakami G., Sato A., Fujiwara "et al." Lymph node hyalinization in elderly Japanese // *Histol Histopathol.* 2003. 18 (4). P. 1169-1180.
- Thompson H. L., Smithey M. J., Surh S. D., Nikolish-Zugich J. Functional and Homeostatic Impact of Age-Related Changes in Lymph Node Stroma // *Front Immunol.* 2017. 14;8. P. 706.
- Turner V. M., Mabbott N. A. Influence of ageing on the microarchitecture of the spleen and lymph nodes // *Biogerontology.* 2017. 18 (5). P. 723-738.
- Turner V. M., Mabbott N. A. Structural and functional changes to lymph nodes in ageing mice // *Immunology.* 2017. 151 (2). P. 239-247.
- Zolla V., Nizamutdinova I. T., Scharf B., Clement C. C. et al. Aging-related anatomical and biochemical changes in lymphatic collectors impair lymph transport, fluid homeostasis, and pathogen clearance // *Aging Cell.* 2015. 14. P. 582-594.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: morozov_v@bsu.edu.ru.

Тверской Алексей Владимирович, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Морозов Виталий Николаевич, к. м. н., доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Морозова Елена Николаевна, к. м. н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Тверская Анастасия Владимировна, к. м. н., доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Заболотная Светлана Владимировна, к. м. н., доцент, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Яценко Евгений Александрович, к. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

Ткаченко Олеся Олеговна, ассистент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород.

ОБМЕН ОПЫТОМ

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-59-64

Комарова Л. Н.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», г. Тюмень

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ТУМЕСЦЕНТНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЭНДОВЕНОЗНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ ОБЛИТЕРАЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Заболеваемость населения варикозной болезнью нижних конечностей во всём мире сохраняется на достаточно высоком уровне. Учитывая её социально-экономическую значимость, продолжают совершенствоваться малотравматичные методы оперативного лечения, а также и способы анестезии при них. В основном в состав смесей, используемых для инфильтрационной анестезии при эндовенозных оперативных вмешательствах, входят лидокаин и адреналин. Действующее вещество адреналина – эпинефрин гидрохлорид, оказывает прямое стимулирующее действие на α - и β -адренорецепторы, может вызвать серьёзные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Не рекомендуется его использовать пациентам с ССЗ и с патологиями эндокринной системы.

Цель. Минимизировать болевой фактор при проведении тумесцентной анестезии во время эндовенозной радиочастотной облитерации вен.

Материал и методы. Выполнено сравнительное исследование с участием 192-х пациентов с клиническими формами хронического заболевания вен С2-С6. Все больные с помощью метода конвертов распределены на три группы: пациентам первой группы (I) планировалось выполнить РЧО и минифлебэктомию, используя смесь Кляйна для тумесцентной анестезии, рН которой составил 6,6, концентрация лидокаина 0,04%. Пациентам второй группы (II) планировалось проведение анестезии с использованием раствора, рН которого составил 7,3, концентрация лидокаина 0,02%. У пациентов третьей группы (III) применялся раствор с рН 7,4, концентрация лидокаина 0,08%. Уровень боли во время введения анестетика оценивали при помощи 2-х шкал – вербальной описательной шкалы оценки боли (ВАШОБ) и по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

Результаты. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, клинической форме заболевания. При оценке болевых ощущений по вербальной описательной шкале 50% пациентов (27) во II группе отметили полное отсутствие боли при проведении тумесцентной анестезии, в III группе – 54,5% (48). Очень сильную боль (8 баллов) отметили 4 пациента из I группы, которым анестезия осуществлялась введением смеси Кляйна, составившие 8%; нестерпимую боль (10 баллов) отметили также из этой группы два пациента (4%). По ВАШ среднее значение боли в первой группе составило $3,02 \pm 1,07$, во второй – $1,13 \pm 0,23$, в третьей – $0,93 \pm 0,27$ ($p = 0,05$). Выраженные болевые ощущения (более 5 см по ВАШ) отмечены только в первой группе у 12 пациентов (24%).

Заключение. Ни один из исследуемых растворов не удаляет полностью болевые ощущения во время проведения тумесцентной паравазальной анестезии. Но применение раствора с рН 7,3-7,4 является менее болезненным при введении и существенно снижает болевые ощущения при проведении тумесцентной анестезии, который использовался у пациентов II и III групп.

Ключевые слова: эндовенозная операция, радиочастотная облитерация, тумесцентная анестезия, боль.

Список сокращений:

МПВ – малая подкожная вена.

БПВ – большая подкожная вена.

РЧА – радиочастотная абляция.

ХВН – хроническая венозная недостаточность.

РЧО – радиочастотная облитерация.

ЭВЛК – эндовазальная лазерная коагуляция.

ВОШОБ – вербальная описательная шкала оценки боли.

ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

КЩР – кислотно-щелочное равновесие.

Актуальность. Число людей с патологией вен нижних конечностей ежегодно увеличивается на 2,5%. В России зарегистрировано более 35 миллионов человек, страдающих различными клиническими формами варикозной болезни, из них у 15% уже имеются изменения трофики тканей в виде липодерматосклероза, пигментации,

Komarova L. N.

Tyumen State Medical University, Tyumen
Clinical Hospital RRW-Medicine, Tyumen**EXPERIENCE OF USING SOLUTIONS FOR TUMESCENT ANESTHESIA WITH ENDOVENOUS RADIOFREQUENCY OBLITERATION: A COMPARATIVE STUDY**

The incidence of varicose disease of the lower extremities throughout the world remains at a fairly high level. Given its socio-economic significance, low-impact surgical treatment methods continue to improve, as well as methods of anesthesia for them. In most cases, the mixtures used for infiltration anesthesia during endovenous surgery include lidocaine and adrenaline. The active substance of adrenaline, epinephrine hydrochloride, has a direct stimulating effect on α - and β -adrenergic receptors, and can cause serious disturbances in the cardiovascular system. It is not recommended for patients with CVD and endocrine system pathologies.

Aim. minimize pain when performing tumescent anesthesia during endovenous radiofrequency obliteration of veins. **Material and Methods.** A comparative study was performed in which 192 patients with clinical forms of chronic C2-C6 venous disease took part. All patients using the envelope method were divided into three groups: patients of the first group (I) planned to perform RFO and miniphlebectomy using Klein mixture for tumescent anesthesia, the pH of which was 6.6, lidocaine concentration 0.04%. Patients of the second group (II) planned anesthesia using a solution, the pH of which was 7.3, the concentration of lidocaine was 0.02%. In patients of the third group (III), a solution with a pH of 7.4 was used, the concentration of lidocaine was 0.08%. The level of pain during the administration of the anesthetic was evaluated using two scales – the verbal descriptive scale of pain assessment (VASOB) and the visual analogue scale (VAS).

Results. Patient groups were comparable in age, sex, clinical form of the disease. When assessing pain on a verbal descriptive scale, 50% of patients (27) in group II noted a complete absence of pain during tumescent anesthesia, in group III – 54.5% (48). Very severe pain (8 points) was noted by 4 patients from Group I, who were anesthetized by administering a Klein mixture, which constituted 8%; unbearable pain (10 points) also noted two patients from this group (4%). According to YOUR, the average pain in the first group was 3.02 ± 1.07 , in the second – 1.13 ± 0.23 , in the third – 0.93 ± 0.27 ($p = 0.05$). Pronounced pain (more than 5 cm according to YOUR) was noted only in the first group in 12 patients (24%).

Conclusion. None of the test solutions completely removed pain during tumescent paravasal anesthesia. But the use of a solution with a pH of 7.3-7.4 is less painful when administered and significantly reduces pain during tumescent anesthesia, which was used in patients of groups II and III.

Keywords: endovenous surgery, radiofrequency obliteration, tumescent anesthesia, pain.

язвенных дефектов кожи. При этом в год выполняется около 22 400 классических флебэктомий [18]. Современные эндовазальные методики в последние годы активно вытесняют классическую флебэктомию. Это цианокрилатная эмболизация вен, лазерная коагуляция (ЭВЛК) и радиочастотная облитерация вен (РЧО). Последние две операции выполняют непосредственно под местным обезболиванием, под контролем ультразвукового датчика в амбулаторных условиях, что обеспечивает низкий процент послеоперационных осложнений и быстрый период реабилитации. Несмотря на ряд преимуществ данных оперативных методик, во время выполнения паравазальной тумесцентной анестезии у ряда пациентов определяются некоторые болевые ощущения в виде распирания, жжения, покалывания, связанные с введением анестезирующего раствора под кожу [5-7].

Вопросы тумесцентной анестезии интересовали врачей с начала 90-х годов XX века. Проводились экспериментальные исследования, в ходе которых изменяли состав, количество раствора, способы введения. [2-4, 13]. Было доказано, что концентрация препарата, достигаемая в плазме крови, больше зависит от степени разведения, чем от количества введённого препарата.

Скорость инфильтрации также влияет на состав плазмы: более быстрая инфильтрация в сравнении с медленной и равномерной приводит к повышенной резорбции раствора. Введение более низких концентраций лидокаина при ЭВЛК и РЧО даёт возможность введения большего количества анестезирующего раствора при данных манипуляциях [4, 8-11, 15-17].

Цель. Минимизировать болевой фактор при проведении тумесцентной анестезии во время эндовенозной радиочастотной облитерации вен.

Материал и методы. Проведено сравнительное проспективное исследование, для которого было получено заключение (протокол № 80) заседания Комитета по этике при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. В научно-практическом исследовании участие приняли пациенты с клиническими формами ХЗВНК С2-С6. Всего было 192 пациента, из них 148 женщин и 44 мужчин, Оперативное лечение проводилось в клинике кафедры общей хирургии НУЗ «Отделенческая железнодорожная больница на ст. Тюмень» за 2016-2017 годы (рис. 1).

В предоперационном периоде у всех пациентов с помощью ультразвукового исследования была определена клапанная недостаточность вен в бассейне большой и/или малой подкожных вен. Получено пись-

менное информированное согласие каждого пациента на оперативное вмешательство, а далее случайным образом, используя метод конвертов, все пациенты были разделены на 3 группы.

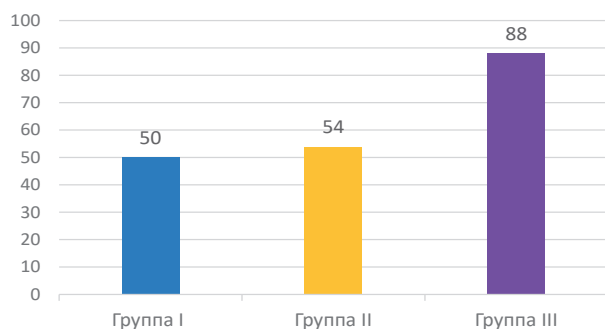


Рис. 1. Количественная характеристика клинических групп

В первую группу вошли 50 больных, которым планировали выполнить посегментную эндовенозную радиочастотную облитерацию вен и удаление вен (микрофлебэктомия), используя паравазальное тумесцентное обезболивание смесью Кляйна. В классический раствор Кляйна входят следующие компоненты из расчёта на 1000 мл 0,9% физиологического раствора: 5 мл – 8,4% раствора натрия гидрокарбоната, 2% лидокаина в объёме 20 мл и адреналин – 0,01% – 1,0 (табл. 1). Во второй группе – для паравазальной анестезии под контролем ультразвукового датчика при оперативном лечении пациентов (54 человека) использовался раствор, кислотно-щелочная среда которого составила 7,3 и содержал 5% раствор натрия гидрокарбоната в том же количестве, которое содержится в составе раствора для паравазальной тумесцентной анестезии у пациентов третьей группы в количестве 88 человек. Соответственно, в состав раствора для тумесцентной анестезии в группах II и III вошёл физиологический раствор 0,9%, при этом 5% раствор натрия гидрокарбоната был в качестве буферного основания. Основным отличием в составе раствора, который планировалось использовать во второй группе от планируемого раствора для третьей группы, стала концентрация лидокаина. В первом случае добавлен 0,02% – 8 мл, во втором – 0,08% – 40 мл на 1000 мл 0,9% физиологического раствора.

Кислотно-щелочную среду растворов измеряли с помощью карманного электронного рН-метра «СНЕСКЕР». Ни в один из двух последних растворов адреналин не добавляли.

Эндовенозная радиочастотная облитерация магистральных подкожных вен, минифлебэктомия притоков были выполнены одним хирургом, который не знал, какой именно раствор он использует для местного тумесцентного обезболивания. Раствор непосредственно перед операцией готовила операционная медсестра. Радиочастотный катетер устанавливали, строго под контролем ультразвукового датчика, отступя 2 см от сафенофemorального и/или сафенопопliteального соустья. Тумесцентную анестезию выполняли с помо-

щью нагнетателя раствора – инфльтрационной помпы нажатием на ножную педаль, из расчёта 10 мл на 1 см длины обрабатываемой вены. Количество подаваемого раствора определяли визуально, ориентируясь на нанесённые условные метки на пакете. Из технических характеристик инфльтрационной помпы: объёмный поток подаваемого раствора – 17 л/час (283 мл/мин).

Таблица 1

Сравнительный анализ состава и рН, используемых для паравазальной тумесцентной анестезии при ЭРЧО растворов

Критерий	Смесь Кляйна (для I группы)	Раствор (для II группы)	Раствор (для III группы)
Охлажденный до 4 °С 0,9% раствор натрия хлорида, мл	1000	1000	1000
Концентрация лидокаина, % (мг на 1000 мл 0,9 NaCl)	2% – 20,0 (40 мг)	2% – 8,0 (160 мг)	2% – 40,0 (800 мг)
0,01% раствор адреналина, мл	1,0	–	–
Концентрация соды (натрия гидрокарбоната, %)	8,4	5	5
Объем соды (натрия гидрокарбоната, мл на 1000 мл 0,9% NaCl)	10,0	50,0	50,0
рН раствора	6,6	7,3	7,4

Клинические группы больных были подобраны по полу, возрасту, клинической стадии заболевания, по длительности вмешательства и объёму введённого раствора. Болевые ощущения при введении анестетика оценивались при помощи двух клинических шкал оценки боли – это с помощью вербальной описательной шкалы оценки боли и по визуальной аналоговой шкале [12, 19]. При использовании первой шкалы у пациента непосредственно во время выполнения тумесцентного паравазального обезболивания выясняли, испытывает ли он какую-либо боль прямо сейчас или нет. Если болевых ощущений не было, то состояние оценивалось в 0 баллов. Если наблюдались болевые ощущения, определяли число баллов и данные фиксировались индивидуально каждым пациентом сразу после операции.

После операции пациенту сразу предлагали оценить, используя визуально аналоговую шкалу, характер боли, испытанной во время работы нагнетателя помпы инфльтрационной. Визуальную аналоговую шкалу для оценки уровня боли непосредственно после операции пациентам предлагал сотрудник кафедры общей хирургии Тюменского ГМУ, который не знал, каким раствором выполнялось местное обезболивание.

Анализ данных исследования был выполнен с помощью программы Statistica 12.0. Нормальность распределения переменных определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Дальнейшее исследование проводилось по непараметрическим показателям: данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25%, 75%), сравнение групп по количественным показателям проводилось с помощью двухвыборочного критерия Манна-Уитни,

сравнение групп по дихотомическим признакам проводилось с помощью двустороннего точного критерия Фишера.

Результаты. В зависимости от клинической формы варикозной болезни распределение пациентов представлено следующим образом: С2 – 21; С3 – 87; С4 – 63; С5 – 13; С6 – 8. Возраст пациентов составил 19-89 лет. Всего проведено операций на одной нижней конечности – 82, из них прооперированы оба ствола (БПВ и МПВ) – у 30 пациентов. Двухсторонняя эндовенозная радиочастотная облитерация вен проведена в 35, 3% случаев (у 48 больных). Следует отметить, что в пяти случаях имело место удвоение ствола БПВ на бедре, которое при выявленной клапанной недостаточности также подвергалось термической облитерации.

Средний возраст пациентов в общей когорте составил 37 [25, 48] лет, при этом при относительно одинаковой медиане во всех группах (37,5-36,0-37,0 соответственно) статистически значимое межгрупповое различие было установлено между I и II группами ($p < 0,01$). В то же время во всех группах зафиксировано крайне неоднородное распределение значений возрастов (коэффициент вариации в I группе 41,58%, во II группе 38,45%, в III группе – 45,44%). Соотношение женщин и мужчин в первой группе было 42:8, во второй – 47:7, в третьей – 73:15. При распределении по клиническому классу статистических различий не установлено (табл. 2). По данным ультразвукового исследования вен диаметр большой подкожной вены (БПВ) максимально составил 25 мм, наименьший – 2,6 мм, малой подкожной вены соответственно – 10 мм и 1,8 мм.

Таблица 2

Характеристика пациентов по группам

Характеристика	Общее (n = 191)	Группа I (n = 50)	Группа II (n = 54)	Группа III (n = 88)
Возраст, годы	37 [25, 48]	37,5 [26; 48]	36,0 [25; 45]*	37,0 [25; 48,5]
Женщины/мужчины, абс. ч. (%)		42 (84) / 8 (16)	47 (87) / 7 (13)	73 (83) / 15 (17)
Клиническая форма заболевания:				
С2		39	36	58
С3		7	9	17
С4		3	5	9
С5		1	2	4

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении с 1 группой, непарный двухвыборочный U-критерий Манна-Уитни.

При анализе боли по ВОШ 50% пациентов во II группе отметили полное отсутствие болевых ощущений при выполнении паравазальной анестезии, в III группе – 54,5% (табл. 3). Очень сильная боль (8 баллов) выявлена у 4 пациентов из I группы, анестезия у них осуществлялась введением смеси Кляйна, составили 8%; нестерпимую боль (10 баллов) отметили также из этой группы два пациента (4%).

По ВАШ среднее значение боли в первой группе составило $3,02 \pm 1,07$, во второй – $1,13 \pm 0,23$, в тре-

твей – $0,93 \pm 0,27$ ($p = 0,05$). Болевой синдром более выражен в I группе, статистически значимое различие установлено между I и II группами ($p < 0,05$), также между II и III группами ($p < 0,001$). В первой группе 12 пациентов (24%) отмечали уровень боли в интервале от 3,1 до 4 см и такая же часть пациентов – в интервале от 5,1 до 6 см. Подавляющее большинство пациентов во второй группе (42 – 77,8%) и в третьей группе (37 – 42%) отмечали уровень боли в интервале от 1,1 до 2 см (рис. 2). Интерквартильный размах по ВАШ в первой группе составил 4, во второй – 1, в третьей – 1.

Таблица 3

Распределение пациентов по характеру болевых ощущений по ВОШОБ

Группа	Оценка боли по вербальной описательной шкале, баллы/абс.ч. (%)					
	0 – нет боли	2 – слабая боль	4 – умеренная боль	6 – сильная боль	8 – очень сильная боль	10 – нестерпимая боль
I (n = 50)	12 (24%)	16 (32%)	13 (26%)	3 (6%)	4 (8%)	2 (4%)
II (n = 54)	27 (50%)*	20 (37%)	6 (11,1%)	1 (1,9%)	–	–
III (n = 88)	48 (54,5%)**	28 (31,8%)	10 (11,4%)	2 (2,3%)	–	–

Примечание: * – $p < 0,01$; в сравнении с аналогичным параметром 1 группы, двусторонний точный критерий Фишера; ** – $p < 0,001$; в сравнении с аналогичным параметром 1 группы, двусторонний точный критерий Фишера.

Таблица 4

Показатели болевых ощущений в группах

Показатель	Группа I (n = 50)	Группа II (n = 54)	Группа III (n = 88)
Отсутствие боли, (%)	12 (24%)	4 (7,4%)*	32 (36,4%)**
Выраженные болевые ощущения (5 и более), абс. (%)	12 (24%)	0	0

Примечание: * – $p < 0,05$, в сравнении с 1 группой, двусторонний точный критерий Фишера; ** – $p < 0,001$, в сравнении с 2 группой, двусторонний точный критерий Фишера;

В I группе двенадцать пациентов (24%) сообщили о полном отсутствии болевых ощущений при выполнении анестезии, во второй – 4 пациента (7,4%), в третьей – 32 пациента (36,4%). Болевые ощущения (более 5 см по ВАШ) отмечены только в первой группе у 12 пациентов (24%) (рис. 2).

Обсуждение. Наличие боли, болевых ощущений у пациента во время выполнения тумесцентного паравазального обезболивания при эндовенозной радиочастотной облитерации вен зависит от нескольких факторов. Наиболее важным, на наш взгляд, является – это составляющие компоненты используемого раствора, которые в целом определяют его pH. Известно, что гидрокарбонатная система – основной буфер крови и межклеточной жидкости; pH венозной составляет в норме 7,34-7,43, капиллярной – 7,35-7,45. При при-

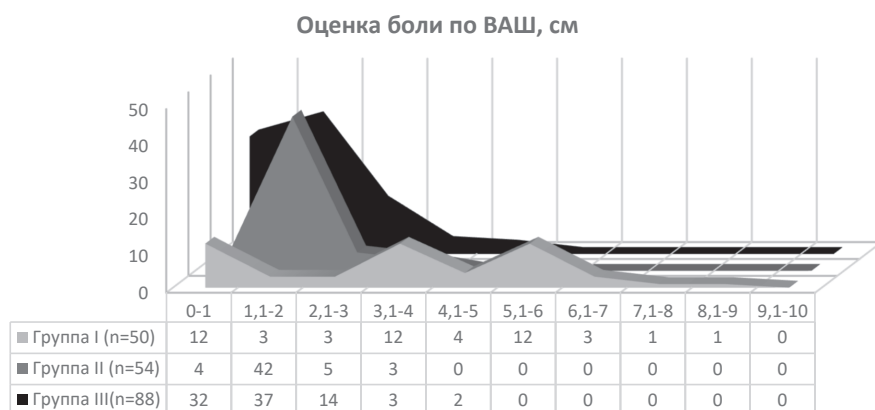


Рис. 2. Распределение пациентов по характеру болевых ощущений по ВАШ

менении раствора для анестезии, в частности, смеси Кляйна, рН которого опытным путём в нашей работе составила 6,6, значительно ниже рН крови ($< 7,34$). Вследствие этого в тканях возникает форма нарушения кислотно-щелочного равновесия (КЩР), характеризующаяся увеличением в организме кислот. В данном случае пациенты чувствуют себя крайне некомфортно, испытывают болевые ощущения различной интенсивности во время введения анестетика. У пациентов II и III групп использовался раствор с рН, приближённой к рН крови, и пациенты в большинстве случаев отмечали полное отсутствие болевого фактора или боль слабой степени выраженности. Нестерпимой и сильной боли в данных группах не выявлено.

Другой фактор, который следует учитывать при планировании оперативного вмешательства под местной анестезией, это индивидуальный порог болевой чувствительности пациента. Низкий болевой порог объясняется неоднозначно: наследственным фактором, особым строением кожи и расположением нервных окончаний, на уровне головного мозга – большим содержанием серого вещества. Люди, имеющие низкий болевой порог, более интенсивно ощущают малейшие воздействия, как уколы, порезы и др. В настоящее время существуют следующие способы определения степени болевой чувствительности: с помощью специального аппарата – алгезиметра, метод количественной оценки болевых порогов индивидуально. Техническая проблема измерения болевых ощущений, уровня боли в клинической практике весьма актуальна, поскольку болевые пороги используются для экспертной оценки болевых синдромов различного происхождения и эффективности обезболивающих препаратов, а также могут быть использованы для оценки течения депрессивных расстройств и риска развития привыкания от психоактивных веществ.

В последующей работе мы планируем использовать количественный метод оценки индивидуальных болевых порогов и, определив его, оценить уровень боли во время проведения паравазального тумесцентного обезболивания при эндовенозной посегментной радиочастотной облитерации вен.

Ограничения. Нашему исследованию свойственен ряд ограничений, которые необходимо учитывать при оценке полученных данных. Это разный процент лидокаина для приготовления раствора, и другое ограничение исследования – это то, что характер болевых ощущений по ВАШ оценивали ни после введения анестетика, а непосредственно после операции, поэтому сама операция могла отразиться в какой-то мере на оценке боли.

Заключение. Ни один из исследуемых растворов, включая классический раствор для тумесцентной анестезии – смесь Кляйна, не удаляют полностью болевые ощущения во время проведения тумесцентной паравазальной анестезии. Применение раствора с рН 7,3-7,4 является менее болезненным при введении и существенно снижает болевые ощущения при проведении паравазальной анестезии. У пациентов второй и третьей групп использовался раствор с кислотно-щелочной средой, приближённой к рН крови, и пациенты в большинстве случаев отмечали полное отсутствие болевого фактора или боль слабой степени выраженности. Так, во второй группе, где использовался для тумесцентного паравазального обезболивания раствор, рН которого составил 7,3, 50% пациентов (27 – 50%) отметили полное отсутствие боли при проведении местной анестезии, в третьей группе, где использовался раствор с рН 7,4 – 48 пациентов (54,5%). Нестерпимой и сильной боли в данных группах не выявлено. Очень сильную боль (8 баллов) отметили 4 пациента (8%) из первой группы, которым для местной тумесцентной анестезии была использована смесь Кляйна, рН данного раствора опытным путём в нашей работе равен 6,6. Нестерпимую боль, равную 10 баллов, отметили также два пациента (4%) из этой группы.

Конфликта интересов нет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Al Shahwan M. A. Prospective comparison between buffered 1% lidocaine–epinephrine and skin cooling in reducing the pain of local anesthetic infiltration // *Dermatologic surgery*. 2012. Т. 38. № 10. P. 1654-1659.
2. Bancroft J. W., Benenati J. F., Becker G. J., Katzen B. T. Neutralized lidocaine: use in pain reduction in local anesthesia // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1992. Т. 3. № 1. P. 107-109.
3. Brar R., Nordon I. M., Hinchliffe R. J., Loftus I. M. Surgical management of varicose veins: meta-analysis // *Vascular*. 2010. Т. 18. № 4. P. 205-220.
4. Burns C. A., Ferris G., Feng C., Cooper J. Z. et al. Decreasing the pain of local anesthesia: a prospective, double-blind comparison of buffered, premixed 1% lidocaine with epinephrine versus 1% lidocaine freshly mixed with epinephrine // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006. Т. 54. № 1. P. 128-131.

5. Carradice D., Mekako A.I., Mazari F. A. Samuel N. et al. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins // *British journal of surgery*. 2011. Т. 98. № 4. P. 501-510.
6. Carradice D., Mekako A. I., Samuel N., Mazari F. A. et al. Clinical and technical outcomes from a randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins // *British journal of surgery*. 2011. Т. 98. № 8. P. 1117-1123.
7. Christenson J. T., Gueddi S., Gemayel G., Bounameaux H. Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up // *Journal of vascular surgery*. 2010. Т. 52. № 5. P. 1234-1241.
8. Christoph, R. A., Buchanan, L., Begalla, K. Pain reduction in local anesthetic administration through pH buffering // *Annals of emergency medicine*. 1988. Т. 17. № 2. P. 117-120.
9. Gaston-Johansson F., Albert, M., Fagan, E. Zimmerman L. Similarities in pain descriptions of four different ethnic-culture groups // *Journal of Pain and Symptom Management*. 1990. Т. 5. № 2. С. 94-100.
10. Krasznai A. G., Sigterman T. A., Willems, C. E., Dekkers, P. et al. Prospective study of a single treatment strategy for local tumescent anesthesia in Muller phlebectomy // *Annals of Vascular Surgery*. 2015. Т. 29. № 3. P. 586-593.
11. Moro L., Serino F. M., Abbruzzese G., Ricci S. et al. Dilution of a mepivacaine-adrenaline solution in isotonic sodium bicarbonate for reducing subcutaneous infiltration pain in ambulatory phlebectomy procedures: a randomized, double-blind, controlled trial // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014. Т. 71. № 5. P. 960-963.
12. Samuel N., Carradice D., Wallace T., Mekako A. et al. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus conventional surgery for small saphenous varicose veins // *Annals of surgery*. 2013. Т. 257. № 3. P. 419-426.
13. Subramonia S., Lees T. Randomized clinical trial of radiofrequency ablation or conventional high ligation and stripping for great saphenous varicose veins // *British journal of surgery*. 2010. Т. 97. № 3. P. 328-336.
14. Zaiac M., Aguilera S. B., Zaulyanov-Scanlan L., Caperton C. et al. Virtually painless local anesthesia: diluted lidocaine proves to be superior to buffered lidocaine for subcutaneous infiltration // *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2012. Т. 11. № 10. P. 39-42.
15. Букина О. В., Баранов А. В. Снижение выраженности болевого синдрома при проведении тумесцентной анестезии: двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование // *Флебология*. 2017. Т. 11. № 1. С. 4-9.
16. Комарова Л. Н. Острый варикотромбофлебит у железнодорожников станции Тюмень // *Материалы XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России*. Новосибирск. Флебология. 2016. Т. 10. № 2. С. 59.
17. Комарова Л. Н., Ряхин Р. Н., Алиев Ф. Ш., Соколова В. В. и др. Результаты лечения больных варикозной болезнью нижних конечностей за 10 лет // *Архивъ внутренней медицины*. 2018. Т. 8. № 3 С. 41.
18. Савельев В. С., Кириенко, А. И., Золотухин, И. А., Селиверстов Е. И. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей // *Флебология*. 2012. Т. 6. № 1. С. 4-9.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: lnkomarova@mail.ru

Комарова Лидия Николаевна, к. м. н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; врач-хирург, флеболог ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-65-67

Кузнецова Т. Б., Пономарева М. Н., Кузнецова Н. Е., Вешкурцева И. М.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЭКССУДАТИВНОГО СРЕДНЕГО ОТИТА У ДЕТЕЙ

Цели исследования. Определить распространённость экссудативного среднего отита (ЭСО) у детей по данным детского оториноларингологического отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 20 000 историй болезни детей, госпитализированных в детское оториноларингологическое отделение за 12 лет.

Результаты и обсуждения. В статье проведен клиничко-статистический анализ эпидемиологии экссудативного среднего отита у детей. Количество детей с отитами составило 33% (6509/20000), из них ЭСО занимает третью часть патологии уха 33,02% (2149/6509), что составило 11% от всех пролеченных заболеваний у детей (2149/20 000), чаще болеют мальчики, младшая и дошкольная возрастные категории детей составляют основную группу риска (84,83%) по развитию ЭСО.

Выводы. Практически равномерное количественное распределение ЭСО по сезонам свидетельствует об актуальности проблемы круглый год.

Ключевые слова: экссудативный средний отит, распространенность, лор-патология.

Введение. Экссудативный средний отит (ЭСО) – это негнойное заболевание среднего уха, одна из самых распространенных и бессимптомных форм течения отита в детском дошкольном возрасте, сопровождающееся скоплением экссудата в среднем ухе, вызывающее кондуктивную и смешанную тугоухость. Около 90% детей переносят хотя бы один эпизод ЭСО до школы [1]. Более 1/3 всех случаев тугоухости и глухоты связаны с нарушением функции слуховой трубы (СТ) [2, 6]. По мнению многих авторов, наиболее распространенной причиной является ее обтурация, что может быть обусловлено воспалением слуховой трубы, вторичным отеком, гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки и глотки [9]. По данным зарубежных авторов дисфункция СТ обусловлена обструкцией, нарушением проходимости и функции реснитчатого эпителия, выстилающего ее. Обструкция СТ может быть вызвана внешними факторами и внутренними факторами: аденоидная гипертрофия, отек слизистой оболочки в задней части носоглотки, вызывающий вторичную перитубальную непроходимость носоглоточного отверстия слуховой трубы. Внутренние факторы: инфекция или аллергия. Обструкцию СТ можно разделить на две формы: механическую и функциональную. Механическая форма вызвана внешними и внутренними факторами. Функциональная форма может приводить к увеличению положительного давления в носоглотке, вызывать аспирацию назофарингеального секрета с аллергенными частицами в барабанную полость. В этой форме аллергия играет преобладающую роль в развитии экссудативного среднего отита [12]. По мнению других авторов роль аллергического фактора в формировании ЭСО неоднозначна. В литературе имеются разноречивые данные о распространенности ЭСО при аллергическом рините (АР) у детей [10, 11]. При проведении клинического обследования детей с АР экссудативный средний

отит был выявлен у 17,9% детей [2]. На современном этапе большую роль в своевременной диагностике дисфункции СТ занимает трехмерная компьютерная томография, которая позволяет выявить сопутствующую патологию носа, околоносовых пазух и носоглотки у 96,3% пациентов [4, 5]. Наиболее высокие показатели встречаемости ЭСО регистрировались у детей в возрасте 3-6 лет (67,5%), наименьшее количество больных с ЭСО было зарегистрировано в летний период (21%), гипертрофия глоточной миндалины 2-3 степени наблюдалась у абсолютного большинства (90,7%) детей с ЭСО [8]. В статье проведен клиничко-статистический анализ эпидемиологии экссудативного среднего отита у детей по данным областного детского лор-отделения.

Цель. Определить распространённость экссудативного среднего отита у детей по данным детского оториноларингологического отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени за 12 лет.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ статистического материала 20 000 историй болезни детей, госпитализированных в детское оториноларингологическое отделение ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени в период с 1 января 2007 года по 31 ноября 2018. Все дети поступали в плановом и экстренном порядке с острым и хроническим экссудативным средним отитом для проведения оперативного лечения и курса консервативной терапии в послеоперационном периоде. Всем детям выполнен рутинный осмотр лор-органов, отомикроскопия под диагностическим микроскопом «LEICA-14», эндоскопический осмотр носоглотки, аудиометрия, тимпанометрия на аппарате аудиометр-тимпанометр «Interacoustics» AA222, клиническое и лабораторное обследование, КТ височных костей и ОНП по показаниям. Детям с острым ЭСО, поступившим в экстренном порядке под местной или общей анестезией под контролем бинокулярной лупы

Kuznetsova T. B., Ponomareva M. N., Kuznetsova N. E., Veshkurtseva I. M.

Tyumen State Medical University, Tyumen

Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen

EPIDEMIOLOGY OF OTITIS MEDIA WITH EFFUSION IN CHILDREN

Objectives. To determine the prevalence of exudative otitis media (OME) in children according to data from the pediatric otolaryngology department of state budgetary health care institution "Regional Clinical Hospital № 2". Tyumen city.

Materials and methods. A retrospective analysis of 20,000 medical records of children hospitalized in the pediatric otorhinolaryngology service for 12 years was conducted.

Results and Discussion. The article presents a clinical and statistical analysis of the epidemiology of exudative otitis media in children. The number of children with otitis media was 33% (6509/20000), of which OME occupies a third of the ear pathology 33.02% (2149/6509), which represents 11% of all diseases treated in children (2149/20000), the children with the most prevalence of the disease are the youngest categories of children and those of preschool age constitute the main risk group (84.83%) for the development of OME.

Conclusions. The practical equivalence of the quantitative distribution of the SSE by seasons of the year bears witness to the current problem that occurs throughout the year.

Keywords: exudative otitis media, prevalence, otolaryngologic pathology.

«Heine» выполнялся парацентез. Детям с хроническим ЭСО после предоперационной подготовки [3] выполнялась радиоволновая тимпаностомия, установка шунтов с транстимпанальным введением раствора рифамицина 2,6% по 3 капли – 3 раза в день в течение 7 дней [7]. Все дети выписывались под наблюдение в амбулаторных условиях лор-врача, педиатра, сурдолога с контролем аудио-тимпанограммы через 3-6-12 месяцев.

Результаты и обсуждение. За период исследования на базе детского лор-отделения было пролечено 20 000 детей с различной лор-патологией. Из них общее количество детей с отитами составило 6509 (33%) человек (рис. 1).

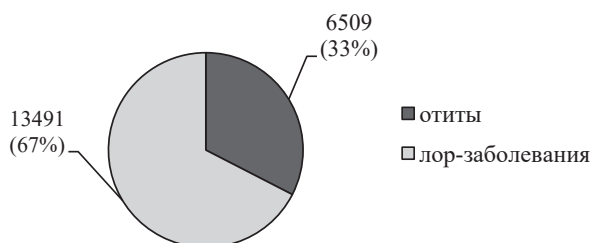


Рис. 1. Распространенность отитов среди лор-заболеваний

Общее количество детей с ЭСО диагностировано у 2149 человек (33,02%), что составило 1/3 всей патологии уха (6509). Данные результаты представлены на рисунке 2.

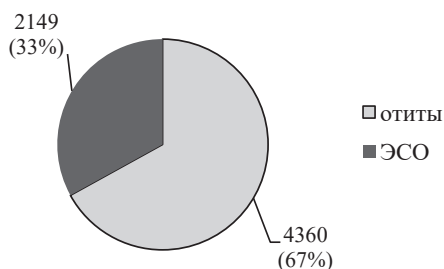


Рис. 2. Распространенность ЭСО среди отитов

Доля детей с ЭСО составила 10,75% (2149/20 000), что свидетельствует о высокой степени распространенности (рис. 3). Внутри нозологии ЭСО распределение по гендерному типу: мальчиков зарегистрировано 1354 (63,0%) человек, девочек – 795 (37,0%). При анализе распространенности по сезонам мы видим тенденцию к увеличению заболеваемости летом и осенью и незначительное снижение – зимой и весной: зимой зарегистрировано у 537 (24,99%) человек, весной у 507 (23,59%), летом – 546 (25,41%), осень – 559 (26,01%), что свидетельствует об актуальности проблемы круглый год.

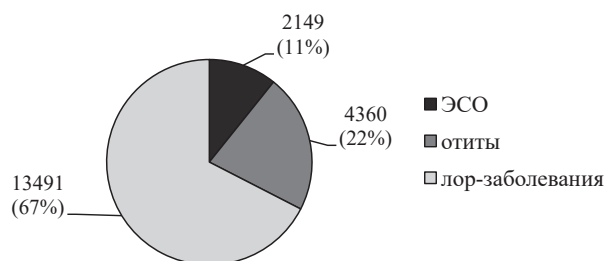


Рис. 3. Распространенность ЭСО среди всех лор-заболеваний

Оценивая динамику численности ЭСО по годам, можно говорить о высокой его распространенности с тенденцией к увеличению количества госпитализированных случаев. Данный вид патологии уха находится в относительно стабильных пределах на фоне роста количества других форм отитов у детей, находящихся на лечении в условиях детского оториноларингологического отделения. Распространенность ЭСО среди других форм отитов по годам представлена на рисунке 4.

Распределение детей с ЭСО по возрастным группам происходило следующим образом: у детей в возрасте от 3 до 4 лет заболевание обнаружено у 1133 человек (52,72%), в 5-7 лет – у 690 человек (32,11%); в 8-12 лет – у 249 человек (11,59%) и старше 12 лет – у 77 человек (3,58%). Таким образом, наибольшую распространенность ЭСО мы констатируем в младшей

(52,72%) и дошкольной группе (32,11%), которые составили большую часть (84,83%) всех обследованных детей. Данные возрастные категории детей (младшая и дошкольная) составляют группу риска по развитию ЭСО. Прежде всего это связано с анатомо-физиологическими особенностями у детей раннего возраста: слуховая труба широкая, прямая и достаточно короткая, легко открывается, а иногда и постоянно зияет, что ведет к проникновению находящейся в носоглотке инфекции в полость среднего уха. Кроме того, причиной развития данного заболевания дополнительно может служить посещение детских дошкольных учреждений, увеличение контакта с инфекцией и аллергией. В связи с вышеперечисленными фактами, данная категория пациентов составляет группу часто болеющих детей. Требуется постоянного наблюдения в связи с риском развития стойких форм тугоухости, нарушения речевого развития и дальнейшей социальной дезадаптации.

Выводы:

1. Распространенность экссудативного среднего отита у детей, требующего нахождения ребенка в условиях специализированного круглосуточного стационара, за последнее десятилетие достаточно высока, не имеет тенденции к снижению и составляет 33% от всей патологии уха.
2. Заболеваемость отмечается преимущественно у мальчиков в младшем и дошкольном возрасте.
3. Практически равномерное количественное распределение ЭСО по сезонам свидетельствует об актуальности проблемы круглый год.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомильский М. Р. Детская оториноларингология в России-реалии, проблемы и перспективы // Вестн. оториноларингологии. 2006. № 1. С.4-7.
2. Гущин И. С., Ильина Н. И., Польнер С. А. Аллергический ринит: Пособие для врачей. ГНЦ – Институт иммунологии, РААКИ. М., 2002. С. 68.
3. Извин А. И., Кузнецова Н. Е. Предоперационная подготовка детей с экссудативным средним отитом // Медицинская наука и образование Урала 2011. № 4. С. 135-136.
4. Красножен В. Н., Андреева И. Г., Токарев П. В. Лечение экссудативного среднего отита у детей // Рос.оториноларингология. 2018. Т. 96. № 5. С. 117.
5. Красножен В. Н., Литовец Т. С. Значение комплексной диагностики у пациентов с дисфункцией слуховой трубы // Рос.ринология. 2013. Т. 21. № 2. С. 22.

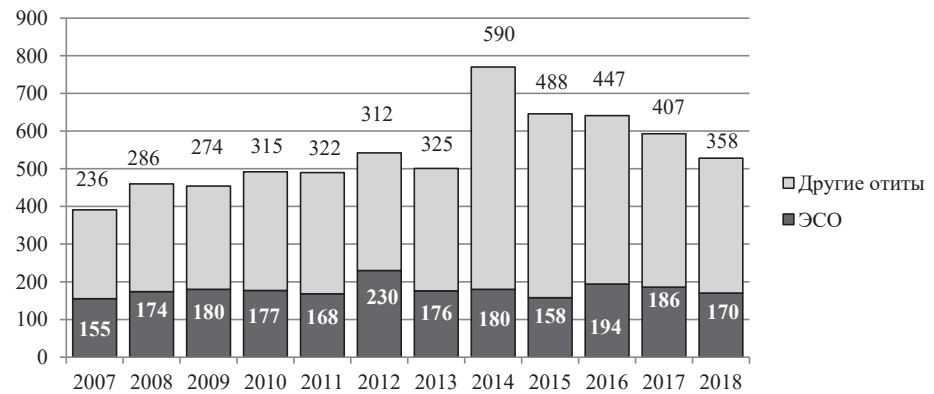


Рис. 4. Динамика распространенности ЭСО по годам

6. Кузнецова Н. Е. Радиоволновая тимпаностомия и эндоскопическая аденотомия при экссудативном среднем отите у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 23 с.
7. Кузнецова Н. Е., Кузнецова Т. Б. Острые средние отиты и мастоидиты. Учебное пособие. Тюмень, 2019. 16 с.
8. Рощектаева Ю. А. Распространенность, особенности течения и эффективность хирургического лечения экссудативного среднего отита у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2015, 26 с.
9. Савенко И. В., Бобошко М. Ю., Лопотко А. И., Цвылева И. Д. Экссудативный средний отит. СПб., 2010. С. 6.
10. Шамова А. Г., Гомзина Е. Г. Распространенность сочетанных форм аллергического ринита у детей старшего школьного возраста // Мат-лы четвертого Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». Москва: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. С. 31.
11. Malo J. L. Occupational rhinitis and asthma due to metal salts // Allergy. 2005. Vol. 60. P. 138-139.
12. Pelikan Z. Role of nasal allergy in chronic secretory otitis media // Curr Allergy Asthma Rep. 2009. Vol. 9 (2). P.107-113. doi:10.1007/s11882-009-0016-3.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: kne61@mail.ru.

Кузнецова Татьяна Борисовна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Пономарева Мария Николаевна, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Кузнецова Надежда Ефимовна, к. м. н., доцент кафедры ортопедической и хирургической стоматологии с курсом лор-болезней ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; заведующая детским лор-отделением ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», г. Тюмень.

Вешкурцева Изабелла Михайловна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; клинический фармаколог детского стационара ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-68-72

Орлова Е. С., Брагин А. В., Орлова И. С.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ДЕНТОФОБИЯ – КАК ОДИН ИЗ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИХСЯ ФЕНОМЕНОВ СОВРЕМЕННОЙ СТОМАТОЛОГИИ

Цель. Изучить особенности детерминирования различных уровней стоматологической тревожности у лиц молодого возраста, проживающих в г. Тюмень.

Материалы и методы. В настоящем исследовании приняли участие 56 мужчин и 205 женщин. Возраст пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, варьировал и в среднем составил $23,7 \pm 7,69$ лет. Использовали поисковый метод, анкетирование, инструментальные, клинические и статистические методики.

Результаты. Анализ результатов первичной диагностики по Кораху показал, что более половины (58,2%) лиц молодого возраста г. Тюмень при обращении к стоматологу испытывают психический и физический дискомфорт различной степени выраженности, в целом оцениваемое как условно-негативное или негативное отношение к стоматологии.

Заключение. Впервые проведено исследование причин стоматологической тревожности среди населения молодого возраста г. Тюмень и доминант негативного поведения на стоматологическом приеме, выявлена высокая распространенность различных форм дентофобии с преобладанием в структуре легкой степени выраженности, особенности в зависимости от субъективно определяемых этиологических факторов.

Ключевые слова: пациент, врач, стоматологический прием, дентофобия.

Актуальность. Особое место в научных изысканиях на стыке смежных и неотделимых друг от друга дисциплин – медицины, психологии и психотерапии, зачастую слабо отделимой в реалиях здравоохранения от психиатрии занимает дентофобия (син. «одонтофобия», «стоматофобия»). Подавляющий и иррациональный страх перед стоматологическим приемом, связанный с неконтролируемым чувством интенсивной тревоги, был определен мировым научным сообществом как «dento phobia» и встречается в подавляющем большинстве исследований в такой формулировке. Представления о дентофобии в настоящее время включают в себя различный подход к терминологическому аппарату и интерпретации содержания этого феномена в зависимости от континуума выраженности [1, 11].

Стоматофобия не только приводит к новым психологическим проблемам, но имеет тенденцию к отягощению уже имеющихся. Доказана коморбидность и негативное детерминирование в отношении генерализованной тревожности, психологических расстройств и ряда других проблем со здоровьем. Анализ проблем дентофобии и ее последствий среди популяции позволил ученым с позиций доказательной медицины установить тот факт, что ее наличие в значительной степени снижает частоту обращаемости за стоматологической помощью [2, 7]. Чаще всего в профессиональном сообществе обсуждается тема страха на детском приеме, однако, посещение врача-стоматолога является стрессогенным фактором не только для детей, но и для взрослых пациентов.

По данным разных авторов более 80% лиц взрослого возраста в промышленно развитых странах испытывают дискомфорт перед лечением зубов. Около 20% отме-

чают сильный страх при воспоминании о стоматологе (что сказывается негативно на регулярности санации полости рта), а 5% людей избегают лечения зубов полностью. В целом, эпидемиологические данные по распространенности дентофобии колеблются в широких пределах в зависимости от исследуемой популяции, применяемых методов и используемых предельных показателей [1, 12].

Анализ исследований по значимым аспектам содержания феномена дентофобии позволил выявить ряд противоречий между потребностями врачей-стоматологов в простом использовании методов немедикаментозного контроля дентофобии и ограниченностью автоматизированных психологических техник, обеспечивающих редукцию страха непосредственно на стоматологическом приеме с относительно короткими временными и невысокими финансовыми тратами [4, 8, 10].

Цель исследования. Изучить особенности детерминирования различных уровней стоматологической тревожности у лиц молодого возраста, проживающих в г. Тюмень.

Материалы и методы исследования. Были подобраны адекватно решению поставленных задач и включали: общенаучный поисковый метод, анкетирование, инструментальные и клинические методики. В настоящем исследовании приняли участие 56 мужчин и 205 женщин. Возраст пациентов, обратившихся за стоматологической помощью, варьировал от 20 до 45 лет и в среднем составил $23,7 \pm 7,69$ лет. Для репрезентативности и актуальности полученных результатов для региона отобраны условно здоровые респонденты, имеющие возрастные и половые отличия – основные

Orlova E. S., Bragin A. V., Orlova I. S.

Tyumen State Medical University, Tyumen

THE CRIPPLING DENTAL PHOBIA AS ONE OF THE PHENOMENA OF MODERN DENTISTRY

Aim. To study the features of determining different levels of dental anxiety in young people living in Tyumen.

Materials and methods. This study involved 56 men and 205 women. The age of patients who sought dental care varied and averaged 23.7 ± 7.69 years. We used a search method, questionnaires, instrumental, clinical and statistical methods.

Results. Analysis of the results of primary diagnostics for Korah showed that more than half (58.2%) of young people in Tyumen experience mental and physical discomfort of varying degrees of severity when contacting a dentist, which is generally assessed as a conditionally negative or negative attitude to dentistry.

Conclusion. For the first time, a study of the causes of dental anxiety among the young population of Tyumen and the dominant negative behavior at a dental appointment was conducted. A high prevalence of various forms of dentophobia with a predominance in the structure of mild severity, especially depending on subjectively determined etiological factors, was revealed.

Keywords: patient, doctor, dental appointment, a crippling dental phobia.

и платежеспособные потребители стоматологических услуг (лица молодого возраста разного пола от 20 до 45 лет).

Отсутствие стоматологического лечения на момент исследования подчеркивает отсутствие острой процедурной тревоги, что обосновывает целесообразность такого включения для более взвешенного респондентного решения. Данные осмотра пациента, дополнительных методов исследования регистрировались в учетно-отчетном документе врача-стоматолога «Медицинская карта стоматологического больного» (форма 043/У) (МЗ РФ № 50 от 25.01.88 г.), а также в апробированной нами компьютерной программе (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011616387 от 17.08.2011 года «Дифференциальная диагностика стоматологических заболеваний») [3, 6]. Использованы методы описательной статистики с вычислением среднего (M), его стандартного отклонения (SD), медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1; Q3). Уровень статистической значимости различий для сравниваемых показателей определялись при помощи t-критерия Стьюдента (для параметрических параметров). Для оценки корреляционной взаимосвязи признаков применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs).

Результаты и обсуждение. Появление в конце прошлого века как ответ на научно-технический прогресс высококачественных эффективных профилактических и лечебно-диагностических комплексов медицинских услуг, отнюдь не застраховало человека от «сковывающего», «глубокого» и «раздирающего» беспокойства при мысли о стоматологическом лечении. Не вникая в истоки страха, обсудим его внешние выражения у пациентов стоматологических клиник. Приведем несколько примеров из собственной клинической практики.

Так, пациент Николай, 67 лет (из анамнеза не был у стоматолога 32 года): «Умирать пора... какие пломбы... нечего тут лечить... удалите все к чертям собачим, да и проблем не будет. Все равно умирать... боюсь

я Вас, зубников как в армии зуб удалил, так и напугался, а всю жизнь ...». Очень часто аналогичную картину в отношении к стоматологу и специализированному лечению мы можем наблюдать в постах в социальных группах и на форумах в интернете.

В открытой группе «В контакте», которая называется «Я ненавижу стоматологов ...» Олеся, 40 лет пишет: «Появился кариес на зубах моих... чувствую, что еще чуть-чуть, и будут уже дырки километровые. Сегодня заболел зуб... Я до жути боюсь идти к стоматологу... Последний раз была у него лет 15 назад, было жутко больно и неприятно, повредили капилляр и теперь у меня «кровенной зуб», и даже он начал чуть крошиться, но не болит. Как себя настроить на поход к стоматологу??? Боюсь очень».

Чувство тревоги вызывает у многих людей головокружение, тошноту, дрожь в теле, повышенное потоотделение, затруднения дыхания и тахикардию. Это нормальная физиологическая реакция организма на возникающий стресс, который пациент воспринимает как опасность. Однако у некоторых пациентов подобное состояние доминирует постоянно. При повышенной тревожности у человека проявляются соматические реакции – нарушаются функции дыхания, ССС, возникают проблемы в ЖКТ и мочеполовой системе и др.

Участвующие в исследовании 261 пациент, соответствующие критериям включения на первом этапе, по данным анкетирования по Кораху (DAS) [9], были разделены на три основные группы (тревожные пациенты, имеющие отрицательное отношение к стоматологическим процедурам и стоматологу (обозначены условно соответственно выраженности фобии – 1, 2, 3 степень) и группу сравнения (имеющие положительное отношение к стоматологии (0 степень дентофобии). Интерпретация результатов проводится в соответствии ответу «А» соответствует 1 балл; ответу «Б» – 2 балла; ответу «В» – 3 балла; ответу «Г» – 4 балла; ответу «Д» – 5 баллов. Сумма ответов на все вопросы может изменяться в пределах от 4 до 20 баллов. Выраженная дентофобия у пациентов принимается при наличии

17 баллов и выше. Ранжирование в исследовании по группам проведено в соответствии шкалой для определения стоматологической тревожности по Кораху (DAS) (табл. 1).

Таблица 1

Шкала стоматологической тревожности Кораха (DAS)

1. Какие чувства Вы испытываете в день посещения стоматолога?	А. Ожидая визита к стоматологу с нетерпением. Б. Не испытываю никаких особых переживаний. В. Испытываю некоторое беспокойство. Г. Опасаюсь болезненных ощущений. Д. Seriously испуган возможными действиями врача.
2. Какие чувства Вы испытываете, ожидая своей очереди в коридоре у кабинета стоматолога?	А. Расслабление. Б. Беспокойство. В. Напряжение. Г. Значительное напряжение. Д. Страх, повышенную потливость, чувство тошноты.
3. Какие чувства Вы испытываете сидя в кресле стоматолога и наблюдая, как врач готовит к работе бормашину?	А. Расслабление. Б. Беспокойство. В. Напряжение. Г. Значительное напряжение. Д. Страх, повышенную потливость, чувство тошноты.
4. Какие чувства Вы испытываете сидя в кресле стоматолога и наблюдая, как врач готовит инструменты?	А. Расслабление. Б. Беспокойство. В. Напряжение. Г. Значительное напряжение. Д. Страх, повышенную потливость, чувство тошноты.

Была проанализирована частота встречаемости стоматологической тревожности у лиц молодого возраста г. Тюмень и получены следующие результаты (табл. 2). При анализе данных опроса по разработанной нами анкете (табл. 3), представляющей расширенный перечень значимых причин дентофобии, выявлены определенные доминанты для значимых этиологических факторов. Полученные при этом данные представлены в таблице 4.

Распределение пациентов по результатам первичной диагностики стоматофобии (n = 261) (абс./%)

Показатели	Результаты диагностики				p
	положительное (группа сравнения)	отрицательное отношение (основная группа)			
		0 степень	1 степень	2 степень	
Число пациентов, n (%)	109 (41,8)	68 (26,1)	54 (20,7)	30 (11,5)	p* = 0,278
мужчины, n (%)	29 (51,8)	11 (19,6)	8 (14,3)	8 (14,3)	
женщины, n (%)	80 (39)	57 (27,8)	46 (22,4)	22 (10,7)	
Возраст, лет (M ± SD)	19,5 ± 8,53	24,5 ± 4,95	26,09 ± 6,76	28,46 ± 7,21	
Всего, n (%)	109 (41,8%)	152 (58,2%)			

Примечание: * – приведено значение p для χ^2 -критерия Пирсона при сравнении показателей частоты встречаемости признака между женщинами и мужчинами с наличием дентофобии и ее отсутствием в основной группы и группе сравнения; ** – приведено значение p для t-критерия Стьюдента (двустороннего) для несвязанных выборок между респондентами основной группы и группы сравнения.

Таблица 3

Вопросник для пациента с целью выяснения возможных причин боязни врача-стоматолога и стоматологических процедур (ранжируется по 5-ти бальной шкале)

1. Плохое самочувствие в день стоматологического приема
2. Случившаяся накануне стоматологического приема значимая психоэмоциональная ситуация, усталость или напряженность
3. Коммуникативная некомпетентность врача
4. Принуждение, насильственный привод со стороны родственников или близких в отдаленном прошлом к стоматологу
5. Ожидание и боязнь боли
6. Реальная острая боль при воспалениях зуба; боль, испытываемая в процессе лечения зубов; низкий порог болевой чувствительности
6. Вынужденное дополнительное ожидание стоматологических манипуляций
7. Негативный стоматологический опыт или пережитые ранее травмы у стоматолога
8. Негативный опыт общения с врачами других специальностей
9. Боязнь уколов
10. Негативные изображения стоматологов и стоматологического лечения в СМИ, мультфильмах, кино
11. Появление в поле зрения без предупреждения предметов, звуков, запахов, вкусовых ощущений, вызывающих дискомфорт, тревогу или страх
12. Вторжение медперсонала в личное пространство
13. Беспомощность в определенном положении
14. Незнание последующих этапов процедур
15. Отсутствие сигналов о прекращении манипуляций и чувствуемая неловкость при прерывании действий врача.

Таблица 4

Частота выявления этиологических факторов стоматологических страхов на приеме у врача (абс./%), (n = 261)

Причинный фактор в сознании	Абс. (%)
Ожидание и боязнь боли	65 (25,0)
Реальная острая боль при воспалениях зуба; боль, испытываемая в процессе лечения зубов; низкий порог болевой чувствительности	57 (41,2)
Негативный стоматологический опыт или пережитые ранее травмы у стоматолога	54 (20,7)
Отсутствие сигналов о прекращении манипуляций и чувствуемая неловкость при прерывании действий врача	32 (12,3)
Незнание последующих этапов процедур	32 (12,3)
Беспомощность в определенном положении	29 (11,3)

Также была проанализирована частота встречаемости стоматологической тревожности у лиц молодого возраста г. Тюмень и определены доминанты среди форм негативного поведения на стоматологическом приеме и величины этиологических факторов. Оценили структуру частоты встречаемости субъектно-идентифицируемых форм негативного поведения и особенности взгляда на этиологию фобии в зависи-

мости от формы (степени) стоматологической тревожности (табл. 5).

Таблица 5

Формы тревожного поведения, субъектно определяемые респондентами с различной степенью выраженности тревожности и с положительным отношением к стоматологическим манипуляциям (абс./%) (n = 261)

Форма тревожного поведения пациента на приеме у стоматолога	Абс. (%)
С готовностью выслушиваю аргументы, почему не надо беспокоиться	147 (56,5)
Охотно рассказываю, что, как, когда вызвало неприятное состояние	107 (41,2)
Не стесняюсь показаться слабым, беспомощным	97 (35,4)
Рассчитываю на помощь персонала в преодолении беспокойства на приеме	89 (34,2)
Боюсь лечить зубы с детства	61 (23,5)
Настораживаюсь, напрягаюсь перед анестезией	58 (22,3)
Ищу контакт глазами	55 (21,1)
Не воспринимаю доводы, почему не надо беспокоиться	52 (20)
Задаю вопросы: как долго надо терпеть, будет ли больно	47 (18,1)
Поясняю, что конкретно доставило дискомфорт на предыдущем приеме	47 (18,1)
Опасаясь заразиться	45 (17,3)
Негативно реагирую на появление в поле зрения бора, шприца	30 (11,5)
Оцениваю эмоциональное соучастие персонала	26 (10)
Спрашиваю: «А вы можете сделать так, чтобы мне было не больно?»	25 (9,6)
Веду себя отстранено, недоверчиво	24 (9,2)
Не могу объяснить причину своего эмоционального состояния	24 (9,2)
Интересуюсь, почему люди испытывают страх, боязнь у стоматолога	22 (8,4)
Опасаясь, что ассистентка сделает больно (прижмет губу, язык, щеку)	20 (7,7)
Избегаю прикосновений	19 (7,3)
Прошу опустить подробности о предстоящих процедурах	17 (6,6)
Демонстративно показываю, что испытываю такое состояние у стоматолога	14 (5,3)
Рисую «ужасные» перспективы лечения	14 (5,3)
Не воспринимаю доводы, почему не надо беспокоиться	12 (4,6)
По поводу происхождения своего состояния даю неконкретные объяснения	12 (4,6)
Отстраняю корпус тела, отвожу голову, когда говорит врач	8 (3,1)
Высказываю сомнения относительно благоприятных результатов лечения	8 (3,1)
Иногда проявляю в адрес врача агрессию, злость	2 (0,8)
Обвиняю стоматологов в садизме	1 (0,4)
Боязнь лечения зубов у стоматолога «передалась» мне от родителей	1 (0,4)

Анализ результатов первичной диагностики по Кораху показал, что более половины (58,2%) лиц молодого возраста г. Тюмень при обращении к стоматологу испытывают психический и физический дискомфорт различной степени выраженности, в целом оцениваемое как условно-негативное или негативное отношение

к стоматологии. При определении частоты встречаемости отдельных компонентов стоматологического приема (по Кораху), вызывающих наиболее мощную тревожную реакцию выявлен различный континуум интенсивности психофизиологических переживаний, равномерно распределившийся в своем максимуме на каждом из компонентов стоматологического приема. Нами определены негативные маркеры высокой вероятности обнаружения дентофобии – негативное поведение при появлении бора, боязнь инъекций и ожидание болевых ощущений, субъективно испытываемый перманентный стресс.

Максимальное количество пациентов, имеющих негативную окраску среди основной группы, показали лица с первой степенью дентофобии 68 (26,1%), 2-ю степень имели, соответственно 54 (20,7%) лиц и минимальное количество отмечается для 3-й степени 30 (11,5%) человек. Наличие достоверной разницы между мужчинами и женщинами не было отмечено ($p = 0,278$), тогда как значение p для двустороннего критерия Стьюдента для несвязанных выборок между респондентами основной группы и группы сравнения для возрастной характеристики имеет выраженную статистическую тенденцию и показало достоверный результат при $p < 0,001$. Среди причинного фактора большинство анкетированных основной группы указали на острую боль при воспалениях зуба и боль, испытываемая в процессе лечения зубов (41,2%); ожидание и боязнь боли у 25,0% и негативный стоматологический опыт или ранее пережитые тревоги при лечении у стоматолога наблюдались соответственно для 20,7% лиц.

Полученные результаты заставляют задуматься над преобладанием ожидания боли у пациента над его реальными ощущениями и архетипическим значением личности врача-стоматолога и стоматологических манипуляций, тесно связанных с болевыми ожиданиями. Скорее всего, объективно это может быть связано с историей становления стоматологии как науки и относительно недавним решением проблем обезболивания. Реальная боль при этом может выступать как автономный этиологический фактор, но при этом быть тесно вплетенным в ожидание боли за счет ее наличия в анамнезе и оживания воспоминаний в ответ на стимул или триггер.

Усиление роли психогенных факторов для личности становится возможным вследствие синтезирующей функции ярких эмоций, что проявляется в образовании аффективных психических комплексов. Так А. Р. Лурия [5] в своих исследованиях экспериментально показал, что совокупность образов, прямо или косвенно связанных с ситуацией и породивших сильные эмоциональные переживания, формируют симптомокомплекс, актуализация одного из составляющих элементов которого влечет в сознании человека включение других его элементов.

Заключение. Несмотря на то, что анестезия в современных клиниках, как правило, гарантируется, тем не менее, многие пациенты, оказавшись в стоматологиче-

ском кресле, испытывают беспокойство и ждут именно неприятных ощущений, что свидетельствует о легко формируемом негативном стоматологическом опыте. Тревожность можно рассматривать как одновременно феномен тела и психики, рефлексов и мыслительной деятельности человека и его социального окружения. Тревоги порождены как биологией, так и внешней средой, одновременно являясь психологическим и социологическим явлением. В целом, невыраженное волнение у человека может иметь позитивное мотивационное влияние.

Страх перед стоматологическим вмешательством у пациентов может выражаться не только в общем беспокойстве, тревожном настроении и панике, но также приводить к изменению гемодинамических показателей, дыхания и др. Стресс, испытываемый пациентом, негативно влияет и на работу врача, снижая качество оказываемых услуг и вызывая определенный психологический дискомфорт.

При снижении и устранении страха применяют и методы бихевиоральной психотерапии, т.е. устранение волнения и страха с помощью реакций, которые с ним несовместимы. В контексте данной проблемы следует рассмотреть приемы, которые можно порекомендовать пациентам в состоянии волнения. С тревожностью необходимо бороться. К таким средствам влияния на свое собственное волнение можно отнести: переключение внимания, сосредоточиться на важной проблеме, снижение значения данной ситуации, самовнушение, глубокое дыхание с расслаблением, желаемое душевное спокойствие. Когда человек испытывает тревожность в умеренном количестве, это даже полезно, потому что она помогает сохранять определенную осторожность в различных жизненных ситуациях. В то же время, тревожность может превратиться в реальную проблему, когда её проявления становятся необратимыми, их трудно контролировать и они берут верх над рациональным сознанием. Поэтому некоторые психотерапевты настоятельно советуют – примите нервозность и беспокойство как данность и неотъемлемую часть нашей повседневной жизни, и умело пользуйтесь этим приемом на практике.

Резюмируя приведенные данные, можно сказать, что стоматологическая тревожность по данным статистического анализа на выборке настоящего исследования определяется как эмоциональный процесс в виде негативного переживания с континуумом различной интенсивности, сопровождающийся психофизиологическими изменениями, характерными для состояния дистресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойко В. В. Пациент с негативным стоматологическим опытом // Институт стоматологии. 2002. № 1. С. 11-13.
2. Бойко В. В. Энергия эмоций в общении: взгляд на себя и на других. М: ИИД «Филинь», 1996. 472 с.
3. Брагин А. В. и др. Создание автоматизированной компьютерной системы для информационной поддержки врача-стоматолога // Проблемы стоматологии. 2011. № 4. С. 64-67.
4. Доценко Е. Л. Межличностное общение: между обыденным опытом и научной методологией // В сб.: Взаимоотношения исследовательской и практической психологии. М., 2015. С. 465-493.
5. Лурия А. Р. Основы нейропсихологии. М.: ИЦ «Академия», 2003. 384 с.
6. Орлова Е. С., Брагин А. В., Нагаева М. О., Мирошниченко В. В. Структура сопутствующих хронических заболеваний у пациентов стоматологического профиля // Университетская медицина Урала. 2018. Т. 4. № 4 (15). С. 26-27.
7. Орлова Е. С., Орлова И. С. Повышенная тревожность и коррекция дентофобии у пациента при оказании стоматологической помощи // Университетская медицина Урала. 2019. Т. 5. № 4 (19). С. 22-25.
8. Петровская Л. В., Максимовский Ю. М., Зорян Е. В. Результаты сравнительного изучения психофизиологических факторов, влияющих на осознание (оценку) боли при проведении терапевтических стоматологических вмешательств // Стоматология. 2003. № 2. С. 15-20.
9. Терехова Т. Н., Леонович О. М. Методы профилактики стоматофобии и адаптации детей с разными уровнями тревоги к стоматологическим вмешательствам. Минск: УО «БГМУ», 2013. 16 с.
10. Трезубов В. Н. Психоэмоциональное напряжение у больного на приеме у врача-стоматолога // Стоматология. 1986. Т. 65. № 5. С.81-84.
11. Aartman I. H. et al. Psychological characteristics of patients applying for treatment in a dental fear clinic // European Journal of Oral Sciences. 1997. Т. 105. № 5P1. P. 384-388.
12. Lindenberger B. L. et al. Clinical and neurobiological effects of aerobic exercise in dental phobia: A randomized controlled trial // Depression and Anxiety. 2017. Т. 34. № 11. P. 1040-1048.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: serorlov2014@yandex.ru

Орлова Екатерина Сергеевна, к. м. н., доцент кафедры терапевтической и детской стоматологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Брагин Александр Витальевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой ортопедической и хирургической стоматологии с курсом лор-болезней ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Орлова Ирина Сергеевна, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-73-75

Пакетов С. А., Осколков С. А., Жмуров В. А., Жмуров Д. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПО ДАННЫМ ЭХОКГ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА

Цель. Изучить состояние центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ у больных ХБП на фоне хронического пиелонефрита (ХрПН) обусловленного нефролитиазом и дисметаболической нефропатией в фазе неполной ремиссии и сочетающейся с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Проведено исследование с участием 81 больного с ХБП на фоне хронического пиелонефрита, ассоциированного с наличием нефролитиаза и ДН в фазе неполной клинико-лабораторной ремиссии в возрасте от 25 до 60 лет, средний возраст $46 \pm 9,0$ лет. Исследование проведено на базе ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина» на ст. Тюмень и многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Результаты. В ходе проведенного исследования у больных с ХБП на фоне ХрПН и артериальной гипертензии выявлены нарушения диастолической функции левого желудочка, характеризующиеся достоверным увеличением таких показателей, как скорость раннего и позднего наполнения ЛЖ и времени изоволюметрического расслабления, уменьшением соотношения Е/А, при сохранной систолической функции левого желудочка.

Заключение. У больных с ХБП на фоне ХрПН, обусловленного нефролитиазом и ДН, сочетающегося с артериальной гипертензией при отсутствии выраженной гипертрофии левого желудочка, имеется нарушение диастолической функции, при сохранной систолической функции левого желудочка, что может способствовать появлению хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, нефролитиаз, дисметаболическая нефропатия, артериальная гипертензия, ЭхоКГ.

Актуальность. По данным крупных популяционных регистров распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет не менее 10%, достигая 20% и более у отдельных категорий лиц (пожилые, сахарный диабет II типа).

Причин для развития ХБП очень много. Одной из частых причин ХБП являются заболевания почек, в том числе и хронический пиелонефрит. На настоящий момент, среди бактериальных инфекций, являющихся угрозой для жизни и состояния здоровья человека одно из лидирующих мест принадлежит инфекциям мочевыводящих путей (ИМПП) [1, 5, 9], среди которых именно хронический пиелонефрит (ХрПН) занимает одну из ведущих позиций в структуре ХБП [2, 6]. У пациентов с ХБП 1-3 стадии риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 25-100 раз выше, чем риск развития терминальной стадии ХБП. Сердечно-сосудистый фактор риска – нефрогенная артериальная гипертензия начинает развиваться на ранних стадиях ХБП [3, 7, 10]. Недостаточно контролируемая артериальная гипертензия является одной из наиболее важных факторов риска для прогрессирования ХБП [3, 4, 8].

Цель. Изучить состояние центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ у больных ХБП на фоне хронического пиелонефрита (ХрПН) обусловленного нефролитиазом и дисметаболической нефропатией в фазе неполной ремиссии и сочетающейся с артериальной гипертензией.

Задачи исследования. Оценить показатели центральной гемодинамики по данным ЭхоКГ у больных ХБП на фоне ХрПН, обусловленного нефролитиазом

и ДН в фазе неполной ремиссии и сочетающегося с артериальной гипертензией.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находился 81 пациент с ХБП на фоне вторичного ХрПН, обусловленного нефролитиазом и дисметаболической нефропатией, сочетающегося с артериальной гипертензией в фазе неполной клинико-лабораторной ремиссии, в возрасте от 25 до 60 лет, средний возраст составил $46 \pm 9,0$ лет.

Большая часть пациентов с ХБП была представлена женщинами – 47 (58%), мужчин – 34 человека (42%). У всех пациентов с ХБП, обусловленной ХрПН на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии присутствовала артериальная гипертензия. Контрольную группу здоровых лиц составили 30 человек аналогичного пола, возраста, места жительства.

Скрининговое обследование больных с ХБП на фоне ХрПН обусловленного нефролитиазом и ДН в фазе неполной ремиссии, сочетающегося с артериальной гипертензией, проводилось на базе поликлиники ЧУЗ «КБ РЖД – Медицина на станции Тюмень» и многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава РФ в течение 2018-2020 гг.

Критериями включения пациентов в исследование явились:

- Хроническая болезнь почек I, II, IIIA стадии по классификации CKD-EPI, 2006 г.
- Вторичный ХрПН на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатии в фазе неполной ремиссии.

Paketov S. A., Oskolkov S. A., Zhmurov V. A., Zhmurov D. V.

Tyumen State Medical University, Tyumen

CENTRAL HEMODYNAMICS INDICATORS ACCORDING TO ECHOCARDIOGRAPHY DATA IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

Aim. To study the state of central hemodynamics measured with echocardiography in patients with chronic renal disease on the background of chronic pyelonephritis caused by nephrolithiasis and dysmetabolic nephropathy in the phase of incomplete remission and combined with arterial hypertension.

Materials and methods. 81 patients with chronic renal disease on the background of chronic pyelonephritis associated with nephrolithiasis in the phase of incomplete clinical and laboratory remission were investigated. Age varied from 25 to 60 years, average age was 46 ± 9.0 years. The study was performed at "Tyumen RZHD – hospital" and "Tyumen SMU – multidisciplinary clinic".

Results. Patients with chronic renal disease on the background of chronic pyelonephritis and arterial hypertension had impaired left ventricular diastolic function, characterized by a significant increase in such indicators as the rate of early and late LV filling and the time of isovolumetric relaxation, a decrease in the E/A ratio, with preserved systolic function of left ventricular.

Conclusion. Patients with chronic renal disease on the background of chronic pyelonephritis due to nephrolithiasis, combined with arterial hypertension in the absence of severe left ventricular hypertrophy, have diastolic function disorders, preserved left ventricular systolic function, which may contribute to the chronic heart failure.

Keywords: chronic pyelonephritis, nephrolithiasis, dysmetabolic nephropathy, arterial hypertension, echocardiography.

- Возраст 25-60 лет.
- Наличие информированного согласия пациента на участие в исследовании и соблюдение указаний врача относительно назначенной терапии и проводимых клинико-лабораторных исследований.
- Наличие АГ: уровень САД 140-179 мм рт. ст. и ДАД 90-109 мм рт. ст.

У всех обследуемых лиц проводились общепринятые методы клинического обследования, включающие в себя анализ жалоб и анамнестических данных, физикального обследования, клинический минимум, биохимическое исследование крови с определением уровня глюкозы плазмы, остаточного азота, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов.

Измерение АД проводилось по стандартной методике с использованием критериев оценки уровня АД, рекомендованных ВНОК (2008).

Определялась скорость клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕР1. Общий анализ мочи, анализ мочи по методу Нечипоренко, бак посев мочи на питательную среду и определение чувствительности микрофлоры к антибактериальным препаратам.

Инструментальные методы включали ЭКГ, УЗИ почек, обзорную и выделительную урографию. Для исключения ЗППП и воспалительных заболеваний репродуктивной системы пациенты осмотрены дерматовенерологом и гинекологом (женщины).

Тестирование параметров распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Непрерывные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициент корреляции Пирсона. Сравнительный анализ двух независимых выборок – t-критерий Стьюдента, а также U-критерий

Манна-Уитни и W-критерий Вилкоксона. Взаимосвязь между рядами оцениваемых показателей оценивали при помощи коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты. При анализе показателей ЭхоКГ у больных с ХБП на фоне ХрПН, сочетающегося с артериальной гипертензией (табл. 1), выявлено достоверное увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) как в систолу, так и в диастолу, а также ИММЛЖ по сравнению с аналогичными показателями группы здоровых лиц.

Таблица 1

Показатели Эхо КГ у больных с ХБП на фоне ХрПН в сочетании с артериальной гипертензией. ($M \pm SD$)

Показатели	Группа здоровых лиц	Группа больных (n = 81)	p
МЖПд, мм	7,721 ± 1,34	12,31 ± 1,36	0,000
МЖПс, мм	8,861 ± 1,22	12,58 ± 1,01	0,000
ЭС ЛЖд, мм	7,981, ± 1,12	10,71 ± 0,97	0,000
ЭС ЛЖс, мм	9,641, ± 1,08	10,18 ± 0,86	0,198
КСО ЛЖ, см ³	34,76 ± 7,98	38,41 ± 6,08	0,209
КДО ЛЖ, см ³	106,22 ± 18,45	112,58 ± 20,59	0,176
КСР, мм	29,13 ± 2,72	31,73 ± 2,94	0,005
КДР, мм	48,11 ± 2,94	49,90 ± 3,92	0,076
УО, см ³	73,93 ± 15,96	75,76 ± 14,85	0,387
ФВ, %	67,68 ± 6,37	65,12 ± 4,16	0,054
ИММЛЖ, г/м ²	74,23 ± 15,08	107,93 ± 14,64	0,000

Примечание: p – уровень значимости статистических различий.

У больных с ХБП на фоне ХрПН и артериальной гипертензии, по сравнению со здоровыми лицами, отмечается также увеличение задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) как в систолу, так и в диастолу, КСО ЛЖ, КСР ЛЖ.

Достоверных изменений систолической функции (УО и ФВ) у больных с ХБП на фоне ХрПН, сочетающегося с артериальной гипертензией по сравнению контрольной группой здоровых лиц, нами не выявлено.

Таким образом, на фоне изменений морфометрических показателей ЭхоКГ у больных в начальные стадии ХБП на фоне ХрПН и артериальной гипертензии систолическая функция остается сохранной. Также из таблицы 2 видно, что у больных с ХБП на фоне ХрПН, сочетающегося с артериальной гипертензией, отмечается увеличение значения систолы предсердия в наполнении ЛЖ, в связи с чем соотношение Е/А снижается. Выраженные изменения диастолической функции в виде снижения отношения Е/А и увеличения времени изоволюметрического расслабления отмечаются у больных с ХБП на фоне ХрПН, сочетающегося с артериальной гипертензией по сравнению с группой здоровых лиц.

Таблица 2

Показатели трансмитрального кровотока у больных с ХБП на фоне ХрПН в сочетании с артериальной гипертензией (M ± SD)

Показатели	Группа здоровых лиц (n = 30)	Группа больных (n = 81)	p
Пик Е, м/с	0,74 ± 0,04	0,87 ± 0,09	0,000
Пик А, м/с	0,44 ± 0,05	0,70 ± 0,08	0,000
Е/А	1,59 ± 0,17	1,23 ± 0,10	0,000
IVRT, мс	70,96 ± 4,73	94,97 ± 8,89	0,000

Примечание: p – уровень значимости статистических различий.

Таким образом, у больных ХБП на фоне ХрПН и артериальной гипертензии имеются нарушения диастолической функции ЛЖ, выявлено достоверное увеличение таких показателей, как скорость раннего и позднего наполнения ЛЖ и времени изоволюметрического расслабления, уменьшение соотношения Е/А, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

В группе больных с ХБП на фоне нефролитиаза и дисметаболической нефропатией, сочетающейся с почечной артериальной гипертензией в фазе неполной ремиссии выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между ИММЛЖ и вариабельностью САД в дневные часы по данным ЭхоКГ ($r = 0,268$, $p < 0,05$).

Заключение. Оценка показателей ЭхоКГ у больных с ХБП на фоне ХрПН, сочетающегося с артериальной гипертензией, позволила выявить увеличение толщины межжелудочковой перегородки как в систолу, так и в диастолу, а также ИММЛЖ по сравнению с аналогичными показателями группы здоровых лиц.

У больных с ХБП на фоне ХрПН и артериальной гипертензии, по сравнению со здоровыми лицами, отмечается также увеличение задней стенки ЛЖ как в систолу, так и в диастолу, КСО ЛЖ, КСР ЛЖ.

Достоверных изменений систолической функции по данным Эхо КГ в данной группе получено не было.

В результате, у больных ХБП на фоне ХрПН и артериальной гипертензии имеются нарушения диастолической функции ЛЖ, выявлено достоверное увеличение таких показателей, как скорость раннего и позднего наполнения ЛЖ и времени изоволюметрического расслабления, уменьшение соотношения Е/А, по сравнению с контрольной группой здоровых лиц.

Доказано, что нарушение диастолической функции часто предшествует нарушению систолической функции

и может приводить к появлению хронической сердечной недостаточности даже в тех случаях, когда показатели центральной гемодинамики (фракция выброса, ударный объем, минутный объем крови, сердечный индекс) ещё не изменены [2].

Таким образом, у больных с ХБП на фоне ХрПН на фоне нефролитиаза и ДН, сочетающегося с артериальной гипертензией при отсутствии выраженной гипертрофии ЛЖ, имеются нарушения диастолической функции ЛЖ при сохранной систолической функции ЛЖ, что способствует формированию хронической сердечной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кутырина И. М. / И. М. Кутырина, Т. Е. Руденко, М. Ю. Дзигоева Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности // Клиническая медицина. 2005. № 2. С. 16-21.
2. Никитин Н. П., Аляви А. Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 1998. № 3. С. 56-61.
3. Anna Clementi, Grazia Maria Virzi, Ching Yan Goh, Dinna N. Cruz, Antonio Granata, Gioglio Vescovo and Claudio Roncob. Cardiorenal syndrome type 4: a review // *Cardiorenal. Med.* 2013. V. 3 (1). P. 63-70.
4. Bonati L. H., Dobson J., Featherstone R. L. et al. Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial // *Lancet.* 2015. V. 385. P. 529-38.
5. Godaly G. Urinary tract infections revisited / G. Godaly, C. Svanborg // *Kidney International.* 2007. V. 71. P. 721-723.
6. Kolesnik N. A. Kidneys and Diabetes: from understanding the problem to timely and adequate therapy // *Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis.* 2009. V. 3. P. 13-15.
7. Masson P., Webster A. C., Hong M. et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. V. 30. P. 1162-69.
8. Mohammad Reza Khosroosi Niaki, Mehrdad Saravi, Farshid Olihaee, Roghaye Akbari, Sepideh Noorkhomami, Seyed Hassan Bozorgi Rad, Kobra Fallahpoor, Mir Saeed Ramezani Changes in QT interval before and after hemodialysis // *Caspian J. Intern. Med.* 2013. V. 4 (1). P. 590-94.
9. Valenza G. Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing *Escherichia coli* as Intestinal Colonizers in the German Community / G. Valenza, S. Nickel, Y. Pfeifer // *Antimicrob Agents Chemother.* 2014. V. 58 (2). P. 1228-1230.
10. Qamar A., Bhatt D. L. Anticoagulation therapy: balancing the risks of stroke and bleeding in CKD // *Nat. Rev. Nephrol.* 2015. V. 11. P. 200-02.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: paketov1995@mail.ru.

Пакетов Сергей Анатольевич, аспирант кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Осколков Сергей Анатольевич, д. м. н., профессор кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Жмуров Владимир Александрович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Жмуров Денис Владимирович, к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-76-79

Райн В. Ю., Заботкин С. О.

БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск

БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск

МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ ЖЕЛЧИ ПРИ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПО ПОВОДУ ПЕРИАМПУЛЯРНОГО РАКА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА

Цель. Выявить особенности микробного состава желчи и течения послеоперационного периода после панкреатодуоденальной резекции по поводу периампулярных злокачественных опухолей у пациентов с фоновой описторхозной инвазией.

Материалы и методы. Исследование типа случай-контроль проведено на основе ретроспективного анализа 123 историй болезни пациентов, страдавших злокачественными опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны, которые были прооперированы в объеме панкреатодуоденальной резекции (ПДР) на базе Окружного центра хирургии поджелудочной железы и печени г. Ханты-Мансийска с 2007 по 2019 г. У 50 из них (40,7%) онкопатология периампулярной зоны сочеталась с хроническим описторхозом. Первичной конечной точкой исследования было изучение структуры и частоты ранних послеоперационных осложнений с учетом особенностей микробного пейзажа желчи. Статистическая обработка данных выполнена в пакете Statistica 8.0. Для качественных показателей рассчитаны критерий согласия хи-квадрат Пирсона, отношение шансов и 95% доверительный интервал. За статистически значимые принимались различия при показателе $p < 0,05$.

Результаты. Продемонстрирована статистически значимая ассоциация между наличием описторхоза и положительной культурой желчи: отношение шансов составило 10,0 при границах 95% ДИ от 3,98 до 25,16 и $p = 0,000$. *E. coli* в посевах желчи больных описторхозом встречалась в 4,7 раз чаще, чем у пациентов без описторхоза (95% ДИ 1,9-11,6 при $p = 0,000$). Синегнойная палочка высевалась как единственный инфекнт либо в составе микробных ассоциатов только при сопутствующем описторхозе (различия статистически незначимы, $p = 0,297$). Клинически активный холангит развивался в 7,1 раз чаще в группе исследования (95% ДИ 2,9-17,3 при $p = 0,000$), а формирование билиарной фистулы в 3,7 раз чаще, чем в контрольной группе (95% ДИ 1,1-13,1 при $p = 0,027$) несмотря на стандартные протоколы антимикробной профилактики. Дополнительным фактором риска инфицирования желчевыводящих путей оказалось предоперационное билиарное дренирование ($p = 0,000$).

Заключение. Полученные результаты предполагают проведение дальнейших наблюдательных исследований, что позволит актуализировать данные локальных лабораторий по внутрибольничному микробному пейзажу и улучшить протоколы периоперационного ведения больных с целью снижения частоты хирургических осложнений.

Ключевые слова: микробный пейзаж желчи, бактериобилия, описторхоз, периампулярные неоплазии, панкреатодуоденальная резекция.

Актуальность. Ежегодный прирост заболеваемости злокачественными опухолями периампулярной локализации в Ханты-Мансийском автономном округе на протяжении последнего десятилетия [3], а также стойкая высокая зараженность населения кошачьей двуусткой на территории Обь-Иртышского бассейна [2, 6] поддерживают интерес клиницистов и эпидемиологов к данной патологии. Вместе с тем в литературе уделяется мало внимания указанной коморбидности. Хорошо известно, что процедура Уиппла и ее модификации при резектабельных злокачественных опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны до сих пор является основной лечебной опцией для пациентов [1, 14], оставаясь операцией высокого риска [13]. Общая частота послеоперационных осложнений и сопряженных лечебно-диагностических процедур (визуализирующих,

верифицирующих и декомпрессивных вмешательств) остается высокой и достигает 40-80% [5]. Описторхоз, в свою очередь, является независимым фактором риска, повышающим вероятность билиарных осложнений после ПДР [4]. В этой связи представляется перспективным изучить ассоциацию инвазии кошачьей двуусткой и бактериальное обсеменение желчи, а также оценить их влияние на течение послеоперационного периода.

Цель. Выявить особенности микробного состава желчи и течения послеоперационного периода после панкреатодуоденальной резекции по поводу периампулярных злокачественных опухолей у пациентов с фоновой описторхозной инвазией.

Материалы и методы. В анализ включено 123 последовательных панкреатодуоденальных резекции (ПДР), которые были выполнены с 2007 по 2019 гг. Из

Rayn V. U., Zabotkin S. O.

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk
Regional Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk

BILE CULTURE IN PATIENTS WITH PERIAMPULLARY MALIGNANCY AND CONCOMITANT CHRONIC OPISTHORCHIASIS UNDERGOING PANCREATICOUDUODENECTOMY

Aim. To assess bactibilia in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for periampullary cancer in background of chronic opisthorchiasis and evaluate its association with early surgical outcomes.

Materials and methods. A retrospective case-control study was performed in a low volume surgical center of District Clinical Hospital of Ugra and Khanty-Mansiysk State Medical Academy. We collected the data from District Clinical Hospital between august 2007 and august 2019. Of 123 consecutive patients who underwent pancreaticoduodenectomy for periampullary malignancy, 50 (40,7%) were co-infected with *Opisthorchis felineus*. 37 of them presented with obstructive jaundice (74%) and preoperative biliary drainage (PBD) was performed in 33 of them (66%). In the control group of 73 patients 57 (78%) were jaundiced and 51 (70%) underwent PBD (biliary stents, hepaticojejunostomy, cholecysto-/cholangiostomy, or papillosphincterotomy). We evaluated results of bile culture in both patients with concomitant opisthorchiasis and those with periampullary cancer only and assessed early postoperative outcomes including biliary complications rate. Statistical data were analyzed in Statistica 8.0. Pearson chi-square and odd ratios were calculated for qualitative criteria. 95% confidential intervals and p-value were used to define statistical significance.

Results. Co-infection with opisthorchiasis caused by *O. felineus* was found to be associated with positive bile culture in patients with periampullary malignancies (OR = 10,0; 95% CI 3,98-25,16; p = ,000). *E. coli* was seen 4.7 times more often in patients with opisthorchiasis than in patients without opisthorchiasis (95% CI 1.9-11.6 at p = 0.000). *Pseudomonas aeruginosa* was sown as the only infect or as part of microbial associates only in patients with concomitant opisthorchiasis (p = 0.297). Clinically active cholangitis developed 7.1 times more often in the study group (95% CI 2.9-17.3 at p = .000), and the formation of biliary fistula was 3.7 times more often than in the control group (95% CI 1, 1-13.1 at p = .027) despite standard protocols for antimicrobial prophylaxis. Additional risk factor for bactibilia was preoperative biliary drainage (p = ,000). The study revealed no significant influence of opisthorchiasis on postoperative pancreatic fistula or acute postoperative pancreatitis, undrained intraabdominal fluid collections or wound infection.

Conclusion. The study suggests further epidemiologic evaluation aiming to improve local protocols of perioperative management of patients undergoing high risk pancreatic and biliary surgery.

Keywords: bile culture, bactibilia, opisthorchiasis, periampullary malignancy, periampullary cancer, pancreaticoduodenectomy.

исследования исключены больные, операция у которых завершалась наружным дренированием панкреатического протока или холедоха во избежание возможного смещения при оценке частоты несостоятельности панкреатико- и билиодигестивного анастомозов. Периоперационное ведение больных осуществлялось по единым принципам, включая тактику антимикробной профилактики. Согласно локальным протоколам препаратом выбора до 2015 года был цефтриасон в дозе 2 г, после – ампициллин/сульбактам в дозе 1,5 г и вводился внутривенно за 30-60 минут до разреза. У каждого пациента, в т.ч. при наружном билиарном дренировании перед ПДР, интраоперационно осуществлялся забор желчи для микробиологического исследования. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия фоновой описторхозной инвазии. Группу исследования составили пациенты с описторхозом (n = 50), контрольную группу – пациенты без сопутствующей инвазии *O. felineus* (n = 73). Оценивались качественные показатели: рост микрофлоры, вид микроорганизма, наличие микробных ассоциатов, антибиотикорезистентности и полирезистентности; частота и тяжесть ранних хирургических осложнений в группах. Данные отражены в частотах. Анализ таблиц сопряженности дополнялся

расчетом отношения шансов (odd ratio – OR) и 95% доверительного интервала (confidential interval – CI). Статистически значимыми считались различия в группах при p < 0,05. Данные обработаны в пакете прикладных программ Statistica версия 8.0.

Результаты. Среди 123 прооперированных больных в группе исследования (n = 50) механическая желтуха на момент постановки диагноза имела место у 37 (74%), предоперационное билиарное дренирование (ПБД) выполнялось у 33 пациентов (66%), в контрольной группе (n = 73) 57 пациентов (78%) манифестировало механической желтухой, билиарная декомпрессия проведена у 51 (70%). Показаниями для ПБД были уровень прямого билирубина плазмы ≥ 100 мкмоль/л, кожный зуд, невозможность выполнения ПДР в ближайшие 2 недели, необходимость в проведении неоадьювантного лечения. Варианты билиарной декомпрессии включали наружное дренирование (чрескожная чреспеченочная холецисто- либо холангиостомия), стентирование холедоха, эндоскопическая папиллосфинктеротомия и в редких случаях гепатикоэнтеростомия. Положительные результаты посева желчи в группе исследования зарегистрированы у 40 человек (82%), в контрольной у 21 (34%) (см. рис. 1, табл. 1).

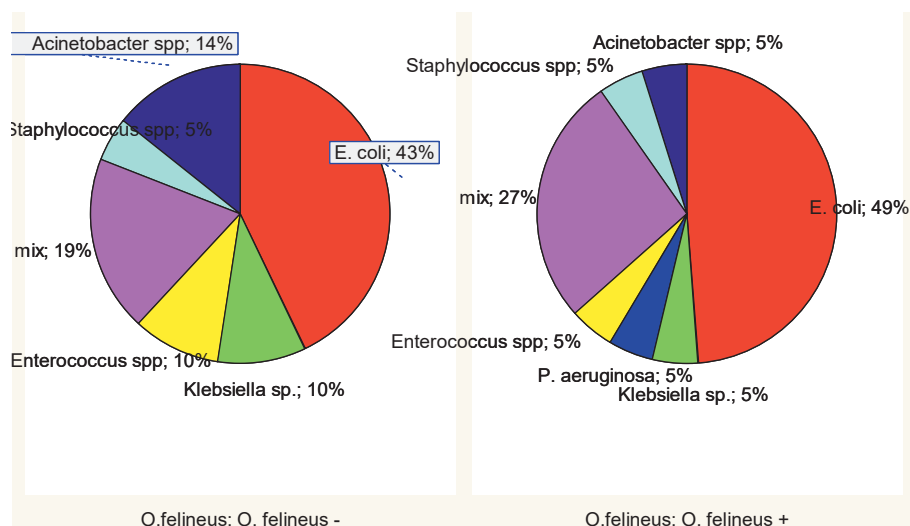


Рис. 1. Микробный пейзаж у пациентов с сопутствующей инвазией *O. felineus* и без нее

Таблица 1

Культура желчи и ассоциированные клинические состояния у пациентов с фоновой описторхозной инвазией и без нее

Фактор	Инвазия <i>O. felineus</i> (n = 50)	Без инвазии (n = 73)	OR	95% CI	p
Холангит	25 (50%)	9 (12,3%)	7,1	2,9-17,3	0,000 (4E-6)
Билиарная фистула	9 (18%)	4 (5,4%)	3,79	1,1-13,1	0,027
Положительный бак. посев желчи	40 (81,6%)	21 (33,9%)	8,68	3,5-21,2	0,000 (1E-6)
<i>E. coli</i>	20 (40%)	9 (12,3%)	4,74	1,9-11,6	0,0004
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (4,8%)	2 (9,5%)	0,48	0,1-3,7	0,699
<i>Pseudomonas spp.</i>	4 (9,5%)	0		N/a	0,297
<i>Enterococcus spp.</i>	2 (4,9%)	2 (9,5%)	0,48	0,1-3,7	0,481
<i>Staphylococcus spp.</i>	2 (4,9%)	1 (4,8%)	1,03	0,1-12,0	0,984
<i>Acinetobacter spp.</i>	2 (4,9%)	3 (14,3%)	0,31	0,0-2,0	0,198
Bacterial mix	13 (31,7%)	4 (19%)	2	0,6-7,0	0,290
Полирезистентность штаммов	5 (38,5%)	8 (53,3%)	0,55	0,1-2,5	0,431

Таблица 2

Ассоциация описторхоза, предоперационного билиарного дренирования (ПБД) и результатов бак. посева

Описторхоз	ПБД	Нет роста м/ф в желчи	Бак. посев желчи (+)	χ^2	p
<i>O. felineus</i> (-)	ПБД (-)	9	7	27,2	0,000 (18E-6)
	ПБД (+)	32	14		
<i>O. felineus</i> (+)	ПБД (-)	4	12		
	ПБД (+)	5	28		

P. aeruginosa самостоятельно либо в составе микробных ассоциатов по результатам анализа нашей базы данных встречалась исключительно при описторхозе (хи-квадрат 4,15 при $p = 0,042$) и составила 5% случаев в чистом виде и 10,5% в составе микробных ассоциатов среди положительных посевов (см. рис. 1).

Микст-инфекция встречалась в 27% случаев на фоне описторхоза и в 19% случаев без описторхоза, однако различия были статистически не значимыми. Ассоциация между наличием описторхоза и полирезистентностью микроорганизмов не выявлена (см. табл. 1).

Как следует из таблицы 1, описторхоз является сильным предиктором инфицирования желчи и развития холангита, при этом кишечная палочка при данном трематодозе встречается статистически значимо чаще (в 4,7 раз, $p = 0,000$), чем у пациентов без описторхоза. Из-за отсутствия случаев обнаружения синегнойной палочки в культурах желчи пациентов без описторхоза сделать вывод об ассоциации псевдомонадной инфекции с описторхозом не представляется возможным. Статистически значимых свидетельств о влиянии описторхоза на частоту развития таких осложнений как послеоперационная острая панкреатит культи, панкреатическая фистула, недренируемые внутрибрюшные жидкостные скопления нагноение послеоперационной раны не получено ($p > 0,05$).

Дополнительно выявлена ассоциация описторхоза, предоперационных манипуляций по билиарной декомпрессии и положительного роста микрофлоры в желчи (см. табл. 2).

Таким образом, у пациентов с сопутствующим описторхозом, которым по тем или иным причинам первым этапом нужно производить желчеотводящее вмешательство, выше риск инфицирования билиарного тракта и, соответственно, развития холангита и иных патогенетически сопряженных с ними осложнений.

Обсуждение. Контаминация желчи флорой из желудочно-кишечного тракта часто встречается у пациентов с периапулярными неоплазиями, особенно после предоперационной билиарной декомпрессии [13] и является хорошо известным фактор риска инфекционных послеоперационных осложнений. Обычно это асимптомное состояние, которое диагностируется только интраоперационно и подтверждается при культуральном исследовании желчи. Интраоперационный забор желчи на бак. посев позволяет определить антибиотикочувствительность флоры. Проводимая рутинная периоперационная антимикробная профилактика может изменить микробный пейзаж и повлиять на эффективность проводимой антимикробной терапии

[8], а своевременно назначенное целенаправленное лечение минимизирует риски инфекционных осложнений [7].

Большинство авторов не рекомендуют выполнять ПБД (как наружное, так и внутреннее) на рутинной основе пациентам, которым показана ПДР, в связи с повышенным риском таких осложнений как нагноение послеоперационной раны [10, 12], холангит и пневмония [10, 13], абсцессы брюшной полости [11] либо, не приводя к увеличению частоты послеоперационных осложнений, сопровождается увеличением продолжительности стационарного лечения [9]. Результаты нашего исследования согласуются с этими выводами. Установление же факта, что описторхоз дополнительно увеличивает риски инфекции в области хирургического вмешательства, позволяет настоятельно рекомендовать рутинное микробиологическое исследование у всех пациентов с описторхозом для накопления данных о превалентности тех или иных штаммов, спектре их чувствительности к антибиотикам и актуализации протоколов периоперационной профилактики.

Ограничениями настоящего исследования является его ретроспективный характер, небольшое число наблюдений и отсутствие количественных данных. Представляется перспективным дальнейшее углубленное изучение вопроса.

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

Благодарности. Авторы выражают благодарность Медицинскому информационно-аналитическому центру ХМАО-Югры за предоставленные эпидемиологические сведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патютко Ю. И., Котельников А. Г., Поляков А. Н., Подлужный Д. В. Эволюция хирургии рака головки поджелудочной железы и периапулярной зоны // *Анналы хирургической гепатологии*. 2019. № 24 (3). С. 45-53. <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2019345-53>.
2. Пахотина В. А., Миняйло Л. А., Мирошниченко М. Р. Современное состояние проблемы описторхоза в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // *Научный медицинский вестник Югры*. 2018. № 18 (4). С. 43-51.
3. Райн В. Ю., Ионин В. П., Колмачевский Н. А. Опыт панкреатодуоденальных резекций с сохранением привратника в Ханты-Мансийском автономном округе // *Научный медицинский вестник Югры*. 2019. № 4 (22). С. 38-44.
4. Райн В. Ю., Чернов А. А. Сравнительный анализ непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции при раке головки поджелудочной железы на фоне хронического описторхоза // *Chronos. Вопросы современной науки: проблемы, тенденции и перспективы*. 2020. № 6 (44). С. 8-14.
5. Семенцов, К. В. Современные технологии в улучшении непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.17 / Семенцов Константин Валерьевич. СПб., 2019. 302 с.
6. Ушаков В. А. Факторы, предопределяющие гиперэнзоотичность территории Обь-Иртышского очага описторхоза (пойменно-речные экосистемы описторхоза Оби, Иртыша и Конды) // *Инфекция и иммунитет*. 2017; S: 897.
7. Augenstein V. A., Reuter N. P., Bower M. R., McMasters K. M., Scoggins C. R., Martin R. C. Bile cultures: a guide to infectious complications after pancreaticoduodenectomy // *J Surg Oncol*. 2010. V. 102 (5). P. 478-481. doi:10.1002/jso.21612.
8. Cammann S., Timrott K., Vonberg R. P. et al. Cholangitis in the postoperative course after biliiodigestive anastomosis // *Arch Surg*. 2016 Aug. V. 401 (5). P. 715-24.
9. Costa Santos M, Cunha C, Velho S, et al. Preoperative biliary drainage in patients performing pancreaticoduodenectomy: guidelines and real-life practice // *Acta Gastroenterol Belg*. 2019. V. 82 (3). P. 389-395.
10. Kagedan D. J., Mosko J. D., Dixon M. E. et al. Changes in preoperative endoscopic and percutaneous bile drainage in patients with periampullary cancer undergoing pancreaticoduodenectomy in Ontario: effect on clinical practice of a randomized trial // *Curr Oncol*. 2018. V. 25 (5). P. e430-e435. doi:10.3747/co.25.4007.
11. Mezhir J. J., Brennan M. F., Baser R. E. et al. A matched case-control study of preoperative biliary drainage in patients with pancreatic adenocarcinoma: routine drainage is not justified // *J Gastrointest Surg*. 2009. V. 13 (12). P. 2163-2169. doi:10.1007/s11605-009-1046-9.
12. Sahora K., Morales-Oyarvide V., Ferrone C. et al. Preoperative biliary drainage does not increase major complications in pancreaticoduodenectomy: a large single center experience from the Massachusetts General Hospital // *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2016. V. 23 (3). P. 181-187. doi:10.1002/jhbp.322.
13. Sourrouille I., Gaujoux S., Lacave G. et al. Five days of postoperative antimicrobial therapy decreases infectious complications following pancreaticoduodenectomy in patients at risk for bile contamination // *HPB (Oxford)*. 2013. V. 15 (6). P. 473-480. doi:10.1111/hpb.12012.
14. Zenoni S. A., Arnoletti J. P., de la Fuente S. G. Recent Developments in Surgery: Minimally Invasive Approaches for Patients Requiring Pancreaticoduodenectomy // *JAMA Surg*. 2013. V. 148 (12). P. 1154-1157. doi:10.1001/jamasurg.2013.366.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: raynvu@okbhmao.ru.

Райн Василиса Юрьевна, старший преподаватель кафедры госпитальной хирургии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск; врач-хирург хирургического отделения № 2 БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск.

Заботкин Семён Олегович, врач-хирург хирургического отделения № 1 БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск; аспирант кафедры общей и факультетской хирургии БУ ВО «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-80-82

Сивков О. Г., Сивков А. О.

АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ПОТРЕБНОСТЬ ПОКОЯ В РАННЮЮ ФАЗУ ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА

Цель исследования. Оценить энергетическую потребность покоя (REE) в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита.

Материалы и методы. Проспективное, одноцентровое, когортное исследование. Критерии включения: диагноз острого панкреатита и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения. REE оценивали с помощью непрямой калориметрии. Выделена когорта больных с тяжелым течением, в которой сформированы четыре группы: в первую вошли измерения, выполненные в первые, третьи и пятые сутки, во вторую – только в первые, в третью – на третьи, а в четвертую – на пятые сутки с момента поступления в палату интенсивной терапии в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита. Статистическая обработка материала проведена пакетом программ SPSS.

Результаты. Колебания REE в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита статистически значимы ($p < 0,001$). Максимальные значения приходятся на первые сутки – 2690 (1990; 3100) ккал/сут, минимальные – 2100 (1850; 2500) ккал/сут на пятые сутки, с момента поступления в отделение интенсивной терапии. При пересчете REE на вес больного получены статистически значимые отличия в сравниваемых группах ($p < 0,001$), с максимальными значениями в первые сутки – 30,24 [27,58-32,91] ккал/кг/сут и минимальными – 24,37 (20,91; 29,28) ккал/кг/сут на пятые сутки.

Выводы. В раннюю фазу острого тяжелого панкреатита REE имеет статистически значимые колебания с максимумом в первые сутки. Рекомендуемый объем питания в первые 3 суток не должен превышать 21 ккал/кг/сут, а в последующем 25 ккал/кг/сут.

Ключевые слова: тяжелый панкреатит, энергетическая потребность покоя, нутритивная поддержка.

Известно, что на выживаемость больных в критическом состоянии влияет количество энергии, получаемое ими с питанием. Эта зависимость имеет U-образную форму, в которой минимальная летальность отмечена при достижении питанием 70% энергетической потребности покоя. Превышение или уменьшение объема питания от указанной цифры сопровождается снижением выживаемости [8]. Учитывая это, во избежание перекармливания, объем энтерального и/или парентерального питания в первые 3 дня не должен превышать 70%, а с 3 по 7 сутки 70-100% от должной энергетической потребности [6]. У пациентов с тяжелым острым панкреатитом нет четко сформулированных рекомендаций по объему питания в раннюю фазу заболевания. Точное определение энергетической потребности покоя (REE) имеет решающее значение для оптимизации объема питания. Эталонным способом определения REE является непрямая калориметрия (НК). Отсутствие в доступной литературе данных о REE в раннюю фазу заболевания больных с острым тяжелым панкреатитом определяет актуальность нашего исследования.

Цель исследования. Оценить энергетическую потребность покоя в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита.

Материалы и методы исследования. Характер исследования – проспективное, одноцентровое, когортное. Выполненное в АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени в период с ноября 2012 г. по октябрь 2017 г. Критерии

включения: диагноз острого панкреатита и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения. Критерии исключения: возраст более 80 лет, хронические заболевания в терминальной стадии. Диагноз острого панкреатита выставлялся по характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными и инструментальными методами исследования [1]. В качестве предикторов ассоциирующихся с развитием тяжелых форм острого панкреатита были С-реактивный белок (СРБ) > 150 мг/л, балл по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II > 8 и балл по Sepsis-related Organ Failure (SOFA) > 2 [7]. Измерение REE проводили в первые, третьи и пятые сутки с момента поступления в ОРИТ методом НК аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) Engstrom Carestation модулем мониторинга метаболизма фирмы «General Electric» (страна производитель – USA). У пациентов не на ИВЛ НК выполнялась при помощи лицевой маски в режиме самостоятельного дыхания с утечкой не более 10% дважды в день, продолжительностью 30-50 мин. Из всех больных ($n = 72$) выделена когорта пациентов с тяжелым течением острого панкреатита ($n = 38$) [1]. В этой когорте сформированы четыре группы: в первую вошли измерения, выполненные в первые, третьи и пятые сутки, во вторую – сделанные только в первые, в третью – на третьи, а в четвертую – на пятые сутки с момента поступления в палату интенсивной терапии в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита. Статистическая

Sivkov O. G., Sivkov A. O.

Medical hospital "Neftyannik", Tyumen
Tyumen State Medical University, Tyumen**RESTING ENERGY EXPENDITURE IN THE EARLY PHASE OF ACUTE SEVERE PANCREATITIS****Aim.** To assess resting energy expenditure (REE) in the early phase of acute severe pancreatitis.**Materials and methods.** Prospective, single-center, cohort study. Inclusion criteria: diagnosis of acute pancreatitis and presence of at least one predictor of severe course. REE was assessed using indirect calorimetry. A cohort of patients with a severe course was identified, in which four groups were formed: the first group included measurements performed on the first, third and fifth days, the second one – only on the first day, the third group – on the third day, and the fourth one – on the fifth day from the moment of admission into the intensive care unit in the early phase of acute severe pancreatitis. Statistical processing of the material was carried out using the SPSS software package.**Results.** REE fluctuations in the early phase of acute severe pancreatitis are statistically significant ($p < 0.001$). The maximum values fall on the first day 2690 (1990; 3100) kcal/day, the minimum values 2100 (1850; 2500) kcal/day – on the fifth day, from the moment of admission into the intensive care unit. When recalculating the REE for the patient's weight, statistically significant differences were obtained in the compared groups ($p < 0.001$), with the maximum values on the first day of 30.24 [27.58-32.91] kcal/kg/day and the minimum values 24.37 (20, 91; 29.28) kcal/kg/day on the fifth day.**Conclusions.** In the early phase of acute severe pancreatitis, REE has statistically significant fluctuations with a maximum on the first day. The recommended amount of food in the first 3 days should not exceed 21 kcal/kg/day, and then 25 kcal/kg/day.**Keywords:** severe pancreatitis, resting energy expenditure, nutritional support.

обработка материала проведена пакетом программ SPSS. После проверки на нормальность распределения, с применением критерия Шапиро-Уилка, результат представлен в виде среднего значения с 95% доверительным интервалом $M [CI]$ или медианы с квартилями $Me, (Q25; Q75)$. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. Исследуемая когорта состояла из 24 мужчин и 14 женщин, средний возраст которых был 46 [41-50] лет. Балл при поступлении по шкале патофизиологических изменений APACHE II равнялся 7,47 [6,08-8,86], а по SOFA, оценивающей выраженность полиорганной недостаточности – 2 [1; 3]. Средняя концентрация С-реактивного белка при поступлении была 84,29 [68,1-100,4] мг/л, а спустя сутки 184,84 [165,4-204,2] мг/л. Из таблицы 1 видно, что колебания REE в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита статистически значимы. Максимальные значения приходятся на первые сутки, а минимальные на пятые. Такие же закономерности сохраняются, при пересчете REE на вес больного.

Таблица 1

Энергетическая потребность покоя в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа	P^{**}
REE*, ккал/сут	2297 (1906; 2800)	2690 (1990; 3100)	2399 [2211- 2588]	2100 (1850; 2500)	< 0,001
REE/вес, ккал/кг/сут	27,78 (22,38; 31,48)	30,24 [27,58- 32,91]	27,32 (22,85; 31,11)	24,37 (20,91; 29,28)	< 0,001

Примечание: * – REE – энергетическая потребность покоя, ** – критерий Фридмана (сравнение 1,2,3,4 групп между собой).

Для выявления межгрупповых закономерностей проведено парное сравнение групп (табл. 2). Обнаружено, что результаты первой группы, статистически значимо отличаются только от значений, полученных в первый день. Измерения первого дня статистически значимо отличаются от значений, полученных на третьи и пятые сутки. Сравнение третьей и четвертой групп между собой не выявило статистически значимой разницы.

Таблица 2

Парное межгрупповое сравнение энергетической потребности покоя в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита

Показатель	Сравниваемые группы					
	1 с 2*	1 с 3*	1 с 4*	2 с 3**	2 с 4**	3 с 4**
REE***, р	0,042	0,649	0,245	0,008	0,001	0,061
REE/вес, р	0,047	0,819	0,196	0,004	0,001	0,071

Примечание: * – U-критерий Манна-Уитни, ** – критерий Уилкоксона, *** – REE – энергетическая потребность покоя.

Обсуждение. В раннюю фазу острого тяжелого панкреатита системные нарушения являются результатом реакции организма на местное повреждение поджелудочной железы. Эта фаза обычно заканчивается к концу первой недели, но может продлиться до второй недели. Цитокиновый каскад активируется воспалением поджелудочной железы и клинически проявляется как синдром системного воспалительного ответа (SIRS) [2]. Этот типовой патологический процесс приводит к увеличению REE примерно на 20-80% в течение первых дней болезни, достигая пика обычно между 4 и 10 днями заболевания, а затем постепенно снижается, в течение недель или даже месяцев. Пиковое значение, время достижения пика и общая продолжительность метабо-

лических изменений зависят от тяжести и особенности течения заболевания [3]. Мы оценили на сколько изменятся REE у больных в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита от нормы (1752 [1650-1854] ккал/сут), рассчитанной с помощью уравнения Харриса-Бенедикта [4] и обнаружили, что она статистически значимо увеличивается ($p < 0,001$) во всех сформированных группах. Превышение REE от нормы в первой группе составило 31%, в первые сутки 53%, в третьи сутки 36%, а на пятые всего 19%. Самым простым уравнением, прогнозирующим REE больных в критическом состоянии, является произведение фактической массы тела больного на 25 [5]. При использовании этой формулы у наших пациентов средняя REE равняется 2195 [2044-2346] ккал/сут и статистически значимо отличалась от значений, полученных в первые ($p = 0,001$) и третьи сутки ($p = 0,042$). С учетом полученных данных и опираясь на существующие рекомендации, в которых в первые 3 суток количество поступающей с питанием энергии не должно превышать 70%, а в последующем 70-100% [6]. Мы рассчитали, что рекомендуемый объем нутритивной поддержки в раннюю фазу тяжелого панкреатита в первые 3 суток не должен превышать 21 ккал/кг/сут, а с 3-5 суток 25 ккал/кг/сут.

Выводы. В раннюю фазу острого тяжелого панкреатита REE имеет статистически значимые колебания с максимумом в первые сутки. Рекомендуемый объем питания в первые 3 суток не должен превышать 21 ккал/кг/ч, а в последующем 25 ккал/кг/сут.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // *Gut*. 2013; Vol. 62. № 1. P. 102-111.
2. Buter A., Imrie C. W., Carter C. R., Evans S., McKay C. J. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis // *Br J Surg*. 2002. Vol. 89. № 3. P. 298-302.
3. Costa N. A., Marinho A. D., Cançado L. R. Nutritional requirements of the critically ill patient. Necessidades nutricionais do doente crítico // *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012. Vol. 24. № 3. P. 270-277.
4. Harris J. A., Benedict F. G. A Biometric Study of Human Basal Metabolism // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918. Vol. 4. № 2. P. 370-373.
5. McClave S. A., Taylor B. E., Martindale R. G. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [published correction appears in *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Nov;40 (8):1200]. // *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2016. Vol. 40. № 2. P. 159-211.
6. Singer P., Blaser A. R., Berger M. M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin Nutr*. 2019. Vol. 38. № 1. P. 48-79.
7. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2014 Feb;109 (2):302] // *Am J Gastroenterol*. 2013. Vol. 108. № 9. P. 1400-1416.
8. Zusman O., Theilla M., Cohen J., Kagan I., Bendavid I., Singer P. Resting energy expenditure, calorie and protein consumption in critically ill patients: a retrospective cohort study // *Crit Care*. 2016. Vol. 20. № 1. P. 367.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: sivkovog@mail.ru.

Сивков Олег Геннадьевич, к. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень; доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; ORCID iD: 0000-0002-7694-9293.

Сивков Алексей Олегович, врач отделения анестезиологии и реанимации АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-83-86

Сивков О. Г., Сивков А. О.

АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ ПОТРЕБНОСТЬ ПОКОЯ И ЭКСКРЕЦИЯ АЗОТА С МОЧОЙ ПРИ СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В РАННЮЮ ФАЗУ ОСТРОГО ТЯЖЕЛОГО ПАНКРЕАТИТА

Цель. Изучить особенности энергетической потребности покоя и экскрецию азота с мочой при стрессовой гипергликемии в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита.

Материалы и методы. Проспективное, одноцентровое, когортное исследование. Критерии включения: диагноз острого панкреатита и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения. В первые, третьи и пятые сутки с момента заболевания всем пациентам измеряли уровень гликемии венозной крови, экскрецию азота с мочой и определяли энергетическую потребность покоя. Из всех больных ($n = 72$) выделена когорта пациентов с тяжелым течением острого панкреатита ($n = 23$). В этой когорте сформированы три группы. В первую вошли измерения, выполненные за весь период наблюдения ($n = 69$), во вторую – с нормогликемией ($n = 48$) и в третью – с гипергликемией. Стрессовая гипергликемия определялась как повышение уровня глюкозы в крови $\geq 11,1$ ммоль/л. Статистическая обработка материала выполнена пакетом программ SPSS. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. Между второй и третьей группами получено статистически значимое отличие по уровню гликемии ($p < 0,001$) и экскреции азота с мочой ($p = 0,022$), а по энергетической потребности покоя, такой закономерности не обнаружено ($p = 0,157$). Частота гипергликемии среди умерших была 66,6%, а среди выживших 17,2%. Для усвоения аналогично теряемому количеству азота с мочой пациентам с нормогликемией на 1 г азота необходимо 117,1 небелковых ккал, а в группе с гипергликемией – 61,7 ккал.

Заключение. В раннюю фазу острого тяжелого панкреатита у пациентов со стрессовой гипергликемией, статистически значимо повышается экскреция азота с мочой. Для восполнения аналогично теряемому с мочой количеству азота у пациентов с нормогликемией на 1 грамм азота необходимо 117,1 небелковых ккалорий, а в группе с гипергликемией – 61,7.

Ключевые слова: острый панкреатит, экскреция азота с мочой, мочевины мочи, стрессовая гипергликемия, энергетическая потребность покоя, экскреция азота с мочой.

В раннюю фазу острого тяжелого панкреатита, местное повреждение поджелудочной железы активирует цитокиновые каскады, которые клинически проявляются синдромом системного воспалительного ответа (SIRS) [2]. Развивающийся типовой патологический процесс сопровождается рядом метаболических реакций, которые последовательно приводят к развитию гиперметаболизма, гиперкатаболизма. В это время, скорость синтеза белка не снижается, но резко увеличивается распад мышечного белка что, по-видимому, является основной причиной катаболического состояния [7]. Во время стресса, для продукции и поддержания на определенном безопасном уровне основного энергоносителя глюкозы, в организме включаются патофизиохимические механизмы, составляющие основу глюконеогенеза [4]. Все аминокислоты, присутствующие в белках, за исключением лейцина и лизина, могут разлагаться до промежуточных продуктов цикла трикарбонных кислот, что позволяет углеродным скелетам аминокислот превращаться в оксалоацетат и затем в пируват, который может быть использован глюконеогенным путем. Основным источником аминокислот

для глюконеогенеза являются мышцы. Связь между гиперметаболизмом, гиперкатаболизмом и глюконеогенезом не до конца изучена. В доступной литературе нет информации о взаимосвязи этих трех процессов между собой, в частности, у больных в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита.

Цель. Изучить особенности энергетической потребности покоя и экскрецию азота с мочой при стрессовой гипергликемии в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита.

Материалы и методы. Проспективное, одноцентровое, когортное исследование, выполненное в АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмени в период с ноября 2012 г. по октябрь 2017 г. Критерии включения: диагноз острого панкреатита и наличие хотя бы одного предиктора тяжелого течения. Критерии исключения: возраст более 80 лет, сахарный диабет, хронические заболевания в терминальной стадии, клиренс креатинина менее 50 мл/мин. Диагноз острого панкреатита устанавливался по характерной клинической картине, подтвержденной лабораторными и инструментальными методами исследования [1]. В качестве предикторов, ассоциирующихся с развитием тяжелых форм острого панкреатита, были

Sivkov O. G., Sivkov A. O.

Medical hospital "Neftyannik", Tyumen

Tyumen State Medical University, Tyumen

RESTING ENERGY EXPENDITURE AND URINARY NITROGEN EXCRETION DURING STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA AT AN EARLY PHASE OF ACUTE SEVERE PANCREATITIS

Purpose. To investigate the features of resting energy expenditure and urinary nitrogen excretion during stress-induced hyperglycemia at an early phase of acute severe pancreatitis.

Materials and methods. The study design was a prospective single-center cohort study. The inclusion criteria were: diagnosed acute pancreatitis and at least one severity predictor. On day one, three, and five the dark blood glycemic index and urinary nitrogen excretion were measured and resting energy expenditure was determined in all patients. From the total number of cases ($n = 72$), a cohort of patients with severe acute pancreatitis was singled out ($n = 23$). In that cohort, three groups were formed. The first group included measurements made over the whole observation period ($n = 69$), the second – normoglycemia ($n = 48$), and the third one – hyperglycemia. Stress-induced hyperglycemia was determined as increased blood glucose ≥ 11.1 mmol/L. The raw data were statistically processed using SPSS package. The zero hypothesis was rejected at $p < 0.05$.

Results. A statistically significant difference was found between the second and third groups in the glycemia index ($p < 0.001$) and urinary nitrogen excretion ($p = 0.022$), but not in the resting energy expenditure ($p = 0.157$). The prevalence of glycemia among the deceased amounted to 66.6% and among the survived – 17.2%. To make up the quantity of nitrogen lost with urine, the normoglycemia patients required an uptake of 117.1 nonprotein kcal per 1 g of nitrogen, and the hyperglycemia patients – 61.7 kcal.

Conclusion. At an early phase of acute severe pancreatitis, urinary nitrogen excretion rises in a statistically significant manner in patients with stress-induced hyperglycemia. To make up the urinary nitrogen loss, the normoglycemia patients require 117.1 nonprotein kcal per 1 g of nitrogen while hyperglycemia patients – 61.7.

Keywords: acute pancreatitis, urinary nitrogen excretion, urine urea, stress-induced hyperglycemia, resting energy expenditure.

C-реактивный белок (СРБ) > 150 мг/л, балл по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II > 8 и балл по Sepsis-related Organ Failure (SOFA) > 2 [12]. В первые, третьи и пятые сутки с момента заболевания, всем пациентам измеряли уровень гликемии венозной крови с 6 часовым интервалом, для статистики выбирался самый высокий результат. Оценивали суточную экскрецию азота с мочой (ЭАМ) и определяли энергетическую потребность покоя (РЕЕ). ЭАМ определяли по формуле Deason [3], без учета потерь 2 г/день азота внепочечными путями:

$$\text{ЭАМ} = \text{экскреция мочевины (ммоль/сутки)} \times 0,028 (80\%) + 20\% \text{ потери азота с мочой с другими соединениями}$$

Измерение РЕЕ проводили методом непрямой колориметрии (НК) аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ) Engstrom Carestation модулем мониторинга метаболизма фирмы «General Electric» (страна производитель – USA). У пациентов не на ИВЛ НК выполнялась при помощи лицевой маски в режиме самостоятельного дыхания, с утечкой не более 10% дважды в день, продолжительностью 30-50 мин. Из всех больных ($n = 72$) выделена когорта пациентов с тяжелым течением острого панкреатита ($n = 23$) [1], в которой сформированы три группы. В первую группу вошли измерения, выполненные за весь период наблюдения ($n = 69$), во вторую – измерения, где была нормогликемия ($n = 48$) и в третью – гипергликемия. Стрессовая гипергликемия определялась, как повышение уровня глюкозы в крови $\geq 11,1$ ммоль/л без ранее диагностиро-

ванного диабета [5]. Отсутствие диабета определялось анамнестически. Статистическая обработка материала выполнена пакетом программ SPSS. После проверки на нормальность распределения, с применением критерия Шапиро-Уилка, результат представлен в виде среднего значения с 95% доверительным интервалом $M [CI]$ или медианы с квартилями $Me (Q25; Q75)$. Для сравнения групп использованы параметрические и непараметрические критерии. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. Характеристика пациентов приведена в таблице 1. Оценка тяжести состояния по APACHE II и выраженности полиорганной недостаточности по SOFA выполнялась в день поступления.

Таблица 1
Характеристика пациентов в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита

Возраст, лет	Пол, м/ж	APACHE II, балл	SOFA, балл	СРБ 24*, мг/л	СРБ 48**, мг/л
40 (35; 55)	17/6	6,4 [4,6-8,2]	2 (1; 3)	84,6 [62,8-106,4]	194,0 [166,3-221,7]

Примечание: * – C-реактивный белок в первые 24 ч после поступления, ** – C-реактивный белок спустя 48 ч после поступления.

Результаты определения экскреции азота с мочой, энергетической потребности покоя, в зависимости от уровня гликемии, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Энергетическая потребность покоя, экскреции азота с мочой и уровень гликемии в раннюю фазу острого тяжелого панкреатита

Показатель	Группа 1 (n = 69)	Группа 2 (n = 48)	Группа 3 (n = 21)	p***=
REE*, ккал/сут	2350 (1960; 3000)	2500 (1990; 3025)	2329 [2031-2627]	0,358
ЭАМ**, г/сут	16,6 (12,7; 32,0)	15 (9,5; 29,2)	17,05 (14,5; 37,1)	0,067
Гликемия, ммоль/л	8,4 (6,3; 11,12)	6,9 [6,45-7,48]	11,8 (11,2; 16,6)	0,001

Примечание: * – энергетическая потребность покоя, ** – экскреция азота с мочой, *** – критерий Краскела-Уоллиса (сравнение 1,2,3 групп между собой).

Обсуждение полученных результатов. При парном сравнении второй и третьей групп (U-критерий Манна-Уитни) статистически значимое отличие получено по уровню гликемии ($p < 0,001$) и экскреции азота с мочой ($p = 0,022$), а по энергетической потребности покоя такой закономерности не обнаружено ($p = 0,157$). Стрессовая гипергликемия и резистентность к инсулину являются реакциями, которые позволяют хозяину выживать в периоды сильного стресса [11]. Чтобы глюкоза достигла клетки со сниженным кровотоком (ишемия, сепсис), она должна распространяться по градиенту концентрации из кровотока через интерстициальное пространство в клетку. Стрессовая гипергликемия приводит к новому балансу глюкозы, что обеспечивает более высокий «диффузионный градиент глюкозы» в крови, который максимизирует клеточное поглощение глюкозы в условиях плохого микрососудистого кровотока [9]. Однако до сих пор не ясно, является ли гипергликемия маркером тяжести заболевания или определяющим фактором прогноза, особенно по некоторым нозологиям. Известно, что тяжелая гипергликемия при поступлении связана с повышением 30-дневной смертности при сепсисе [14] и повышенной смертностью у пациентов с острым инфарктом миокарда [6]. В нашем исследовании из 23 обследуемых шестеро умерло, что составило 26% 30-дневной летальности. Если взять все измерения уровня гликемии, выполненные в эти три дня, то частота гипергликемии составила 66,6% среди умерших и всего 17,2%, среди выживших. Учитывая, что основным источником для глюконеогенеза являются скелетные мышцы, то можно предположить, что чем выше гипергликемия, тем сильнее должен быть катаболизм для обеспечения процесса глюконеогенеза необходимыми субстратами, что в свою очередь приводит к увеличению экскреции азота с мочой. Данное предположение согласуется с нашими результатами, согласно которым у пациентов со стрессовой гипергликемией статистически значимо повышается экскреция азота с мочой. Таким образом, чем сильнее патологическая реакция, в результате повреждения поджелудочной железы, способствующая развитию стрессовой гипергликемии, тем больше экскреция азота с мочой. Основное правило энергоснабжения организма основывается на том, что

небелковые калории необходимы для предотвращения окисления аминокислот [8]. Учитывая, что нам известна REE исследуемых, мы рассчитали, сколько необходимо небелковых калорий для того, чтобы усвоилось то количество азота, которое выделяется с мочой. Вычисления выглядят следующим образом:

$$(REE - ЭАМ \times 6,25 \times 4,1) / ЭАМ,$$

где 6,25 – коэффициент перевода азота в белок, 4,1 – калорический коэффициент белка. В нашем исследовании пациентам с нормогликемией необходимо 117,1 небелковых ккал/1 г азота (NPC/N), а с гипергликемией 61,7 ккал/г азота. Полученные результаты согласуются с существующими исследованиями, в которых отношение NPC/N колеблется от 125 до 225 ккал/г азота для пациентов без стресса [13] и согласно руководящим принципам Американского общества по парентеральному и энтеральному питанию, от 70-100 ккал/г азота для критически больных пациентов [10].

Выводы. В раннюю фазу острого тяжелого панкреатита стрессовая гипергликемия сопровождается статистически значимым повышением экскреции азота с мочой. Энергетическая потребность покоя не зависит от гликемии. У пациентов с нормогликемией на 1 грамм азота необходимо 117,1 небелковых ккалорий, а в группе с гипергликемией 61,7 ккал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banks P. A., Bollen T. L., Dervenis C. et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus // *Gut*. 2013. Vol. 62. № 1. P. 102-111.
2. Buter A., Imrie C. W., Carter C. R., Evans S., McKay C. J. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis // *Br J Surg*. 2002. Vol. 89. № 3. P. 298-302.
3. Deacon A., Sherwood R. A., Hooper J., Association for Clinical Biochemistry (Great Britain). Calculations in laboratory science. ACB Venture Publications, 2009.
4. Dungan K. M., Braithwaite S. S., Preiser J. C. Stress hyperglycaemia // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9677. P. 1798-1807.
5. Godinjak A., Iglica A., Burekovic A. et al. Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Management and Prognosis // *Med Arch*. 2015. Vol. 69. № 3. P. 157-160.
6. Hoebers L. P., Damman P., Claessen B. E. et al. Predictive value of plasma glucose level on admission for short and long term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Am J Cardiol*. 2012. Vol. 109. № 1. P. 53-59.
7. Klaude M., Mori M., Tjäder I. et al. Protein metabolism and gene expression in skeletal muscle of critically ill patients with sepsis // *Clin Sci (Lond)*. 2012. Vol. 122. № 3. P. 133-142.
8. Kreymann G., DeLegge M. H., Luft G., Hise M. E., Zaloga G. P. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups – a systematic review // *Clin Nutr*. 2012. Vol. 31. № 2. P. 168-175.
9. Losser M. R., Damoiseil C., Payen D. Bench-to bedside review: Glucose and stress conditions in the intensive care unit // *Crit Care*. 2010. Vol. 14. № 4. P. 231.
10. McClave S. A., Martindale R. G., Vanek V. W. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

- (A.S.P.E.N.) // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2009. Vol. 33. № 3. P. 277-316.
11. Soeters M. R., Soeters P. B. The evolutionary benefit of insulin resistance // Clin Nutr. 2012. Vol. 31. № 6. P. 1002-1007.
 12. Tenner S., Baillie J., DeWitt J., Vege S. S. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis // [published correction appears in Am J Gastroenterol. 2014. Vol. 109. № 2. P. 302]. Am J Gastroenterol. 2013. Vol. 108. № 9. P. 1400-1416.
 13. Teruyoshi A., Mari H., Moeko K., Seiji H. Non-Protein Calorie: Nitrogen Ratio (NPC/N) as an Indicator of Nitrogen Balance in Clinical Settings. Biomed J. // Sci. Tech. Res. 2018. Vol. 6. № 1. P. 5013-5018.
 14. van Vught L. A., Wiewel M. A., Klein Klouwenberg P. M. et al. Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients: Association With Outcome and Host Response // Crit Care Med. 2016. Vol. 44. № 7. P. 1338-1346.
-
- Контактная информация и сведения об авторах**
E-mail: sivkovog@mail.ru.
Сивков Олег Геннадьевич, к. м. н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень; доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; ORCID iD: 0000-0002-7694-9293.
Сивков Алексей Олегович, врач отделения анестезиологии и реанимации АО МСЧ «Нефтяник», г. Тюмень.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-87-94

Брынза Н. С., Сульдин А. М., Торопов Е. Е.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОНТРАЦЕПЦИИ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ПРЕРЫВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель. Исследовать медико-социальные аспекты контрацепции и их взаимосвязь с преждевременным прерыванием беременности.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью в качестве материала исследования были определены: официальные отчетные сведения о здоровье населения Тюменской области и деятельности организаций за 2016-2018 гг.; данные анкетного опроса 486 пациенток женской консультации ГБУЗ ТО «Родильный дом № 1» и ГБУЗ ТО «Родильный дом № 3» г. Тюмени, принявших решение завершить беременность артифициальным абортом.

Результаты. Согласно результатам анкетирования 486 женщин, выявлена низкая информированность женщин в вопросах контрацепции (206 женщин не имеют представлений о контрацепции). Из числа опрошенных, 325 женщин (66,8%) не используют контрацепцию, предпочитая аборт, как средство регулирования рождаемости. Из тех, кто не использует контрацепцию – 29,8% не доверяют подобным методам, 28,3% сохраняют надежду, что беременности все же не случится, 19,6% опасаются возникновения побочных эффектов, поскольку контрацепция вредна для здоровья, 12,5% сослались на отсутствие информации о средствах и методах контрацепции, 5,2% указывают на дороговизну средств контрацепции, 4,6% утверждают, что контрацепция противоестественна. При этом, в 74,2% случаев (352 женщины) наблюдались различные осложнения аборта: у 30,8% опрошенных женщин отмечается постабортный синдром, нарушение менструального цикла – у 10,0% опрошенных, сильное кровотечение во время проведения аборта отмечали 8,4% опрошенных, эндометрит, как последствие аборта – у 4,8% опрошенных, воспаление придатков матки – у 4,5% и пельвиоперитонит, как последствие аборта – у 1,6% опрошенных.

Заключение. Количество абортов среди женщин г. Тюмени с ростом (на 38,3%) от 26,1 сл. до 36,1 сл. на 100 родившихся живыми и мертвыми за период с 2016 г. по 2018 г. По материалам анкетного опроса женщин, пришедших на аборт, выявляется низкая информированность (42,3% от числа опрошенных) о средствах и методах контрацепции. Избегают применения средств контрацепции еще больше (66,8% от числа опрошенных), считая эти средства неэффективными и даже вредными для здоровья. Из числа женщин, применяющих средства контрацепции, барьерным методом пользуется 46,6%, методом физиологической контрацепции (прерванный половой акт) – 22,9% женщин, гормональным методом – 14,9%, внутриматочным – 8,7%, календарным – 6,8% женщин. Учитывая достаточно высокий уровень образования (с высшим образованием – 38,1%, со средне-специальным образованием – 52,0%, со средним общим образованием – 9,9% опрошенных женщин), представляется перспективным разъяснение этой группе женщин возможностей как средств контрацепции вообще, так и применения более современных и эффективных средств контрацепции, нежели барьерный и физиологический методы.

Ключевые слова: беременность, контрацепция, аборт.

Актуальность. Исторически сложилось, что биологической целью женщины является рождение и воспитание ребенка, однако в современном мире женщины выполняют большое количество социально-ориентированных дел, что в значительной степени влияет на их репродуктивное поведение [17]. Согласно данным мировой статистики в мире ежегодно от факторов, связанных с прерыванием беременности, умирает около 500 тыс. женщин [12]. Мировой опыт свидетельствует,

что использование современных контрацептивных методов как средств предупреждения нежелательной беременности ведет к снижению частоты абортов, в том числе нелегальных, что позволяет уменьшить материнскую смертность на 25-50% [14]. При отрицательной динамике прироста населения в Российской Федерации (по сведениям Росстата в 2019 г. убытие составило 213 593 человек), вопросы репродуктивных потерь всё более актуализируются. Как отмечает Стародубов В. И.

Brynza N. S., Suldin A. M., Toropov E. E.

Tyumen State Medical University, Tyumen

RESULTS OF A QUESTIONNAIRE SURVEY OF WOMEN WHO REGULATE FERTILITY THROUGH ARTIFICIAL ABORTION

Aim. To study the medical and social aspects of contraception and their relationship with premature termination of pregnancy.

Materials and methods. In accordance with the goal, the following materials were identified as the study material: official reporting information on the health of the population of the Tyumen region and the activities of organizations for 2016-2018; data from a questionnaire survey of 486 patients of the antenatal clinic GBUZ TO "Maternity hospital № 1 and № 3", Tyumen, who decided to terminate the pregnancy by artificial abortion.

Results. According to the results of a survey of 486 women, a low awareness of women in contraceptive issues was revealed (206 women have no idea about contraception). Of the respondents, 332 women (68.3%) believe that abortion is an integral part of a woman's life, while 325 women (66.8%) do not use contraception, preferring abortion as a means of birth control and use contraception – 161 women (33.1% of the number of respondents). From those who do not use contraception – 29.8% do not trust similar methods, 28.3% kept hope that pregnancy nevertheless does not happen, 19.6% are afraid of emergence of side effects as contraception is unhealthy, 12.5% referred to lack of information on means and methods of contraception, 5.2% indicate high cost of contraceptives, 4.6% claim that contraception is unnatural. At the same time, in 74.2% of cases (352 women) there were various complications of abortion: 30.8% of women surveyed have post-abortion syndrome, menstrual cycle disorder in 10.0% of respondents, severe bleeding during abortion was observed by 8.4% of respondents, endometritis as a consequence of abortion in 4.8% of respondents, inflammation of uterine appendages in 4.5% and pelvioperitonitis as a consequence of abortion in 1.6% of respondents.

Conclusion. The low awareness of women (42.3% of the total number of respondents) about the means and methods of contraception indicates wide opportunities for preventive work among women of childbearing age. Given the fairly high level of education of women (higher education – 38.1% of respondents, secondary special education – 52.0% of respondents, secondary general education – 9.9% of women surveyed), regulating pregnancy through abortion, it seems promising to explain this group of women the possibilities of using more modern and effective contraceptives than barrier and physiological methods.

Keywords: pregnancy, contraception, artificial abortion.

с соавт. [16], пренатальные потери до 28 недель гестации составляют суммарно 89,1% в структуре общих репродуктивных потерь. Доля аборт по медицинским показаниям составляет 15,4%. При этом, авторы отмечают, что «искусственный аборт, предпринимаемый по желанию женщины, отражает лишь несостоятельность применяемой контрацепции, сохранение которой невозможно для данной женщины (семьи) в настоящее время». Поскольку причины искусственных абортов лежат в социальной плоскости, то для разрешения проблемы необходимо принимать меры социального характера. С аналогичными выводами и предложениями выступает Завалко А. Ф. [7] показавшая, что доля причин социального характера (юный возраст, низкий доход, отсутствие жилья или неудовлетворительные жилищные условия) достигает 67,6%, медицинского характера составляет 9,3%, психологического – 23,1% в структуре причин искусственных абортов. Автор также указывает на необходимость решения проблем социального характера для изменения ситуации, обуславливающей принятие решения завершения беременности посредством аборта. Вероятно, что для центральных регионов Российской Федерации факторы социального характера играют ведущую роль, но в исследовании Н. С. Брынза, с соавт. [4], проведенное среди женщин г. Тюмени, обратившихся в женскую

консультацию по поводу искусственного аборта не было выявлено проблем с отсутствием жилья и/или низкого уровня материального благосостояния. Напротив, абсолютное большинство опрошенных старше 25 лет, проживают в благоустроенном жилье, имеют семью, детей. Абсолютное большинство женщин либо вовсе не принимают никаких мер по предотвращению возникновения беременности (61,1% опрошенных женщин), либо используют ненадежные способы предотвращения беременности (календарный – 20,0%, барьерный – 51,4% опрошенных женщин). Проблема искусственных абортов имеют скорее медико-социальный характер и причины подобного поведения женщин мы постарались рассмотреть в настоящем исследовании.

Цель. Рассмотреть медико-социальные аспекты контрацепции и их взаимосвязь с искусственным прерыванием беременности.

Материалы и методы. В качестве материала исследования были определены: данные официальной статистической отчетности Тюменской области за период с 2016 г. по 2018 г. [8], материалы анкетного опроса 486 женщин, принявших решение прекратить беременность посредством искусственного аборта. Анкетный опрос проводился на приеме акушера-гинеколога женской консультации ГБУЗ ТО «Родильный дом № 1» и ГБУЗ ТО «Родильный дом № 3» г. Тюмени. Женщины, обратив-

шиеся в лечебное учреждение по поводу прекращения текущей беременности посредством искусственного аборта, прошедшие доабортное консультирование и давшие своё согласие на заполнение анкеты, ответили на вопросы анкеты. В работе с пациентами лечебных учреждений соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской Декларацией Всемирной медицинской ассоциацией (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000).

Результаты. Сохранение репродуктивного здоровья женщин является одной из приоритетных задач, заявленных «Концепцией демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» [10, 15]. Между тем, аборт выступает в качестве одной из причин с негативным влиянием на течение последующих беременностей и родов [11]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире ежегодно осуществляется до 53 млн искусственных абортов [3]. По данным Росстата за период с 2015 г. по 2019 г. отмечается снижение абсолютного количества абортов (848,2 тыс. абортов в 2015 г., 836,6 тыс. абортов в 2016 г., 779,8 тыс. абортов в 2017 г., 661,0 тыс. абортов в 2018 г.). Количество абортов на 1000 женщин фертильного возраста также с тенденцией к снижению (23,8 в 2015 г., 23,8 в 2016 г., 22,3 в 2017 г., 19,0 в 2018 г.). Но, соотношение количества абортов к количеству родов не так однозначно, с ростом от 44 (на 100 родов) в 2015 г., до 44,6 (на 100 родов) в 2016 г., дальнейшим ростом до 46,4 (на 100 родов) в 2017 г. и некоторым снижением до 41,5 (на 100 родов) в 2018 г. Сведения о количестве абортов, включая мини-аборт, у женщин г. Тюмени, Тюменской области за период 2016-2018 гг. представлены в таблице 1.

Таблица 1

Число абортов, включая мини-аборт, у женщин г. Тюмень, Тюменской области за период 2016-2018 гг.

Годы	г. Тюмень		Тюменская область	
	абс.	на 1000 женщин фертильного возраста	абс.	на 1000 женщин фертильного возраста
2016	3192	16,5	9118	25,4
2017	3800	19,3	8235	22,8
2018	2725	13,6	8187	22,6

Как следует из таблицы 1, количество абортов среди женщин г. Тюмени в 2018 г. со снижением на 14,6% по сравнению с 2016 г., равно как и в Тюменской области со снижением на 10,2% в 2017 г. по сравнению с 2016 г. (t критерий = 38,9) и снижением на 0,87% в 2018 г. по сравнению с 2017 г. (t критерий = 2,9). Однако, в связи с изменениями уровня рождаемости, количество абортов среди женщин г. Тюмени в расчете на 100 родившихся живыми или мертвыми, выглядит уже не так однозначно. Сведения о количестве абортов, включая мини-аборт, у женщин г. Тюмени, Тюменской области за период 2016-2018 гг. отражены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, количество абортов (на 100 родившихся живыми или мертвыми) среди жен-

щин г. Тюмени с ростом (на 16,9%) за период с 2016 г. по 2017 г. и последующим ростом (на 3,6%) за период с 2017 г. по 2018 г. При этом, в Тюменской области динамика абортов со снижением на 0,76% за период с 2016 г. по 2018 г. (t критерий = 4.2).

Таблица 2

Число абортов, включая мини-аборт, у женщин г. Тюмень, Тюменской области за период 2016-2018 гг. (на 100 родившихся живыми или мертвыми)

Годы	г. Тюмень	Тюменская область
2016	26,1	39,2
2017	30,51	38,45
2018	31,6	38,9

Результаты изучения прерывания беременности в зависимости от срока прерывания представлены в таблице 3.

Таблица 3

Сроки прерывания беременности у женщин г. Тюмень и Тюменской области за период 2016-2018 гг.

Годы	г. Тюмень		Тюменская область	
	до 12 недель, %	13-21 неделя, %	до 12 недель, %	13-21 неделя, %
2016	85,81	14,19	91,85	8,15
2017	86,90	13,10	92,45	7,55
2018	87,74	12,26	92,96	7,04

Как следует из таблицы 3, прерывание беременности в сроки 13-21 неделя с постоянным снижением как в г. Тюмень (в 2016 г. – 14,19%, в 2017 г. – 13,1% и в 2018 г. – 12,26% от всего количества абортов), так и в Тюменской области (в 2016 г. – 8,15%, в 2017 г. – 7,55% и в 2018 г. – 7,0% от всего количества абортов).

Снижается количество женщин, решивших прервать первую беременность как в г. Тюмень (384 женщины в 2016 г., 362 женщины в 2017 году и 200 женщин в 2018 году), так и в Тюменской области и 634 женщины в 2016 г., 551 женщина в 2017 году и 527 женщин в 2018 году).

Конец XX века отмечен разработкой и распространением современных контрацептивных технологий (гормональные и внутриматочные, хирургическая стерилизация и др.) [2, 11]. В то же время, их использование предполагает необходимость медицинского контроля и индивидуального подбора [5].

Сведения об использовании средств контрацепции женщинами, состоящими под диспансерным наблюдением г. Тюмень и Тюменской области, за период 2016-2018 гг. (на 1000 женщин фертильного возраста) представлены в таблице 4.

Как следует из таблицы 4, отмечается уменьшение (на 13,2%) использования внутриматочных спиралей среди женского населения г. Тюмени (от 127,7 случаев в 2016 году до 110,8 случаев на 1000 женщин фертильного возраста в 2018 году) и женского населения Тюменской области (от 175,2 сл. в 2016 г. до 149,5 сл. на 1000 женщин фертильного возраста). В то же время,

использование гормональных средств контрацепции увеличилось (на 15,5%) среди женщин фертильного возраста г. Тюмени (от 231,2 случаев в 2016 году до 267,0 случаев в 2018 году на 1000 женщин фертильного возраста).

Таблица 4

Использование средств контрацепции женщинами, состоящими под диспансерным наблюдением г. Тюмень и Тюменской области, за период 2016-2018 гг. (на 1000 женщин фертильного возраста)

Годы	г. Тюмень		Тюменская область	
	внутри-маточные спирали	гормональные контрацептивы	внутри-маточные спирали	гормональные контрацептивы
2016	127,7	231,2	175,2	225,0
2017	131,51	251,33	177,48	243,34
2018	110,8	267,0	149,5	246,4

Увеличение доли современных методов контрацепции, способствовало снижению абсолютного числа аборт как в Тюменской области, так и в г. Тюмени. Вместе с тем, сохраняется многочисленная группа женщин, использующих аборт в качестве средства регулирования рождаемости. В целях выявления причин, способствующих сохранению представлений об аборте как о надежном средстве решения проблем нежелательной беременности, нами был проведен анкетный опрос 486 женщин, пришедших на аборт в женские консультации ГБУЗ ТО «Родильный дом № 1» и ГБУЗ ТО «Родильный дом № 3» г. Тюмени. Вопросы, предъявленные в анкете, затрагивали преимущественно возраст, семейное положение, образование, условия проживания и др. стороны жизни женщин.

Распределение опрошенных в зависимости от возраста представлено на рисунке 1.

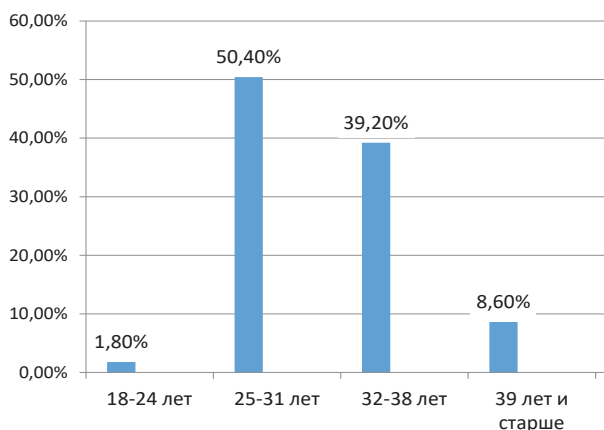


Рис. 1. Распределение опрошенных в зависимости от возраста

Согласно данным на рисунке 1, на возрастную группу 18-24 лет приходится 1,8% опрошенных (9 женщин), на возрастную группу 25-31 лет приходится 50,4% от числа опрошенных (245 женщин), на возрастную группу 32-38 лет – 39,2% опрошенных (190 женщин) и на возрастную группу 39 лет и старше – 8,6% опрошенных (42 женщины).

В зависимости от семейного положения опрошенные женщины распределились следующим образом: в официальном браке состоит 64,2% опрошенных, в гражданском браке 14,2% и не замужем 21,6% женщин. Распределение опрошенных в зависимости от семейного положения в различных возрастных группах (18-24 года, 25-31 год, 32-38 лет, 39 лет и старше) представлено в таблице 5.

Таблица 5

Распределение опрошенных женщин в зависимости от семейного положения и возраста

Семейное положение	Возраст									
	18-24 года		25-31 год		32-38 лет		39 лет и старше		итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не замужем	9	100	44	18,0	37	19,5	15	35,7	105	21,6
Официальный брак	0	0	176	71,8	112	58,9	24	57,2	312	64,2
Гражданский брак	0	0	25	10,2	41	21,6	3	7,1	69	14,2
Итого	9	100	245	100	190	100	42	100	486	100

Как следует из таблицы 5, в возрастной группе 18-24 г. все опрошенные не замужем, в возрастной группе 25-31 год 71,8% опрошенных находятся в официальном браке, 10,2% в гражданском браке, 18,0% не замужем, в возрастной группе 32-38 лет в официальном браке 58,9% опрошенных, 21,6% в гражданском браке и 19,5% не замужем, в возрастной группе 39 лет и старше в официальном браке 57,2% опрошенных, 7,1% в гражданском браке и 35,7% не замужем.

Со средне-специальным образованием 253 женщины (52,0% респондентов), с высшим образованием – 185 женщин (38,1%) и средним общим образованием – 48 женщины (9,9% респондентов).

Из числа опрошенных проживает в собственной квартире 346 (71,2%) женщин, проживает в собственном доме 62 (12,7%) женщины, арендуют жилье или проживают в общежитии 78 (16,1%) женщин. Стабильный доход отметили 72,1% женщин. Не постоянный доход имеют 27,9% женщин. Ежемесячный доход более 40 тысяч рублей в месяц отметили 8,8% респондентов, с доходом 30-40 тысяч рублей указали 38,5% респондентов, доход 20-30 тысяч рублей указали 41,2% респондентов и доход 10-20 тысяч рублей в месяц отметили 11,5% респондентов.

Распределение респондентов в зависимости от доходов по возрастным группам представлено таблице 6.

Согласно таблице 6, наименее обеспеченные женщины с доходом 10-20 тыс. руб. в месяц относятся к возрастной группе 18-24 года – все 9 женщин. В возрастной группе 25-31 г. с доходом 10-20 тыс. руб. в месяц – 7,7%, с доходом 20-30 тыс. руб. в месяц – 21,6%, с доходом 30-40 тыс. руб. в месяц – 60,4% и с доходом свыше 40 руб. в месяц – 10,3% опрошенных в данной возрастной группе. В возрастной группе 32-38 лет с доходом

10-20 тыс. руб. в месяц – 14,2%, с доходом 20-30 тыс. руб. в месяц – 61,0%, с доходом 30-40 тыс. руб. в месяц – 17,4% и с доходом свыше 40 руб. в месяц – 7,4% опрошенных в данной возрастной группе. В возрастной группе 39 лет и старше с доходом 10-20 тыс. руб. в месяц – 2,4%, с доходом 20-30 тыс. руб. в месяц – 73,8%, с доходом 30-40 тыс. руб. в месяц – 14,3% и с доходом свыше 40 руб. в месяц – 9,5% опрошенных в данной возрастной группе.

Таблица 6

Распределение опрошенных женщин в зависимости от доходов по возрастным группам

Доход в месяц (тыс. руб.)	Возраст									
	18-24 года		25-31 год		32-38 лет		39 лет и старше		итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10-20	9	100	19	7,7	27	14,2	1	2,4	56	11,5
20-30	0	0	53	21,6	116	61,0	31	73,8	200	41,2
30-40	0	0	148	60,4	33	17,4	6	14,3	187	38,5
40 и более	0	0	25	10,3	14	7,4	4	9,5	43	8,8
Итого	9	100	245	100	190	100	42	100	486	100

Среди респондентов из полной родительской семьи – 63,5%, из неполной родительской семьи – 28,4%, сироты – 8,1%. Не имеют детей – 108 женщин, в т.ч.: 98 женщин с первой беременностью, вторая беременность у 10 женщин. Из опрошенных, с одним ребенком – 45,7% женщин, с двумя детьми – 38,9% женщин, с 3-мя и более – 15,4% женщин.

Имеют представление о методах контрацепции 280 женщин (57,6% от числа опрошенных), не имеют представлений о контрацепции – 206 (42,4%) женщин. Из числа женщин, имеющих представление о средствах

контрацепции, лишь 57,5% используют средства контрацепции (161 женщина). Распределение опрошенных женщин по вопросам информированности о методах контрацепции в зависимости от возраста представлено в таблице 7.

Согласно таблице 7, в возрастной группе 18-24 года все опрошенные имеют представление о методах и средствах контрацепции. В возрастной группе 25-32 года имеют представление о методах контрацепции – 41,6%, тогда как не имеют представления о методах контрацепции – 58,4% от числа опрошенных в данной возрастной группе. В возрастной группе 32-38 лет имеют представление о методах контрацепции 79,5%, не представляющих что такое контрацепция – 20,5% от числа опрошенных в данной возрастной группе. В возрастной группе 39 лет и старше соотношение как в возрастной группе 25-31 год (42,8% опрошенных имеют представление о контрацепции, 57,2% от числа опрошенных в данной возрастной группе не имеют представления о методах и средствах контрацепции).

Из числа опрошенных, не используют средства контрацепции 325 женщин (в т.ч.: 206 заявили, что не знают ничего о таких средствах и 119 имеют представление, но не применяют средства контрацепции).

Из числа, использующих средства контрацепции (161 женщина), барьерным методом пользуется 75 женщин (46,6% от числа опрошенных), методом физиологической контрацепции (прерванный половой акт) – 37 женщин (22,9% от числа опрошенных) гормональным методом – 24 женщины (14,9% от числа опрошенных), внутриматочным – 14 женщин (8,7% от числа опрошенных), календарным – 11 женщин (6,8% от числа опрошенных). Использование преимущественно барьерного метода контрацепции обуславливает ненадежность предупреждения беременности, что закономерно

Таблица 7

Распределение опрошенных в зависимости от информированности о средствах и методах контрацепции в различных возрастных группах

Знания о методах контрацепции	Возраст/									
	18-24 года		25-31 год		32-38 лет		39 лет и старше		итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Имеют представление о средствах и методах контрацепции	9	100	102	41,6	151	79,5	18	42,8	280	57,6
Не имеют представления о средствах и методах контрацепции	0	0	143	58,4	39	20,5	24	57,2	206	42,4
Итого	9	100	245	100	190	100	42	100	486	100

Таблица 8

Распределение респондентов по методам контрацепции в различных возрастных группах

Методы контрацепции	Возраст									
	18-24 года		25-31 год		32-38 лет		39 лет и старше		итого	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Барьерный	9	100	47	19,02	18	9,81	3	8,69	77	15,9
Гормональный	0	0	9	3,64	18	9,81	0	0	27	5,5
Внутриматочный	0	0	5	2,02	7	3,92	2	6,52	14	2,7
Календарный	0	0	4	1,61	9	4,91	3	8,69	16	3,3
Физиологический	0	0	20	8,09	17	8,82	1	4,34	38	7,9
Не используют методы контрацепции	0	0	160	65,6	121	63,7	33	78,2	314	64,7
Итого	9	100	245	100	190	100	42	100	486	100

вызывает недоверие опрошенных женщин к методам контрацепции в целом.

Распределение респондентов по методам контрацепции в различных возрастных группах представлено таблице 8.

Как следует из таблицы 8, в возрастной группе 18-24 года все опрошенные в качестве средства контрацепции отметили барьерный метод. В возрастной группе 25-31 г. не используют контрацепцию 65,6% опрошенных, барьерный метод применяют 19,02% опрошенных, метод физиологической контрацепции отметили 8,09% опрошенных, гормональный – 3,64% опрошенных, внутриматочный – 2,02% применяют и 1,61% опрошенных пользуются календарным методом. В возрастной группе 32-38 лет не используют контрацепцию 63,7% опрошенных, барьерный метод применяют 9,81% опрошенных, метод физиологической контрацепции отметили 8,82% опрошенных, гормональный – 9,81% опрошенных, внутриматочный – 3,92% применяют и 4,91% опрошенных пользуются календарным методом. В возрастной группе 39 лет и старше, не используют контрацепцию 78,2% опрошенных, барьерный метод применяют 8,69% опрошенных, метод физиологической контрацепции отметили 4,34% опрошенных, календарный метод – 8,69% опрошенных, внутриматочный – 6,52% опрошенных, гормональный метод в этой возрастной не применяют.

Среди тех кто использует контрацепцию, 54,2% опрошенных узнали о методах и средствах из средств массовой информации (печать, телевидение, радио), 32,4% – от знакомых, 4,3% – от родителей, из научной литературы – 4,1%, другое – 5% опрошенных.

Интересным представляется распределение женщин в зависимости от уровня образования и имеющихся знаний о средствах и методах контрацепции (табл. 9).

Согласно таблице 9, наиболее информированными в вопросах контрацепции являются женщины с высшим образованием – 36,0% от числа опрошенных, среди респондентов с высшим образованием менее всего женщин не имеющих представлений о контрацепции – 2,0% от числа всех респондентов. Наименее информированными о средствах и методах контрацепции являются женщины со средне-специальным образованием – 32,3% от числа опрошенных и женщины со средним общим образованием – 8,0% от числа всех опрошенных.

Нами были рассмотрены причины, по которым женщины, не используют контрацепцию, в том числе: 29,8% не доверяют подобным методам, 28,3% сохраняли

надежду, что беременности не случится, 19,6% опасаются возникновения побочных эффектов, поскольку контрацепция вредна для здоровья, 12,5% сослались на отсутствие информации о средствах и методах контрацепции, 5,2% указывают на дороговизну средств контрацепции, 4,6% утверждают, что контрацепция противоестественна.

Из тех, кто не использует контрацепцию по причине недоверия, 64 женщины имеют опыт беременности, несмотря на использование контрацепции и 32 женщины сослались на опыт беременности у знакомых, несмотря на применение контрацепции.

По результатам анкетирования установлено, что у 352 женщин (72,4% от числа всех опрошенных) были те или иные осложнения аборта, в том числе: постабортный синдром – 42,6%, нарушение менструального цикла – 9,9%, сильное кровотечение во время проведения аборта – 8,2%, эндометрит – 4,8%, воспаление придатков матки – 4,5%, пельвиоперитонит – 2,4%.

Несмотря на наличие постабортных осложнений, позиции «запрета на аборт» не высказала ни одна из опрошенных женщин, явлением обыденного порядка жизни женщины, не вызывающим у них протест, считают 330 женщин (67,9% от числа всех опрошенных), 156 женщин (32,1% от числа опрошенных) считают, что аборт безусловно, явление негативного порядка, но обстоятельства вынуждают прибегать к этой процедуре. Распределение отношения к аборту опрошенных женщин в зависимости от возраста выявило, что в возрастной группе 25-31 г. – 66,1% женщин, а в возрастной группе 32-38 лет – 62,8% считают аборт нормальной процедурой, соответственно 33,9% женщин в возрастной группе 25-31 г. и 37,2% опрошенных в возрастной группе 32-38 лет высказывали негативное отношение к абортам, но указывали, что обстоятельства вынуждают прибегать к этой процедуре. В возрастной группе 100% опрошенных относятся к абортам как к явлению обыденного порядка.

Обсуждение. Распространённость абORTов – один из ведущих показателей, по которым оцениваются состояние здоровья населения и отношение государства к проблемам материнства и детства. Именно поэтому вопросы профилактики искусственного прерывания беременности всегда привлекали к себе большое внимание государства и общества (Полунин В. С., Полупина Н. В., Буслаева Г. Н., Турбина Ю. О., 2018) [13]. Проблема абORTов складывается из нескольких

Таблица 9

Распределение опрошенных в зависимости от уровня образования и представлений о средствах и методах контрацепции

Образование/ знания о методах контрацепции	Среднее общее		Среднее специальное		Высшее		Итого	
	абс	% ко всему количеству опрошенных	абс.	% ко всему количеству опрошенных	абс.	% ко всему количеству опрошенных	абс.	% ко всему количеству опрошенных
Имеют представление о средствах и методах контрацепции	9	1,85	96	19,75	175	36,0	280	57,6
Не имеют представления о средствах и методах контрацепции	39	8,02	157	32,3	10	2,05	206	42,4
Итого	48		253		185		486	

причин, в числе которых – неиспользования контрацептивов или отсутствием их как таковых, подростковая беременность, низкий уровень образования, социально-экономическая зависимость женщины от источника дохода, медицинские причины (хромосомные аномалии, пороки в развитии плода) [6, 7, 9]. По данным Завалко А. Ф. [7], нежелательную беременность посредством искусственного аборта прекращают преимущественно «молодые женщины (средний возраст 22-23 года), относящиеся к рабочему классу (48,6%), в половине случаев имеющие низкий доход и неудовлетворительные (в 25%) жилищные условия». В связи с этим автор заключает, что «снижение частоты аборта возможно путем устранения психологических (20-25%) и социальных (70%) причин, заставивших женщину прервать беременность». В нашем исследовании подростковую беременность как проблему мы не выявили (в возрасте младше 25 лет всего 9 женщин из 486 опрошенных). Низкий уровень образования также не выявили (средне-специальное образование – 52,0% респондентов, высшее – 38,1%, среднее общее – 9,9% респондентов). Равно как, социально-экономические и медицинские проблемы, оказались не актуальными. Тогда как, неиспользование средств и методов контрацепции представляется нам основной причиной возникновения нежелательной беременности и искусственного аборта. Как отмечают Kantorová V., Wheldon M. C., Ueffing P., Dasgupta A. N. Z. за период с 2000 по 2019 г. показатель использования современных средств контрацепции среди замужних женщин репродуктивного возраста во всем мире вырос чуть более чем на 2,1% (с 55,0% до 57,1%) [19]. Неиспользование средств и методов контрацепции возникает по причине незнания о таких методах и средствах или недоверия к средствам и методам контрацепции. В нашем исследовании, из числа опрошенных, имеют представление о средствах и методах контрацепции всего лишь 57,6%. Из числа женщин, имеющих представление о средствах контрацепции, лишь 57,5% используют средства контрацепции. Из числа женщин, использующих средства контрацепции, получили информацию из средств массовой информации (печать, телевидение) – 54,2%, 32,4% – от знакомых, 4,3% – от родителей, 4,1% – из научной литературы, другое – 5% опрошенных. Очевидно, что врачи акушеры-гинекологи не заняли своего достойного места среди источников информации о средствах и методах контрацепции. Полуниин В. С. с соавт. [13], указывают, что при опросе врачей, абсолютное большинство ответов сводилось к нехватке времени на приеме для проведения подобной работы. Между тем, именно акушеры-гинекологи могли бы дать подробные разъяснения применения и последствий применения средств и методов контрацепции женщинам, сомневающимся в эффективности (29,8% от числа не использующих средства и методы контрацепции), опасаящимся вредных и побочных эффектов для своего здоровья (19,6% от числа не использующих средства и методы контрацепции). Кроме того, только врачи акушеры-

гинекологи в состоянии разъяснить последствия аборта для здоровья самой женщины. В нашем исследовании медицинские последствия аборта отмечены у 72,4% от числа всех опрошенных, в том числе: постабортный синдром – 42,6%, другие нарушения (эндометрит, пельвиоперитонит и пр.) – 29,8%.

Заключение. Низкая информированность женщин (42,3% от числа опрошенных) о средствах и методах контрацепции свидетельствует о широких возможностях для профилактической работы среди женщин фертильного возраста. Учитывая достаточно высокий уровень образования женщин (высшее образование – 38,1% опрошенных, средне-специальное образование – 52,0% опрошенных, среднее общее образование – 9,9% опрошенных женщин), регулирующих беременность посредством аборта, представляется перспективным разъяснение этой группе женщин возможностей применения более современных и эффективных средств контрацепции нежели барьерный и физиологический методы.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Агапова М. С., Максимова Н. А., Фёдоров Н. М. Социальный портрет студентов ТюмГМУ в вопросах о репродуктивном здоровье // Научный форум. Сибирь. 2019 Т. 4, № 2. С. 8-9.
2. Алехина А. Г., Петров Ю. А., Блесманович А. Е. Влияние искусственного прерывания беременности на репродуктивные возможности женщин // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2019. № 1. С. 15-19.
3. Безопасный аборт: рекомендации для систем здравоохранения по вопросам политики и практики. Режим доступа: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/9789241548434/ru.
4. Брызна Н. С., Сульдин А. М., Иванова А. Д. Социально-гигиеническая характеристика женщин, принявших решение о завершении беременности посредством аборта // Медицинская наука и образование Урала. 2019. № 1. С. 117-122.
5. Дикке Г. Б. Современные стратегии репродуктивного выбора – мировой и отечественный опыт // Акушерство и гинекология. 2015. № 3. С. 5-10.
6. Елгина С. И., Золоторевская О. С., Разумова В. А., Кратовский А. Ю. Медико-социальный портрет женщин перед прерыванием беременности в ранние сроки // Мать и дитя в Кузбассе. 2018. № 2 (73). С. 44-47.
7. Завалко А. Ф. Медико-социальная характеристика женщин, поступивших на искусственное прерывание беременности // Вестник новых медицинских технологий. 2010. Т. 17. № 3. С. 7-9.
8. Здоровье населения Тюменской области (без автономных округов) и деятельность учреждений здравоохранения в 2018 году (статистические материалы). Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2019. 338 с.
9. Зыкова О. Б., Хлабыстова Н. В. Аборт как социальное явление // Электронный сетевой политематический журнал «Научные труды КубГТУ». 2018, № 1. С. 189-198.
10. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_71673/7a46cb13de731db3333fcd77a4f7887e468287e3.

11. Нифантова Р. В., Кривенко Н. В. Репродуктивные технологии как социальные инновации в системе здравоохранения // Экономика региона. 2014. № 3. С. 191-197.
12. Петров Ю. А., Байкулова Т. Ю. Современные представления о проблеме искусственного прерывания беременности (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8-5. С. 727-731.
13. Полунин В. С., Полунина Н. В., Буслаева Г. Н., Турбина Ю. О. Социально-гигиенические аспекты профилактики аборт // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2018. Т. 26. № 3. С. 148-150.
14. Сакевич В. И. Аборты в мире: неравномерная динамика и неравный доступ // ДемоскопWeekly. 2018. № 773-774. С. 1-20.
15. Сакевич В.И., Денисов Б. П. Репродуктивное здоровье населения и проблема аборт в России: новейшие тенденции // Социологические исследования. 2019. № 11. С. 140-151.
16. Стародубов В. И., Суханова Л. П., Сыченков Ю. Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России // Социальные аспекты здоровья населения. 2011. № 6 (22). С. 1.
17. Толмачев Д. А., Ямщикова Т. В., Нажмудинова З. Ш., И.И., Шамгунова И. И. Некоторые медико-социальные аспекты аборт среди женщин репродуктивного возраста // Наука, образование и культура. 2017. № 9. С. 92-94.
18. Тусупкалиев А. Б., Абдрахманова А. А., Байтова А. Т. Медикаментозный аборт // Академический журнал Западной Сибири. 2016. Т. 12, № 1. С. 72-73.
19. Kantorová V, Wheldon MC, Ueffing P, Dasgupta ANZ (2020) Estimating progress towards meeting women's contraceptive needs in 185 countries: A Bayesian hierarchical modelling study. PLoS Med 17 (2): e1003026. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003026>.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: souldine@mail.ru.

Брынза Наталья Семеновна, д. м. н., заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сульдин Александр Михайлович, д. м. н., профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Торопов Егор Евгеньевич, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-95-98

Елфимова И. В., Елфимов Д. А., Шумель А. И., Лебедева Д. И., Кручинин Е. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17», г. Тюмень

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ОТКАЗЕ ОТ КУРЕНИЯ

Актуальность. Контроль развития хронических неинфекционных заболеваний является одной из основных массовых работ современной профилактической медицины. При проведении данной работы современная медицина уделяет основную роль влиянию на модифицируемые факторы риска. Среди этих факторов риска развития хронических неинфекционных заболеваний особое место занимает курение.

Цель. Провести анализ оказания медицинской помощи при отказе от курения на примере городской поликлиники.

Материалы и методы. Нами проведен анализ оказания медицинской помощи по отказу от курения в условиях городской поликлиники.

Результаты. Оказание медицинской помощи по отказу от курения в нашей стране проводится в условиях амбулаторно-поликлинической помощи. Данная помощь заключается в комплексном сопровождении пациента, включающее индивидуальное консультирование и регулярные контрольные явки к врачу.

Заключение. Анализ оказания медицинской помощи по отказу от курения показал свою эффективность, что подтверждено клинической ситуацией.

Ключевые слова: отказ от курения, профилактика, диспансеризация, индивидуальное консультирование.

Актуальность. Курение единственный модифицируемый фактор риска ряда социально-значимых болезней, таких как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), злокачественные новообразования и другие хронические неинфекционные заболевания (ХНИЗ), которые можно предотвратить. Многие из этих болезней, заложенные в детстве или в юности, в силу наследственно-конституциональных причин, впоследствии реализовываются под воздействием внешних факторов, из которых курение самый распространенный, агрессивный, но в то же время, предотвратимый.

Мероприятия по профилактике и снижению курения включают законодательные и административно-правовые акты, просвещение населения и оказание медицинской помощи тем, кто курит.

Наиболее актуальным представляется комплексный подход к профилактике заболеваний, обусловленных курением, с учетом раннего выявления факторов риска и/или признаков этих болезней и применением мер по предупреждению или прекращению потребления табака.

Несомненно, важнейшее значение для профилактики возникновения и прогрессирования этих болезней имеет прекращение потребления табака, предупреждение закуривания и снижение риска пассивного курения.

Особая роль в профилактике и снижении распространенности курения принадлежит медицинским работникам, которые должны участвовать в оказании помощи курящим, информировании, мотивировании в пользу отказа от курения, в том числе и личным примером.

Цель исследования. Провести анализ оказания медицинской помощи при отказе от курения на примере городской поликлиники.

Материалы и методы. При оказании медицинской помощи по отказу от курения в нашей стране принята нормативная база.

Нормативная документация:

- Федеральный закон от 23.02.2013 № ФЗ-15 «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака»;
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 № 916н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «пульмонология»;
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.09.2015 № 683н «Об утверждении Порядка организации и осуществления профилактики неинфекционных заболеваний и проведения мероприятий по формированию здорового образа жизни в медицинских организациях»;
- Методические рекомендации «Оказание медицинской помощи взрослому населению по профилактике и отказу от курения» (2012 г.);
- Клинические рекомендации «Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака» (2018 г.);
- Приказ Департамента здравоохранения Тюменской области от 16.07.2018 № 457 «Об организации оказания медицинской помощи, направленной на прекращение потребления табака, лечение табачной зависимости и последствий потребления табака в медицинских организациях Тюменской области»;

Elfimova I. V., Elfimov D. A., Shumel A. I., Lebedeva J. I., Kruchinin E. V.

Tyumen State Medical University, Tyumen

City polyclinic No. 17, Tyumen

PRACTICAL ASPECTS OF SMOKING CESSATION

Controlling the development of chronic non-communicable diseases is one of the main mass activities of modern preventive medicine. In this work, modern medicine focuses on the influence of modifiable risk factors. Among these risk factors for developing chronic non-communicable diseases, Smoking occupies a special place.

Aim. *To analyze the provision of medical care when quitting Smoking on the example of a city polyclinic.*

Materials and methods. *We have analyzed the provision of medical care for quitting Smoking in a city polyclinic.*

Results. *Medical care for quitting Smoking in our country is provided in the conditions of outpatient care. This assistance consists of comprehensive patient support, including individual counseling and regular check-UPS to the doctor.*

Conclusions. *The analysis of medical care for quitting Smoking has shown its effectiveness, which is confirmed by the clinical situation.*

Keywords: *smoking cessation, prevention, medical examination, individual counseling.*

- Приказ Министерства здравоохранения РФ № 124н от 13 марта 2019 г. «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения»;
 - Приказ Министерства здравоохранения РФ № 173н от 29 марта 2019 г. «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми»;
 - Приказ Министерства здравоохранения РФ № 164н от 27 марта 2019 г. «О внесении изменений в Положение об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению, утвержденное приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 15 мая 2012 № 543н»;
 - Методические рекомендации «Организация проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения» (2019 г.)
- К основным задачам оказания медицинской помощи по отказу от курения относятся:
- формирование у граждан ответственного отношения к своему здоровью и здоровью своих близких;
 - мотивирование их к отказу от вредных привычек, в том числе отказу от потребления табака;
 - повышение информированности населения о факторах риска хронических неинфекционных заболеваний;
 - выявление, постановка на диспансерный учет, формирование плана диспансерного наблюдения пациентов с фактором риска курение;
 - проведение группового (школа здоровья) и индивидуального углубленного консультирования по отказу от курения;
 - назначение медикаментозной терапии для снижения никотиновой зависимости.

С января 2018 года в рамках внедрения программы системы менеджмента качества в ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17» проходили заседания рабочих групп по различным направлениям, в том числе – организация профилактической работы. По результатам

заседаний рабочими группами были разработаны: алгоритмы по проведению диспансеризации и профилактическим медицинским осмотрам; алгоритмы по школам здоровья (в том числе по школе здоровья для пациентов, желающих отказаться от курения); внедрены новые методы привлечения пациентов на школы здоровья (видеотрансляция, объявление по громкой связи поликлиники даты, времени проведения, название школы здоровья, ФИО, должность лектора, размещение расписания школ здоровья на всех информационных стендах поликлиники, официальном сайте поликлиники); алгоритмы углубленного, краткого, индивидуального и группового консультирования (в том числе по отказу от курения); проведена оптимизация маршрутизации пациентов.

Всего за 2018 год в ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17» выявлено и поставлено на диспансерный учет 1478 человек с фактором риска табакокурение. Из них: 988 мужчин, 490 женщин. Результаты были получены при проведении диспансеризации и профилактических осмотров.

Результаты исследования. Нами проведена большая работа по информационной составляющей данного анализа. Отделение медицинской профилактики ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17» совместно с кафедрой медицинской профилактики и реабилитации ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России проведены:

- телефонные обзвоны пациентов с установленным фактором риска табакокурение (Z72.0 по МКБ-Х) за декабрь 2018 года (156 человек – 59 женщин и 97 мужчин);
- выяснение статуса курения, мотивации к отказу от курения;
- запись пациентов на приём к врачу отделения медицинской профилактики ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17» с указанием даты, времени приема и фамилии врача для получения медицинской помощи по отказу от курения;
- информирование о возможности пройти обучение в школе здоровья для желающих отказаться от курения.

При проведении профилактических медицинских осмотров и диспансеризации определенных групп взрослого населения все специалисты поликлиники, а также медицинские регистраторы, при обращении пациента в поликлинику по вопросам оказания медицинской помощи по отказу от курения имеют возможность записать пациента на индивидуальное углубленное консультирование в отделение медицинской профилактики.

На приеме у врача отделения медицинской профилактики, в рамках индивидуального углубленного консультирования по отказу от курения, всем пациентам проводилось:

- оценка степени мотивации к отказу от курения (мотивационный тест);
- оценка степени никотиновой зависимости (тест Фагерстрема);
- оценка типа курительного поведения (анкета Хорна);
- оценка курения, как фактора риска заболеваний (расчет индекса курящего человека);
- определение угарного газа (СО) и карбоксигемоглобина в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора и спирографии;
- мотивационное консультирование – 5 «П» (причины отказа от курения, последствия курения, преимущества отказа от курения, препятствия для отказа от курения, повторение попыток);
- формирование группы пациентов для группового консультирования по отказу от курения;
- назначение медикаментозной терапии (по показаниям) для уменьшения интенсивности синдрома отмены табакокурения и коррекции респираторных нарушений;
- оформление индивидуальной карты учета пациента с регистрацией всех результатов консультирования и обследования, определения плана диспансерного наблюдения.

В школе здоровья для желающих отказаться от курения проводилось обучение по следующим темам:

Занятие № 1: «Курение и здоровье» (компоненты табачного дыма, влияние курения на здоровья человека, определение угарного газа и карбоксигемоглобина в выдыхаемом воздухе, стадии курения, курительный статус, причины курения, оценка типа курительного поведения, расчет индекса пачка/лет, формирование зависимости от никотина, оценка степени никотиновой зависимости и степени мотивации к отказу от курения, что дает отказ от курения).

Занятие № 2: «Как отказаться от табачной зависимости» (симптомы отмены, медикаментозное лечение табакокурения, анализ привычных для слушателя ситуаций, связанных с курением табака, поиск альтернативы курению, приемы преодоления желания закурить после отказа от курения, упражнение для тренировки глубокого дыхания, ответы на вопросы, подведение итогов).

После проведения занятий пациентам раздавались информационные наглядные памятки по отказу от курения и вреде курения.

Из 156 пациентов (с установленным фактором риска табакокурения за декабрь 2018 года) количество ответивших на звонок составило 84 человека. Из них:

- 8 человек указали на то, что уже бросили курить;
- 68 человек согласились пройти индивидуальное углубленное консультирование по отказу от курения на приеме у врача или посетить школу здоровья для желающих отказаться от курения;
- 37 человек получили индивидуальное углубленное консультирование по отказу от курения на приеме у врача терапевта;
- 12 человек прошли обучение в школе здоровья по отказу от курения;

Через 1 месяц был проведен контрольный опрос. По результатам которого выявлено, что:

- 11 человек отказались от курения;
- 26 человек продолжают курить и они приглашены на повторное индивидуальное углубленное консультирование через 3 месяца.

Далее нам хотелось бы представить клиническую ситуацию.

Пациент И., 04.04.1991 г. Стаж курения 15 лет, выкуривает 20-30 сигарет в сутки. Сопутствующая патология: не выявлено.

Обратился в ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17» для прохождения профилактического медицинского осмотра.

При проведении анкетирования выявлен фактор риска Z72.0 (МКБ-Х), поставлен на диспансерный учет. По результаты постановки на учет был разработан план диспансерного наблюдения, проведено краткое профилактическое консультирование по отказу от курения.

Для соблюдения требований диспансерного наблюдения пациент записан на приём к врачу терапевту отделения медицинской профилактики с целью прохождения индивидуального углубленного консультирования.

На индивидуальном углубленном консультировании пациенту проведены:

- анкетирование (мотивация высокая – 8 баллов, уровень никотиновой зависимости по тесту Фагерстрема – 5 баллов – средняя зависимость);
- определение концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора (15 ppm);
- мотивационное консультирование по методике 5 «П»;
- разработан и представлен индивидуальный план по отказу от курения;
- назначено медикаментозное лечение (препарат Варениклин по схеме).

Через 1 месяц пройдена контрольная явка в отделении медицинской профилактики.

На контрольном приеме проведены:

- выяснение статуса курения: спустя 2 недели после индивидуального углубленного консультирования – полный отказ от табакокурения;
- определение концентрации угарного газа в выдыхаемом воздухе с помощью газоанализатора (4 ppm);

– повторное индивидуальное консультирование: причины и методы борьбы с возможными «побочными» эффектами отказа от курения (раздражительность, набор веса и т. д.), профилактика рецидива.

По индивидуальному плану по отказу от курения назначена контрольная явка через 3 месяца.

Заключение. Таким образом, по представленной клинической ситуации при оказании медицинской помощи по отказу от курения наглядно видно, что индивидуальное консультирование и индивидуальный подход к каждому пациенту оказывает положительный результат. При достаточной мотивации пациент готов отказаться от курения, у пациента возрастает комплаентность, и как результат, улучшается качество жизни.

Выстроенная система оказания медицинской помощи по отказу от курения показывает свою состоятельность и эффективность. Основной целью проведения комплекса мероприятий по отказу от курения является снижения заболеваемости, инвалидизации, а так же преждевременной смертности.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аутлев К. М., Кручинин Е. В., Алиев Ф. Ш., Алимов И. А. и др. Динамика развития артериальной гипертензии у пациентов с морбидным ожирением, перенесших бариатрическую операцию // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21, № 1 (101). С. 75-78.
2. Гамбарян М. Г., Калинина А. М., Попович М. В., Старовитов М. Л. и др. Потребность в медицинской помощи по отказу от курения и ее реализация: результаты российского опроса взрослого населения по оценке государственной политики противодействия потреблению табака эпоха-рф // Профилактическая медицина. 2019. Т. 22, № 4. С. 26-36.
3. Елфимова И. В., Елфимов Д. А., Хамитова Л. Р. Распространенность и взаимосвязь отдельных факторов риска ишемической болезни сердца // Медицинская наука и образование Урала. 2018. Т. 19, № 2. С. 114-118.
4. Ефанов А. Ю., Шевелева О. Е., Туровинина Е. Ф., Хвощ Р. Н. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди больных артериальной гипертензией, состоящих на диспансерном наблюдении в Тюменской области // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, № 1 (97). С. 133-137.
5. Иванова С. С., Смирнова М. А. Влияние личностных особенностей на статус курения // Академический журнал Западной Сибири. 2018. Т. 14, № 3. С. 58-62.
6. Левшин В., Слепченко Н. Формирование мотивации на отказ от табакокурения // Врач. 2018. Т. 29, № 2. С. 22-25.
7. Левшин В., Слепченко Н., Ладан Б. Опыт внедрения дистанционной квалифицированной помощи в отказе от табакокурения через интернет // Врач. 2019. Т. 30, № 7. С. 23-28.
8. Левшин В. Ф., Слепченко Н. И. Оценка эффективности квалифицированной помощи в отказе от табакокурения // Профилактическая медицина. 2016. Т. 19, № 5. С. 47-54.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: iyelfimova@mail.ru.

Елфимова Ирина Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры медицинской профилактики и реабилитации института НПР 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.

Шумель Анна Игоревна, врач-терапевт ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 17», г. Тюмень.

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.

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

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-99-101

Комарова Л. Н., Звезда С. А., Агафонова Е. Н., Колодкина Е. С., Дубошинский Р. И.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина», г. Тюмень

ВАРИКОЗНАЯ БОЛЕЗНЬ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С HALLUS VALGUS

Наше исследование посвящено сочетанной патологии опорно-двигательного аппарата – Hallus valgus и варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК), которые часто встречаются в хирургической практике. Исследование позволило оценить частоту сочетания варикозной болезни нижних конечностей и Hallus valgus, а также выявить основные факторы, способствующие развитию данных патологий.

Методы и принципы исследования. С целью выявления и подтверждения сочетанной патологии (ВБНК и Hallus valgus) проведено инструментальное обследование (рентгенография стопы в двух проекциях) у 40 (36,7%) пациентов из 109, находившихся на лечении в хирургическом отделении клиники кафедры общей хирургии на базе ЧУЗ «КБ РЖД-Медицина» больницы г. Тюмени за 2019 год и пролеченных по поводу ВБНК. Для проведения социологического исследования была разработана анкета.

Результаты. Основной причиной развития данных заболеваний является генетическая предрасположенность, которая обусловлена врождённой патологией соединительной ткани и слабостью венозной стенки. Приобретёнными факторами являются: характер жизни и работы (частые длительные статические нагрузки, ношение неудобной обуви), ожирение.

Выявлено, что сочетанная патология (ВБНК и Hallus valgus) встречается у каждого третьего, страдающего ВБНК. По результатам анкетирования, установлено, что у 28 (70%) пациентов имеется наследственный фактор. Из приобретённых факторов преобладают длительные статические нагрузки, на втором месте – ожирение, диагностированное в 16 случаях (у 11 женщин и у 5 мужчин).

Выводы. Частота встречаемости данных патологий вместе составила 36,7%. Системный подход позволяет всесторонне оценить различные патологические сдвиги в крово- и лимфообращении. Разработан и внедрён в практическое здравоохранение (среди муниципальных городских поликлиник г. Тюмени) буклет «Сочетанная патология опорно-двигательного аппарата».

Ключевые слова: hallus valgus, варикозная болезнь нижних конечностей, факторы риска, сочетанная патология.

Введение. Hallus valgus (HV) и варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК) являются одними из самых распространенных микст-заболеваний среди патологий опорно-двигательного аппарата, приобретенных в течение жизни.

По данным различных авторов, ВБНК встречается в 25% случаев, причем у женщин гораздо чаще. У людей трудоспособного возраста данная патология в 6-10 раз чаще, чем у других [7]. Значимость данной смешанной патологии опорно-двигательного аппарата обусловлена высокой частотой встречаемости (15-72%) и недостаточно удовлетворительными результатами лечения (9-28%) [2].

В настоящее время наблюдается увеличение числа лиц с вальгусным отклонением первого пальца стопы разной степени тяжести и ВБНК. Это служит причиной интереса хирургов к малотравматичным вмешательствам.

Актуальность. Микст-патология различных врожденных и приобретенных патологий стопы (Hallus valgus) с варикозной болезнью нижних конечностей является нередким случаем в клинической практике.

Несмотря на распространенность и длительную историю изучения этих проблем, в настоящее время нет

единого взгляда на многие вопросы, начиная с эпидемиологических данных и этиологии и, завершая единым протоколом лечения [6].

Цель. Изучить частоту встречаемости сочетанной патологии опорно-двигательного аппарата (варикозной болезни нижних конечностей и Hallus valgus) и выявить основные факторы, способствующие её развитию.

Материалы и методы: теоретические (анализ и синтез исследований по данной проблеме); социологическое (метод анкетирования); экспертный анализ и системный подход. Для выявления и подтверждения клапанной недостаточности кроме выполнения пробы Гаккенбруха всем больным выполнено ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей, используя ультразвуковой сканер ClearVue 550 (Philips, Нидерланды), конвексный датчик 2-5 МГц, линейный датчик 4-13 МГц). Проводился клинический осмотр тыльной и подошвенной поверхности стоп на обеих ногах, при этом особое внимание уделялось состоянию кожи, пульсации артерий, чувствительности, а также функциям и ограничению движений в суставах. Оценивали: форму, подвижность, наличие или отсутствие деформации 1-го плюснефалангового сустава и образующих его костей; наличие и локализацию

Komarova L. N., Zvezda S. A., Agafonova E. N., Kolodkina E. S., Duboshinsky R. I.

Tyumen State Medical University, Tyumen

Clinical Hospital RRW-Medicine, Tyumen

VARICOSE VEINS WITH HALLUX VALGUS

Our research is dedicated to the combined pathology of musculoskeletal system – Hallux valgus with varicose veins of lower extremities that are common in the surgical practice. This study allowed us to estimate frequency of hallux valgus and varicose veins combined with each other and also to identify main factors that contribute to these diseases progression.

Methods and principles of the research. *To diagnose the combined pathology instrumental investigation (foot X-ray in two planes) was performed in 40 (36,7%) patients out of 109 that were under treatment in the surgical unit of the General Surgery department in “Private Healthcare Institution Clinical Hospital Russian Railways– Medicine”, Tyumen in 2019 and had varicose veins treated previously. A questionnaire was developed for conducting a sociological study.*

Results. *The main reason of these diseases occurring is the congenital connective tissue defect and the veins wall weakening caused by the genetic predisposition. The acquired factors are: lifestyle and type of work (frequent and protracted static muscle load, wearing uncomfortable footwear), obesity.*

It is identified that the combined pathology (Varicose veins and Hallux Valgus) occur in every third patient, suffering from varicose veins. According to the results of the survey, 28 (70%) patients have genetic factors. Prolonged static load prevails among acquired factors, obesity takes the second position and it is diagnosed in 16 cases (11 women and 5 men).

Conclusion. *The frequency of these diseases occurring together was 36,7% in our study. Systemic approach allows to comprehensively assess various pathological changes in the blood and lymph circulation. “Combined pathology of musculoskeletal system” booklet was developed and implemented into the practical healthcare (among municipal polyclinics of Tyumen).*

Keywords: *hallux valgus, varicose veins of the lower extremities, risk factors, combined apthology.*

болевых ощущений; изменения со стороны подошвенной поверхности, наличие кератоза и т. д., контрактуры; наличие ассоциированных деформаций: (молоткообразную деформацию 2-го пальца стопы; снижение и распластывание сводов стопы; положение пяточной кости.) Для того, чтобы подтвердить диагноз HV, выполнялась в прямой и боковой проекциях рентгенография стопы, где оценивали положение первой плюсневой кости и первого пальца, соотношение суставных поверхностей, участвующих в образовании 1-го плюснефалангового сустава, наличие признаков деформирующего артроза суставов стоп. И определяли угол отклонения первого пальца кнаружи и соответственно степень HV.

В соответствии с целью исследования определился ряд задач: провести анализ научной литературы по изучаемой теме; разработать анкету для проведения социологического исследования среди пациентов, страдающих одновременно вальгусным отклонением стопы и варикозной болезнью нижних конечностей, изучить частоту встречаемости данной сочетанной патологии. Немаловажными задачами также стали: привлечение внимания населения к данной проблеме и разработка информационного буклета по оптимизации качества жизни больных с данной микст-патологией.

Главный симптом в клинической картине вальгусной деформации стопы является отклонение первого пальца кнаружи. У больных отмечается боль в области первого плюснефалангового сустава, где постепенно увеличивается косточка, появляется покраснение кожи в области данного сустава. Со временем образуется так называемая поперечно-распластанная стопа, которая

не способна выполнять функцию амортизатора веса тела [5].

В основе классификационного разделения степеней поперечного плоскостопия HV лежит выраженность двух ее основных компонентов – «ключа» деформации: медиальное (варусное) отклонение I плюсневой кости и вальгусное отклонение I пальца и разделяется на три степени: 1 степень – угол HV < 25°, угол между M1M2 < 12°; 2 степень – угол HV < 35°, угол между M1M2 < 16°; 3 степень – угол HV > 35°, угол между M1M2 > 16°. От степени деформации первого пальца будет зависеть тактика лечения HV [7, 10].

Наиболее частым проявлением ВБНК являются тяжесть в ногах, наличие варикозно расширенных вен на ногах, отёки, чувство распирания в икроножных мышцах, цианоз кожи нижних конечностей. Общей клинической картиной для данных патологий являются болевой синдром, постоянные отеки нижних конечностей.

За период с 26.12.2018 по 25.12.2019 в хирургическом отделении ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Тюмень с диагнозом: варикозная болезнь нижних конечностей с клиническими формами С2 и выше было пролечено 109 человек. Стадию варикозной болезни нижних конечностей определяли с использованием клинического раздела международной классификации СЕАР (1995). Следует отметить, что у более половины пациентов была выявлена II степень ХВН. Из 109 пролеченных пациентов с ВБНК дополнительное клиническое обследование (рентгенография стопы в двух проекциях: фронтальной и боковой) и социологическое исследование проведено у 40 (36,7%) пациентов, у которых была диагностирована

данная сочетанная патология. Для социологического исследования была составлена анкета, состоящая из 15 вопросов, включающая следующие разделы: паспортные и анамнестические данные для выявления наследственного и/или приобретённого факторов, давность заболевания, проводимое лечение и его результат, использование в повседневной жизни ортопедических стелек, межпальцевых перегородок и др.

Результаты исследования. На основании проведенного исследования мы выявили связь между HV и ВБНК. Частота встречаемости Hallus valgus выявлена у каждого третьего пациента, страдающего варикозной болезнью нижних конечностей. Средний возраст пациентов составил 48 лет, при этом минимальный возраст – 24 года, максимальный – 81 год. Соотношение мужчин и женщин определено как 1:2. Процент мужчин составил 33,9%, женщин – 66,1%.

Основной причиной развития данных заболеваний является генетическая предрасположенность, которая обусловлена врождённой патологией соединительной ткани и слабостью венозной стенки (в анамнезе заболевания выявлен наследственный фактор). Приобретёнными факторами, способствующими развитию обоих заболеваний, являются: характер жизни и работы (частые длительные статические нагрузки, ношение неудобной обуви и обуви на высоких каблуках), ожирение, возраст, женский пол. По результатам анкетирования, установлено, что у 28 (70%) пациентов имеется наследственный фактор. Из приобретённых факторов преобладают постоянные длительные статические нагрузки, на втором месте – ожирение, диагностированное в 16 случаях (у 11 женщин и у 5 мужчин). Распределение пациентов по клиническим стадиям Hallus valgus в зависимости от угла отклонения первого пальца кнаружи было следующим: I стадия – 30% (12) пациентов, II стадия – 55% (22) и III – 15% (6 человек). Следует отметить, что половина пациентов (50%), у которых была выявлена сочетанная патология, не знали о имеющемся у них поперечном плоскостопии и развившемся Hallus valgus.

Выводы. Частота встречаемости данных патологий (ВБНК и Hallus valgus) вместе составила 36,7%. Необходимо отметить, что одним из важнейших практических вопросов является выбор оптимального комплекса исследования функционального состояния статодинамики и венозного оттока. Системный подход позволяет всесторонне оценить различные патологические сдвиги в крово- и лимфообращении, выявить нарушения функциональной состоятельности нижних конечностей.

На фоне изменения положения стопы, на фоне вальгусного отклонения I пальца ухудшается венозный отток крови, что проявляется более ранними и выраженными отёками и болевым синдромом. Комплексное лечение таких пациентов должно быть направлено на устранение и/или снижение патологических факторов обоих заболеваний. «Однобокое» лечебное воздей-

ствие на механизмы развития варикозной болезни нижних конечностей, не обращая внимания при этом на имеющееся вальгусное отклонение I пальца, не даст высокого эффекта от лечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абиев Т.М., Жумакаев А. К., Абенев Д. Е. Современные методы лечения вальгусной деформации первого пальца стопы // Журнал «Медицина и экология». 2015. № 3.
2. Варикозная болезнь нижних конечностей: методические рекомендации / сост. А. В. Алекберзаде, Е. М. Липницкий. Москва, 2017. С. 6-8.
3. Гарбуз А. И., Гарбуз И. Ф. Хирургическое лечение hallux valgus // Международный журнал экспериментального образования. Кишенев, 2016. № 6-1. С. 80-81.
4. Голева А. В. Hallux valgus // Ортопедия. Москва, 2010. № 13. С. 22-24.
5. Горелик С. Г., Литынский А. В., Поляков П. И. Современные проблемы варикозной болезни нижних конечности (эпидемиология, диагностика, лечение) и ее особенности у лиц старших возрастных групп // Гериатрическая хирургия. 2016.
6. Ершов Д. В., Прозоровский Д.В, Романенко К. К. SCARF остеотомия при лечении hallux valgus // Травма. Харьков. 2013. Т. 14, № 2. С. 132-136.
7. Кавалерский Г. М., Петров Н. В., Бровкин С. В., Ларионов А. А., Карев А. С., Таджиев Д. Д. Новая методика оперативного лечения Hallux valgus пожилых // Московский хирургический журнал. 2018. № 6 (34).
8. Комарова Л. Н. Варикозная болезнь вен нижних конечностей у работников железнодорожного транспорта ст. Тюмень // Материалы XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России. Новосибирск. Флебология. 2016. Т. 10, № 2, выпуск 2. С.19.
9. Котельников Г. П., Лосев И. И., Сизоненко Я. В., Каторкин С. Е. Особенности диагностики и тактики лечения пациентов с сочетанным поражением опорно-двигательной и венозной систем нижних конечностей // Новости хирургии. Самара. 2013. Т. 21, № 3. С. 42-53.
10. Кузьмин В.И., Черкашов А. М., Шарамко Т. Г., Горохов М. А. Наш опыт хирургического лечения больных с поперечным плоскостопием, halluxvalgus // Российский медико-биологический вестник им. Академика И. П. Павлова. Москва. 2016. Т. 24, № 3. С. 108-117.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: lnkomarova@mail.ru.

Комарова Лидия Николаевна, к. м. н., член АФР, доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; врач-хирург, флеболог ЧУЗ «Клиническая больница РЖД-Медицина» г. Тюмень.

Звезда Сергей Александрович, ординатор кафедры онкологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Агафонова Елена Николаевна, студентка лечебного факультета 4 курса ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Колодкина Екатерина Николаевна, студентка лечебного факультета 4 курса ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

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

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-102-105

Лебедева Д. И., Елфимова И. В., Быченко С. М., Скорикова В. Г., Кравченко А. В.,
Постникова Т. В., Кустова Е. И., Пономарева Е. А., Исаева Ж. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

ФАКТОРЫ РИСКА ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ПОПУЛЯЦИИ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Цель: выявления факторов риска геморрагической трансформации (ГТ) после внутривенного тромболитика.

Материалы и методы: в исследование включено 100 историй болезни пациентов, которым была проведена тромболитическая терапия. В зависимости от исхода пациенты были разделены на 2 группы: с и без ГТ – 89 и 11 пациентов соответственно. Проводился анализ клинико-демографических характеристик пациентов, анализ клинико-неврологического статуса с использованием шкал NIHSS, Rankin, Ривермид и Ватерлоу.

Результаты: выявлено, что среди пациентов с ГТ курящих было 54,5%, тогда как в группе больных без ГТ – 29,2% ($p < 0,05$). Также выявлены значимые различия при анализе шкал Rankin, Ривермид и Ватерлоу при поступлении, а также на следующий день после проведения вмешательства и при выписке ($p < 0,05$).

Заключение: фактором риска развития ГТ является курение, что необходимо учитывать при разработке программ ТЛТ.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, геморрагическая трансформация, региональный сосудистый центр.

Актуальность. Острый ишемический инсульт (ИИ) – ведущая причина смерти во всем мире. По мере увеличения продолжительности жизни, неуклонно растет и число пациентов с заболеваниями, характерными для пожилого возраста, включая инсульт [2]. Большая часть ишемических острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) возникает вследствие окклюзии артерий головного мозга тромбом или эмболом. Источником тромбоэмболии могут служить тромботические массы, сформировавшиеся в полости сердца (кардиоэмболический вариант) или крупном артериальном сосуде (артерио-артериальная эмболия) [10].

Стандартом лечения ИИ в остром периоде считается тромболитизис [15]. Клинические исследования демонстрируют, что через 3 месяца у пациентов, получавших рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (РТАП), отмечается значительно меньшая инвалидизация, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [14].

Внутривенное введение РТАП в течение 4,5 часов после появления симптомов – эффективный метод лечения ИИ, позволяющий улучшить клинические исходы, однако введение РТАП не лишено определенного риска. Одним из серьезных осложнений при введении РТАП с целью тромболитизиса является связанная с ним геморрагическая трансформация (ГТ) [9].

ГТ может возникать спонтанно, либо как осложнение тромболитизиса у больных с ишемическим инсультом [1]. Основными патогенетическими факторами в развитии ГТ считаются восстановление кровотока в окклюзированном сосуде путем фрагментации или лизиса эмбола и его продвижение в дистальные отделы сосудистого

русла, ишемическое повреждение сосудистой стенки с последующим выходом *per diapedesum* форменных элементов крови (либо кровоизлиянием по типу гематомы) в очаг инфаркта мозга. Как отмечается многими исследователями, ГТ наиболее часто встречается при кардиоэмболическом варианте ишемического инсульта – до 50-70% всех кардиоэмболий [8].

По результатам современных исследований, к факторам, значительно повышающим риск ГТ после введения РТАП, относят массивные инфаркты головного мозга, область инфаркта, наличие фибрилляции предсердий, высокий балл по шкале NIHSS и гипергликемию [5, 11]. Однако факторы риска ГТ после внутривенного тромболитизиса не до конца изучены [7]. Таким образом, целью данного исследования стало выявления факторов риска ГТ после внутривенного тромболитизиса.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 100 историй болезни пациентов, поступивших в Региональный сосудистый центр ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2» в период 2019 г., которым была проведена тромболитическая терапия.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, которое включало оценку времени появления симптомов заболевания, клинико-неврологического статуса с использованием шкал NIHSS, а также Rankin, Ривермид и Ватерлоу, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам проводилось нейровизуализационное исследование (КТ или при необходимости МРТ – до, в 1-е и 7-е сутки после ТЛТ, а также при любом ухудшении состояния), ультразвуковое экстра- и транскраниальное дуплексное сканирование, ЭКГ и/или Эхо-КГ,

Lebedeva D. I., Elfimova I. V., Bychenko S. M., Skorikova V. G., Kravchenko A. V.,
Postnikova T. V., Kustova E. I., Ponomareva E. A., Isaeva Zh. A.

Tyumen State Medical University, Tyumen
Regional treatment and rehabilitation center, Tyumen
Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen

RISK FACTORS OF HEMORRHAGIC TRANSFORMATION AFTER THROMBOLYSIS IN ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN TYUMEN DISTRICT

Aim: identification of risk factors of hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolytic therapy.

Patients and methods: the study included 100 medical records of patients, who underwent thrombolytic therapy. Patients were divided into two groups according to the outcome: 89 patients with HT and 11 patients without HT. Clinical and demographic characteristics of patients were analyzed, including neurological status assessment using NIHSS, Rankin, Rivermead and Waterloo scales.

Results: among patients with HT 54.5% were smokers, compared to 29.2% in no HT group ($p < 0.05$). Significant differences in Rankin, Rivermead and Waterloo scales on admission, after the intervention and at discharge were observed ($p < 0.05$).

Conclusion: smoking is as a significant risk factor of HT, which should be taken into account in the development of thrombolytic therapy programs.

Keywords: ischemic stroke, thrombolytic therapy, hemorrhagic transformation, regional vascular center.

клинические и биохимические лабораторные исследования. У 11 пациентов с ИИ была выявлена ГТ, вид которой определялся с использованием критериев ECASS-II.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения SPSS 20.0, Statistica 8.0 для Windows (StatSoftInc., USA), Биостат (издательский дом «Практика», 2006). Описательная статистика для качественных учетных признаков представлена в виде абсолютных значений, процентных долей и 95% доверительных интервалов данных процентных долей. Сравнение значимости различий количественных учетных признаков между группами проводилось с помощью критерия Манна-Уитни, а сравнение значимости различий качественных учетных признаков – с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2). Данные представлялись как $M \pm SD$ (M – средняя, SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиана (25 и 75 процентиля) – при ненормальном распределении. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В таблице 1 представлены основные показатели организации медицинской помощи больным с ОНМК в Тюменской области и РСЦ в 2019 году.

Как видно из представленной таблицы в РСЦ была госпитализирована практически половина пациентов с инсультами Тюменской области (51,5%), в том числе и с ИИ (52,2%). В период «терапевтического окна» в РСЦ было госпитализировано 53,7% пациентов, из которых ТЛТ проведена в 12,5% случаев.

Среди пациентов, включенных в исследование мужчин было 51 (51,0%), а женщин – 49 (49,0%) человек. Средний возраст пациентов, которым проводилась ТЛТ составил $66,3 \pm 11,2$ года (от 36 до 88 лет). При оценке факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний было выявлено, что артериальная гипертензия наблюдалась у 87 (87,0%) человек, сахарный диабет 2 типа – у 19 (19,0%), фибрилляция предсердий – у 6 (6,0%), инфаркт

миокарда или ОНМК в анамнезе имели 19 (19,0%) и 18 (18,0%) человек соответственно. Курили 32 (32,0%) пациента. При сравнении данных показателей среди пациентов с и без ГТ были выявлены статистически значимые различия по статусу курения: в группе пациентов с ГТ курящих было в 1,9 раза больше по сравнению с теми пациентами, у которых после проведения тромболитической терапии не наблюдалось ГТ (табл. 2).

Таблица 1

Показатели организации медицинской помощи больным с ОНМК в Тюменской области и РСЦ за 2019 год

Показатель	Тюменская область	РСЦ
Количество пациентов с инсультами	5022	2585
Количество пациентов с ИИ	3779	1973
Число больных с ОНМК, госпитализированных в профильные отделения для лечения больных с ОНМК в первые 4,5 часа от начала заболевания	2109	1059
Число пациентов с ИИ, которым была проведена ТЛТ	226	132
Летальный исход после ТЛТ	19	10

Таблица 2

Клинико-демографические характеристики пациентов

Показатели	Больные без ГТ (n = 89)	Больные с ГТ (n = 11)
Возраст	$66,3 \pm 11,3$ (36-88)	$66,7 \pm 11,5$ (46-81)
Пол (м : ж)	45 (50,6%): 44 (49,4%)	6 (54,5%): 5 (45,5%)
Артериальная гипертензия	78 (88,6%)	9 (81,8%)
Сахарный диабет	17 (19,3%)	2 (18,2%)
Фибрилляция предсердий	23 (26,1%)	3 (27,3%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	15 (16,9%)	4 (36,4%)
ОНМК в анамнезе	15 (16,9%)	3 (27,3%)
Курение	26 (29,2%)	6 (54,5%) *

Примечание: * – $p < 0,05$ – значимые различия между группами с и без ГТ.

У пациентов с ГТ САД сразу после ТЛТ был значимо выше, чем у пациентов без ГТ (162 [152; 170] мм рт. ст. и 150 [138; 165] мм рт. ст.; $p < 0,05$). Данная тенденция сохранялась в течение часа активного наблюдения за пациентами и через 60 минут после ТЛТ САД было 156,5 [147; 168] мм рт. ст. и 144 [131; 154] мм рт. ст. у пациентов с и без ГТ соответственно ($p < 0,05$). ДАД также было значимо выше сразу после ТЛТ и через 60 минут у пациентов с ГТ (96 [91; 100] и 91 [88; 98]) по сравнению с пациентами без ГТ (90 [80; 94] и 82 [78; 90] соответственно) ($p < 0,05$). Различий по ЧСС до после проведения ТЛТ между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

По шкале NIHSS не было выявлено различий между пациентами с и без ГТ как до, так и в течение первых 60 минут после ТЛТ ($p > 0,05$). Степень инвалидизации пациентов, оцененная по шкале Rankin, была значимо выше на следующий день после ТЛТ и при выписке у пациентов с ГТ ($p < 0,05$).

Индекс мобильности Ривермид был значимо выше до проведения вмешательства, а также на следующий день и при выписке у пациентов без ГТ по сравнению с пациентами с ГТ ($p < 0,05$), несмотря на то, что улучшение показателей мобильности отмечено в обеих группах. Средний балл по шкале Ватерлоу был выше у пациентов с ГТ до и на следующий день после проведения ТЛТ ($p < 0,05$), тогда как после выписки различий между группами не наблюдалось ($p > 0,05$). В таблице 3 представлены данные клинико-неврологического статуса пациентов.

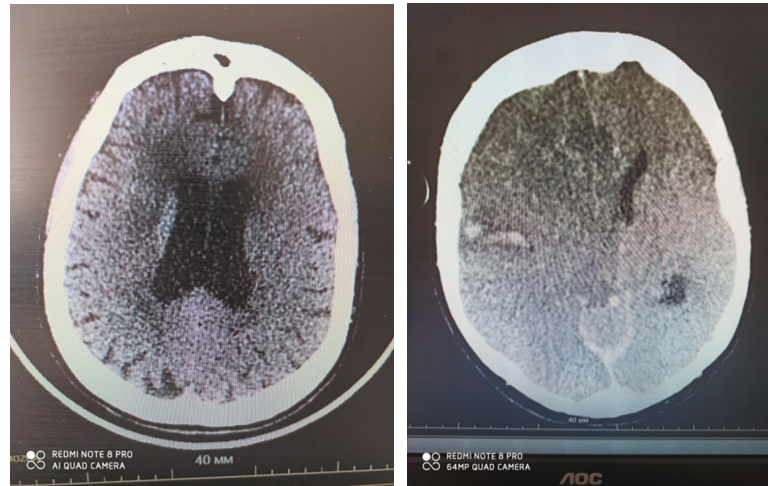


Рис. 1. КТ головного мозга до и через 24 часа после проведения тромболитика у пациента с ГТ

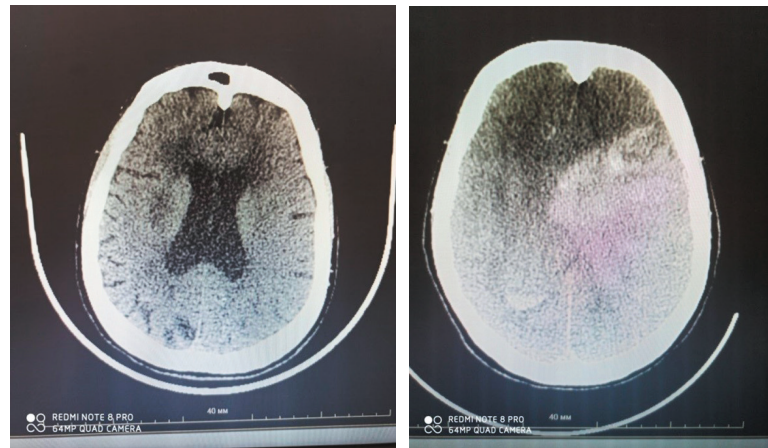


Рис. 2. КТ головного мозга до и через 24 часа после проведения тромболитика у пациента с ГТ с фатальным исходом

Таблица 3

Клинико-неврологический статус обследованных пациентов

Показатель	Больные без ГТ	Больные с ГТ
NIHSS при поступлении	9,0 [6,0; 12,0]	9,5 [6,0; 11,0]
NIHSS сразу после ТЛТ	9,0 [6,0; 13,0]	7,5 [6,0; 15,0]
NIHSS через 15 минут после ТЛТ	8,0 [6,0; 12,0]	6,5 [5,0; 15,0]
NIHSS через 30 минут	7,0 [5,0; 11,0]	6,0 [3,0; 15,0]
NIHSS через 45 минут	6,0 [4,0; 10,0]	5,5 [2,0; 15,0]
NIHSS через 60 минут	6,0 [4,0; 10,0]	5,5 [1,0; 15,0]
Rankin при поступлении	4,0 [3,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]
Rankin на следующий день	3,0 [2,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0] *
Rankin при выписке	2,0 [1,0; 4,0]	3,0 [2,0; 4,0] *
Ривермид при поступлении	3,0 [1,0; 5,0]	1,0 [1,0; 4,0] *
Ривермид на следующий день	9,0 [3,0; 10,0]	6,0 [1,0; 7,0] *
Ривермид при выписке	13,0 [4,0; 14,0]	6,5 [3,0; 14,0]
Ватерлоу при поступлении	14,0 [11,0; 20,0]	18,0 [16,0; 25,0]*
Ватерлоу на следующий день	12,0 [10,0; 15,0]	13,5 [10,0; 24,0]*
Ватерлоу при выписке	10,0 [8,0; 15,0]	10,0 [10,0; 24,0]

Примечание: * – $p < 0,05$ – значимые различия между группами с и без ГТ.

На рисунках 1 и 2 представлены примеры бессимптомной и фатальной ГТ у пациентов после проведения ТЛТ.

При оценке исхода заболевания выявлено, что умерших пациентов среди тех, у которых развилась ГТ, было в 6,5 раз больше по сравнению с пациентами без ГТ (36,4% и 5,6% соответственно) после ТЛТ ($p < 0,01$).

Заключение. Реперфузионная терапия обеспечивает улучшение клинических исходов при остром ИИ, однако связана со значительным риском ГТ по сравнению с консервативным лечением [16]. Таким образом, решение относительно тактики лечения ишемического инсульта становится дилеммой при возникновении ГТ. Раннее прогнозирование ГТ могло бы значительно упростить принятие правильного решения относительно тактики лечения ИИ и избежать неблагоприятных исходов и ухудшения прогноза.

В проведенном исследовании было выявлено, что курящих пациентов среди тех, у кого развилась ГТ было значимо больше, чем среди тех, у кого ГТ не возникло. Это может быть связано с несколькими факторами. Во-первых, основной компонент сигарет – никотин; длительное курение может способствовать выбросу

надпочечниками адреналина, норадреналина и других катехоламинов, что может приводить к повышению артериального давления и ГТ [3]. Во-вторых, курение провоцирует воспалительные изменения в сосудах, которые изменяют структуру и функцию кровеносных сосудов с повышением проницаемости сосудистой стенки и ГТ. Наконец, никотин, содержащийся в табаке, может напрямую угнетать функцию сосудистого эндотелия, нарушать эластичность стенок артерий и способствовать нарушению гематоэнцефалического барьера, приводя к повышению вероятности ГТ. В корреляционном исследовании, проведенном в 2018 году, была продемонстрирована сильная взаимосвязь числа выкуриваемых в день сигарет и риском ишемического инсульта у мужчин молодого возраста [12]. Также существуют доказательства дозозависимой взаимосвязи между курением сигарет и риском инсульта у лиц среднего и пожилого возраста [13]. В свете вредоносного влияния курения на здоровье, для профилактики инсульта настоятельно рекомендуется отказаться от курения [4].

На сегодняшний день не существует четких рекомендаций по лечению ГТ, однако раннее прогнозирование ГТ является ключевым компонентом для принятия решения относительно тактики лечения ИИ.

Выводы. Таким образом в результате проведенного исследования было выявлено, что фактором риска развития ГТ является курение, что необходимо учитывать при разработке программ ТЛТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Лебедева Д. И., Елфимова И. В.; сбор и обработка материала – Быченко С. М., Скорикова В. Г., Кравченко А. В., Постникова Т. В.; анализ полученных данных и написание текста – Кустова Е. И., Пономарева Е. А., Исаева Ж. А.; редактирование – Лебедева Д. И., Елфимова И. В.

ЛИТЕРАТУРА

- Гудкова В. В., Губский Л. В., Губский И. Л. и др. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга в постинсультном периоде (клиническое наблюдение) // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18. № 2. С. 27-30.
- Лебедева Д. И., Брынза Н. С., Немков А. Г., Потапов А. П. и др. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в Тюменской области за 2007-2016 гг. // *Фарматека*. 2017. № 10 (343). С. 45-49.
- Орлова А. С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 8-1. С. 220-224.
- Орлова А. С., Лисиченко Д. А., Чер И. С., Комаров А. Н., Сирина Е. В. Осведомленность населения о факторах риска и основных симптомах инсульта (обзор литературы) // *Профилактическая медицина*. 2015. Т. 18. № 6. С. 91-96.
- Праздничкова Е. В., Алашеев А. М., Белкин А. А., Волкова Л. И. Возможность прогнозирования развития геморрагической трансформации при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов Свердловской области // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015. № 1. С. 33-36.
- Рейхерт Л. И., Кичерова О. А., Скорикова В. Г., Семешко С. А. Биохимические маркеры прогноза тромболитической терапии при ишемическом инсульте // *Академический журнал Западной Сибири*. 2019. Т. 15, № 4. С. 43-46.
- Скорикова В. Г., Асеева К. С., Кичерова О. А., Семешко С. А. Предикторы эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте // *Медицинская наука и образование Урала*. 2014. Т. 15. № 2 (78). С. 69-71.
- Хасанова Д. Р., Калинин М. Н., Ибатуллин М. М., Рахимов И. Ш. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019. Т. 13. № 2. С. 47-59.
- Balami J. S., Chen R. L., Grunwald I. Q., et al. Neurological complications of acute ischaemic stroke // *Lancet Neurol*. 2011. Vol. 10. P. 357-371.
- Liu J., Shi Q., Sun Y., He J. et al. Efficacy of Tirofiban Administered at Different Time Points after Intravenous Thrombolytic Therapy with Alteplase in Patients with Acute Ischemic Stroke // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019. Vol. 28 (4). P. 1126-1132.
- Lu G., He Q., Shen Y., Cao F. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke // *Int J Neurosci*. 2018. Vol. 128 (1). P. 79-89.
- Markidan J., Cole J. W., Cronin C. A., Merino J. G. et al. Smoking and risk of ischemic stroke in young men // *Stroke*. 2018. Vol. 49. P. 1276-1278.
- Mearns B. M. Risk factors. Cigarettes associated with increased mortality in NSTEMI-ACS // *Nat Rev Cardiol*. 2014. Vol. 11 (5). P. 250.
- Sari Aslani P., Rezaeian S., Safari E. 3-Month Outcome of Ischemic Stroke Patients Underwent Thrombolytic Therapy; a Cohort Study // *Arch Acad Emerg Med*. 2020. Vol. 8 (1). P. 6.
- Shibata K., Hashimoto T., Miyazaki T. et al. Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke: Past and Future // *Curr Pharm Des*. 2019. Vol. 25 (3). P. 242-250.
- Wang W., Li M., Chen Q., Wang J. Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers // *Mol Neurobiol*. 2015. Vol. 52 (3). P. 1572-1579.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: j.lebedeva1965@mail.ru.

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.

Быченко Светлана Михайловна, к. м. н., заведующая стационарным отделением ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень.

Скорикова Виктория Геннадьевна, к. м. н., врач невролог ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень.

Кравченко Анастасия Васильевна, врач невролог АРО № 2 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Постникова Татьяна Викторовна, врач невролог АРО № 2 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Кустова Екатерина Игоревна, врач анестезиолог-реаниматолог АРО № 2 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Пономарева Елена Александровна, заведующая отделением неврологии при РСЦ для лечения больных с ОНМК ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Исаева Жанна Александровна, врач невролог ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-106-108

Пономарева М. Н., Сахарова С. В., Починок Е. М., Фомина Е. В.,
Морозова М. А., Турлыбекова Д. А., Кокин А. С., Лысова М. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СТРУКТУРЕ ТРАВМ ГЛАЗА

Цель исследования. Выявить современные тенденции госпитальной глазной травмы по материалам специализированного офтальмологического отделения круглосуточного стационара.

Материалы и методы. Ретроспективно проведен анализ историй болезни пациентов прошедших лечение в условиях круглосуточного специализированного офтальмологического отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» в период с января 2017-2019 гг.

Результаты и обсуждения. За анализируемый период получили лечение 4948 пациентов, из них выявлено 218 пациентов (5,6%) по нозологиям, относящимся к категории офтальмотравмы. Наиболее часто подвержены главному травматизму мужчины (84%), кроме того, в 62% наблюдений это молодые пациенты (18-44 года). Структура глазного травматизма остается практически неизменной: лидирующее положение занимают проникающие ранения глазного яблока и контузии, третье место занимают ожоги, сквозные ранения глазного яблока встречаются редко.

Выводы. Учитывая плохой прогноз функционального исхода закрытой травмы глазного яблока тяжелой степени, сквозных ранений требуется внедрение современных видов микрохирургического вмешательства с применением эндовитреальной хирургии.

Ключевые слова: структура глазной травмы, контузии глазного яблока, проникающие ранения.

Введение. Глазной травматизм, традиционно, не является преобладающей нозологией в структуре офтальмологических болезней [1, 5, 8], но, несмотря на это, имеет наибольшее число неблагоприятных исходов, с дальнейшей временной или полной утратой трудоспособности и оформлением инвалидности [4, 5, 9]. Ситуация усугубляется и тем, что спектром данной патологии преимущественно страдают трудоспособные молодые люди мужского пола [6, 11], что влечет за собой очевидные экономические потери для общества, вследствие чего возникает явная необходимость в контроле за патологией [2, 7]. Кроме того, офтальмотравма и ее последствия обретает черты характеризующие изменения современного мира, геополитики и социально-экономического статуса [7, 9]. Внедрение в широкую практику клинических рекомендаций по травме глаза определяет порядок оказания помощи данной категории пациентов и способствует внедрению в практическое здравоохранение высокоспециализированных технологий реабилитации, методов лечения глазного травматизма, достижений фарминдустрии [3, 7, 10]. Все перечисленное выше указывает на актуальность клинко-статистического анализа госпитальной офтальмотравмы.

Цель. Выявить современные тенденции госпитальной глазной травмы по материалам специализированного офтальмологического отделения круглосуточного стационара за три года (2017-2019 гг.).

Материалы и методы. Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» г. Тюмени, осуществляющего оказание экстренной и плановой медицинской помощи больным

с травматическими повреждениями органа зрения, проживающих в г. Тюмени и Тюменской области. В него вошли пациенты от 18 до 89 лет, мужского и женского пола, различного социального положения. Исследование проводилось на основании ретроспективного анализа историй болезни пациентов, обратившихся или направленных в стационар для лечения. Обработка полученных результатов осуществлялась с использованием программы STATISTICA (версия 7).

Результаты и обсуждение. За период с января 2017 по декабрь 2019 года в круглосуточном офтальмологическом стационаре ОКБ № 2 г. Тюмень получили лечение 4948 пациентов, удельный вес пациентов с глазной травмой составил 5,6% (рис. 1).

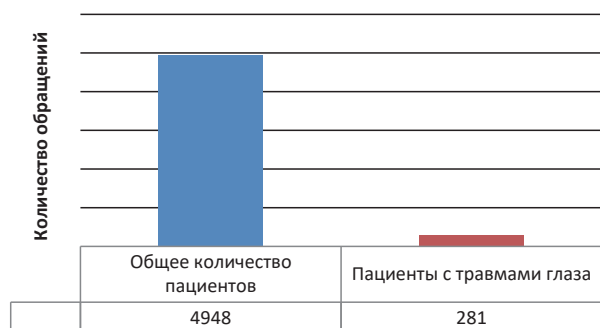


Рис. 1. Количество пролеченных пациентов в офтальмологическом отделении за три года (2017-2019 гг.)

Выявлено достоверное снижение заболеваемости офтальмотравмы ($p < 0,05$), нуждающейся в оказании высокоспециализированной помощи в условиях кругло-

Ponomareva M. N., Sakharova S. V., Pochinok E. M., Fomina E. V.,
Morozova M. A., Turlybekova D. A., Kokin A. S., Lysova M. A.

Tyumen State Medical University, Tyumen
Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen

CURRENT TRENDS IN THE STRUCTURE OF EYE INJURIES

Aim. To identify current trends in hospital eye trauma based on the materials of the specialized ophthalmology department of a round-the-clock hospital.

Materials and methods. The analysis of medical records of patients treated in the round-the-clock specialized ophthalmology department of the state medical establishment OKB No. 2 in the period since January 2017-2019.

Results. During the analyzed period, 4948 patients were treated, of which 218 patients (5.6%) were identified for nosologies belonging to the category of eye trauma. Men are most often exposed to eye injuries (84%), in addition, in 62% of cases, these are young patients (18-44 years). The structure of eye trauma is almost unchanged: the leading position is occupied by penetrating wounds of the eyeball and contusions, the third place is occupied by burns, through wounds of the eyeball are rare.

Conclusions. Given the poor prognosis of the outcome of a severe eyeball injury, it requires the introduction of modern types of microsurgical intervention using endovitreous surgery at the present stage.

Keywords: structure of eye injury, contusion of the eyeball, penetrating wounds.

суточного стационара в динамике за анализируемый период: 38,43% пациентов (108/281) в 2017 г., 35,94% пациента (101/281) в 2018 г., 25,62% пациента (72/281) в 2019 г.

В подавляющем большинстве случаев нуждаются в необходимости находиться в условиях круглосуточного стационара по поводу офтальмотравмы лица мужского пола – 83,98% пациентов (281/236), существенно ниже женщины – 15,66% пациентов (44/281).

При оценке частоты встречаемости глазной травмы в разных возрастных группах установлено преобладание удельного веса молодых 62,27% пациентов (175/281) в возрасте от 18 до 44 лет над остальными возрастными контингентами: среднего 21,7% пациентов – (61/281), пожилого 11,03% пациентов – (31/281) старческого – 4,98% пациентов (14/281).

В структуре социальной занятости преобладают обращения от пациентов, имеющих официальное место работы и нуждающихся в оформлении листа временной утраты нетрудоспособности (ЛВНТ) – 46% пациентов (130/281), на втором месте по количеству обращений находятся, пациенты не имеющие официального места работы, но не являющиеся инвалидами или пенсионерами – 37,01% (104/281), 16,72% (47/281) обращений зафиксировано от лиц, находящихся на пенсии.

При анализе структуры глазного травматизма (рис. 2) лидирующую позицию занимали проникающие ранения глазного яблока – 45,55% наблюдений (128/281), второе место – контузии (от легкой до крайне тяжелой) степеней тяжести – 40,57% наблюдений (114/281). В большинстве случаев контузии глазного яблока относятся к разряду закрытой травмы глаза [3]. Наиболее часто встречающейся нозологией, у данной группы пациентов, является контузия тяжелой степени – 70,17% наблюдений (80/114), реже контузия средней степени – 24,56% наблюдений (28/114). Легкая и крайне тяжелая контузии встречались наименее часто (легкая степень тяжести в 1,75% и крайне тяжелая в 3,51% от общего числа контузий). Крайне тяжелая контузия глазного яблока сопровождалась повреждением целостности фиброзной капсулы, что переводило ее в разряд открытой контузионной травмы [3]. Третье место по частоте обращений занимает ожоговая травма 6,76% пациентов (19/281). Самыми немногочисленными оказались непроникающее 5,33% пациентов (15/281) и сквозное ранение глаза 1,78% (5/281). Данные, полученные в результате нашего исследования, сопоставимы с показателями по Российской Федерации [1, 7, 9]. Клинические проявления характеризуются полиморфизмом и тяжестью поражения. При проникающих ранениях глаза – наличие инородного тела в (45,31%), из них: амагнитных (9,38%), травматическая катаракта (39,06%), выпадение внутренних структур (25,78%), гемофтальм (25,78%), гифема (24,21%), повреждения век (21,09%). При контузиях – гифема (70,17%), гемофтальм (50%), поражение заднего полюса глаза, включая сетчатку, сосудистую оболочку, зрительный нерв (61,4%), патология хрусталика (7,89%), повреждения век (9,64%). Данные сопоставимы с показателями Федеральных клинических рекомендаций по травме глаза [1, 9]. Высокий процент осложнений клиниче-

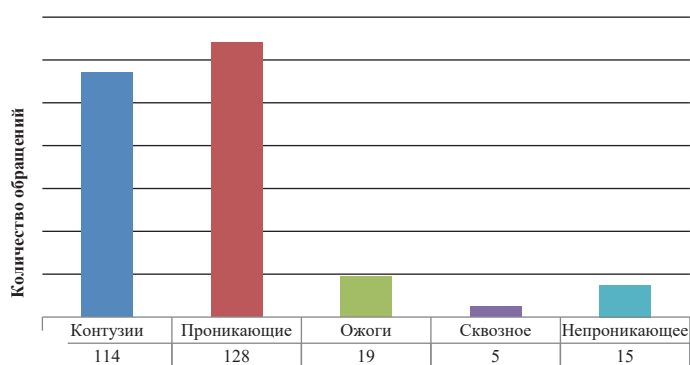


Рис. 2. Структура травм глаза за период с 2017 по 2019 год

ского течения офтальмотравмы, таких как, выпадение внутренних структур глазного яблока, гемофтальмов, патологии хрусталика, включая дислокацию его (являющихся наиболее частой причиной низкого визуального прогноза), требует внедрения современных видов микрохирургического вмешательства с применением эндовитреальной хирургии.

Кроме того, для контузионной травмы глаза характерно сочетанное поражение головного мозга и костей черепа – 5,26% наблюдений (6/114), придаточных пазух носа – 7,02% наблюдений (8/114), челюстно-лицевой области – 8,77% наблюдений (10/114), грудной клетки – 2,63% наблюдений (3/114).

На первом месте в структуре ожоговой травмы были бытовые – 94,73% наблюдений (18/19), из них ожоги II степени – 89,47% наблюдений (17/19), ожоги III степени 10,53% наблюдений (2/19). Основными клиническими проявлениями были поражение роговицы – 36,84% (7/19), конъюнктивы – 84,21% (16/19). По этиологии ожоговых травм лидировали химические – 84,21% (16/19), из них уксусной кислотой – 31,58% (6/19), затем идут термические – 10,52% (2/19) и смешанные термохимические ожоги – 5,26% (1/19). Этиологические особенности ожоговой травмы сопоставимы с данными федеральных клинических рекомендаций [9].

При проникающих ранениях глаза в первые сутки обратились 70,31% пациентов (90/128), с контузионной травмой – 33,33% пациентов (38/114). Обращаемость пострадавших в поздние сроки (более 1 недели) зафиксирована в 11,03% (31/281) наблюдений, что связано с недооценкой тяжести офтальмотравмы пациентом, либо получающих лечение в условиях поликлинического звена (при ожоговой травме).

Выводы. Анализируя вышесказанное, выявлено, что: удельный вес глазного травматизма в общей структуре офтальмологических патологий за три последних года составил 5,6%; спектром данных патологий наиболее часто (84%) страдают мужчины; в 62% случаев за помощью обращались молодые (18-44 года) люди; в 46% случаев пациенты являлись официально трудоустроенными и нуждались в оформлении ЛВНТ. Высокий процент осложнений клинического течения офтальмотравмы требует внедрения современных видов микрохирургического вмешательства с применением эндовитреальной хирургии. Кроме того, полученные результаты могут быть использованы для прогноза распространенности упомянутых нозологий в последующие годы. Исходя из определенных в настоящей статье современных тенденций так же необходимо производить планирование по прикладной работе с наиболее распространенными видами глазных травм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гундорова Р. А., Нероев В. В., Кашников В. В. Травмы глаза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 560 с.
2. Катаева М. В., Николаенко В. П. Результаты удаления инородных тел из заднего отрезка глазного яблока трансквитреальным путем // Офтальмологические ведомости. 2016. № 9 (1). С. 24-28. <https://doi.org/10.17816/OV9124-28>.

3. Клинические рекомендации. Травма глаза закрытая. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». Москва. 2017. 29 с. [Электронный ресурс] <https://docs.google.com>.
4. Кочергин С. А., Сергеева Н. Д. Качество жизни пациентов после механической травмы глаза: современный взгляд на проблему // Материалы IV Российского общенационального офтальмологического форума. М., 2011. С. 97-105.
5. Либман Е. С., Калеева Э. В. Состояние и динамика инвалидности вследствие нарушения зрения в России // Тезисы докладов IX Съезда офтальмологов России. М., 2010. С. 73.
6. Лощина Ю. Е., Мухачева С. Ю., Пономарева М. Н., Коновалова Н.А и др. Этиологическая структура инфекционных осложнений и фенотип резистентности для грамм-положительной флоры при травматическом повреждении органа зрения // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. Т. 12. № 2 (68). С. 149-152.
7. Офтальмология: клинические рекомендации / под ред. В. В. Нероева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 496 с. ил.
8. Ожог глаз: руководство для врачей / В. В. Нероев, Р. А. Гундорова, П. В. Макаров, Е. В. Ченцова и др. М.: ГЭОТАР-Медицина, 2013. 224 с.
9. Петраевский А. В., Гндоян И. А., Тришкин К. С., Виноградов А. Р., Бекиров О. М. Анализ глазного травматизма взрослого населения Волгоградской области за 2013-2015 гг. // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. № 4 (60). С. 78-81.
10. Пономарева М. Н., Воробьев Д. П., Лебедев И. А., Новикова В. К. и др. Эффективность компьютерной томографии в визуализации органа зрения у нейрохирургических пациентов // Уральский медицинский журнал. 2020. № 6 (189). С. 169-173.
11. Пономарева М. Н., Савина Е. Е., Петров И. М., Лебедев И. А., и др. Клинико-статистический анализ ожоговой травмы глаз взрослого населения Тюменской области по данным круглосуточного стационара за период 2016-2019 гг. // Уральский медицинский журнал. 2020. № 6 (189). С. 165-168.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: mariyponomareva@yandex.ru.

Пономарева Мария Николаевна, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Сахарова Светлана Викторовна, к. м. н. заведующая офтальмологическим отделением ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Починок Елена Михайловна, к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Фомина Елена Викторовна, к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Морозова Мария Александровна, врач-офтальмолог хирургического отделения № 3 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Турлыбекова Динара Акльбековна, врач-офтальмолог офтальмологического отделения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень.

Кокин Артем Сергеевич, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Лысова Мария Анатольевна, студентка лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-109-115

**Севастьянов М. А., Божков И. А., Бондарев С. А.,
Владимирова О. Н., Диделев А. В., Пономаренко Г. Н.**

ФГБУ ДПО СПБИУВЭК Минтруда России, г. Санкт-Петербург

ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» Минтруда России, г. Санкт-Петербург

ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Московской области» Минтруда России, г. Москва

СВЯЗЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ С ПРОФЕССИЕЙ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА И РЕАБИЛИТАЦИЯ ПОСТРАДАВШИХ НА ПРОИЗВОДСТВЕ

Новая коронавирусная инфекция поставила перед профессиональным сообществом целый ряд неотложных задач от эффективности и своевременности решения которых зависит не только жизнь и здоровье пациентов, но здоровье и качество жизни самих медицинских работников, особенно в случае заражения COVID-19 при исполнении должностных обязанностей.

Высокий уровень заболеваемости медицинских работников острыми профессиональными заболеваниями, вызванными COVID-19 требует соответствующей коррекции механизмов и порядков связи заболевания с профессией, медико-социальной экспертизы, реабилитации и страховой защиты.

В статье авторами проанализированы как имеющиеся, так и вступившие в силу в период развития пандемии, нормативные документы и методические рекомендации, регламентирующие вопросы связи заболевания новой коронавирусной инфекцией с профессией, методические подходы к медико-социальной экспертизе и реабилитации при заболевании медицинских работников новой коронавирусной инфекцией и её последствиях. Представлены обоснованные алгоритмы действий медицинских работников, начиная с момента выявления профессионального заболевания до момента освидетельствования в бюро медико-социальной экспертизы при возникновении стойкой утраты профессиональной трудоспособности.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, профессиональное заболевание, вред здоровью, инвалидность, медико-социальная экспертиза, реабилитация, организация медицинской помощи.

Введение. Вспышка новой коронавирусной инфекции в начале 2020 года приобрела характер пандемии. Уже 11 февраля 2020 г. возбудителю инфекции было присвоено официальной таксономическое название (SARS-CoV-2). Сама инфекция также получила официальное международное наименование (COVID-19) [1]. Новые коды (U07.01 и U07.02) с соответствующими пояснениями были внесены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и в международную классификацию болезней 10 пересмотра [8]. В России, новая коронавирусная инфекция была включена в «Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих» [16]. Адаптированная в России классификация клинических форм заболевания наиболее полно представлена в седьмой версии Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [7], исчерпывающий перечень возможных синдромов и осложнений, вызванных подтвержденной лабораторными методами исследования новой коронавирусной инфек-

цией (COVID-19) при возникновении которых может быть рассмотрен вопрос о компенсации вреда, причиненного здоровью медработников при исполнении служебных обязанностей, утвержден Распоряжением Правительства РФ от 15.05.2020 № 1272-р [19].

Актуальность. Рассмотрение комплекса проблем, связанных с профессиональными заболеваниями медицинских работников, непосредственно оказывающих помощь больным новой коронавирусной инфекцией, обусловлено высоким уровнем заболеваемости в данной группе. Опираясь на статистические данные, поступившие из Италии, Испании, Китая и других стран, где от 4 до 12% подтвержденных случаев заболевания составляют медицинские работники, ВОЗ констатирует, что они находятся на переднем крае реагирования на вспышку COVID-19 и подвергаются высокому риску заражения [5, 9].

О росте профессиональной заболеваемости среди работающих в сфере здравоохранения можно говорить уже по состоянию на первую половину 2020 года. Если

Sevastianov M. A., Bozhkov I. A., Bondarev S. A., Vladimirova O. N., Didelev A. V., Ponomarenko G. N.

SPbPIME, St. Petersburg

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg

Sechenov University, Moscow

Federal Scientific Center for the Rehabilitation of Disabled Persons named after G. A. Albrecht, St. Petersburg

Main Bureau of Medical and Social Expertise in the Moscow Region, Moscow

THE CONNECTION OF THE DISEASE WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION WITH THE PROFESSION, MEDICAL AND SOCIAL EXAMINATION AND REHABILITATION INJURED AT WORK

The new coronavirus infection has put a number of urgent tasks for the professional community on the effectiveness and timeliness of which not only the life and health of patients depends, but the health and quality of life of the medical workers themselves, especially in the case of infection with COVID-19 in the line of duty.

The high incidence of acute occupational diseases caused by COVID-19 among medical workers requires appropriate correction of the mechanisms and procedures for linking the disease with the profession, medical and social expertise, rehabilitation and insurance coverage.

In the article, the authors analyzed both the existing ones and those that came into force during the development of the pandemic, regulatory documents and methodological recommendations regulating the connection between the disease of a new coronavirus infection and the profession, methodological approaches to medical and social examination and rehabilitation in case of medical workers becoming ill with a new coronavirus infection and its consequences. Reasonable algorithms for the actions of medical workers are presented, starting from the moment of detecting an occupational disease until the moment of examination at the bureau of medical and social expertise in the event of a persistent loss of professional working capacity.

Keywords: coronavirus infection, occupational disease, harm to health, disability, medical and social examination, rehabilitation, organization of medical care.

в 2018 и 2019 годах, по данным Фонда социального страхования, у медицинских работников было зарегистрировано 3597 и 3088 страховых случаев (несчастные случаи на производстве и профессиональные заболевания в том числе со смертельным исходом) соответственно, то уже в начале июля министр здравоохранения РФ, сообщил о смерти от COVID-19 40 медицинских работников и установлении факта профессионального инфицирования более 14 тысяч из них [4]. Одним из важнейших элементов эффективного реагирования, на вспышку новой коронавирусной инфекции, как на уровне государства, так и на уровне медицинского сообщества является предоставление медицинским работникам надлежащей социальной, правовой и практической поддержки в целях сохранения здоровья, качества жизни и возможности продолжать трудовую деятельность [9].

Целью настоящего обзора является анализ нормативных документов, международных и отечественных рекомендаций с целью формулирования основных принципов и подходов к медико-социальной экспертизе и реабилитации медицинских работников, пострадавших на производстве в результате заражения новой коронавирусной инфекцией, а также порядку регистрации и учёта острых профессиональных заболеваний медицинских работников.

Государственные гарантии и компенсации медицинским работникам. Подтвержденными случаями COVID-19 считаются любые случаи заражения (вне зависимости от клинических проявлений) при наличии положительного результата лабораторного исследова-

ния на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот [5]. Федеральная служба по труду и занятости предлагает расценивать случаи заражения медицинских работников новой коронавирусной инфекцией при контакте с возбудителем заболевания во время работы, в качестве острых профессиональных заболеваний, связанных с воздействием вредного биологического фактора [12].

Компенсация вреда, причиненного жизни и здоровью медицинских работников при исполнении трудовых обязанностей, осуществляется в соответствии с требованиями Федерального закона от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» [22]. Это предполагает необходимость расследования каждого случая заражения органами Роспотребнадзора в соответствии с требованиями Положения о расследовании и учёте профессиональных заболеваний, утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 15.12.2000 № 967 (Положение № 967) [13]. При подозрении на острое профессиональное заболевание (ОПЗ) медицинским учреждением, установившим предварительный диагноз, в территориальный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора по месту расположения лечебно-профилактического учреждения, в котором работает заболевший, должно быть направлено экстренное извещение о профессиональном заболевании работника. Экстренное извещение является основанием для составления санитарно-гигиенической характеристики условий

труда, которая, в свою очередь, является необходимым документом для рассмотрения связи заболевания с профессией. Установление связи заболевания с профессией осуществляется в медицинских учреждениях имеющих соответствующую лицензию [10]. В случае установления наличия связи заболевания новой коронавирусной инфекцией с профессией, извещение об этом специализированная организация направляет в центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора по месту расположения лечебно-профилактического учреждения, в котором работает заболевший. В центре Роспотребнадзора составляется акт расследования случая профессионального заболевания, который и является правоустанавливающим документом для получения причитающихся пострадавшему на производстве страховых выплат. Сроки установления предварительного диагноза ОПЗ, составления санитарно-гигиенической характеристики условий труда, экспертизы связи заболевания с профессией, расследования случая профессионального заболевания не регламентированы действующим законодательством, что на практике затягивает сроки получения причитающихся выплат [21].

Учитывая особую опасность и широкое распространение среди медицинских работников новой коронавирусной инфекции, дополнительно было введено обязательное государственное страхование медицинских работников, пострадавших в результате профессионального контакта с коронавирусом [3] и ряд подзаконных актов, регламентирующих порядок расследования ОПЗ для целей вновь введенного вида страхования медицинских работников.

Временное положение по расследованию «лёгких», не сопровождающихся стойкой утратой трудоспособности, страховых случаев, предполагает упрощённый порядок выявления и расследования страховых случаев. О факте установления предварительного диагноза ОПЗ медицинская организация должна немедленно уведомить Фонд социального страхования Российской Федерации (ФСС РФ) и работодателя медицинского работника, у которого выявлено ОПЗ [14]. В дальнейшем, работодатель в течение суток обеспечивает комиссионное расследование случая ОПЗ в ходе которого, по сути, и осуществляется связь заболевания с профессией. В состав комиссии помимо представителей работодателя входят представитель медицинской организации, установившей предварительный диагноз ОПЗ, и ФСС РФ. По результатам расследования оформляется «Справка, подтверждающая факт осуществления работы работником», которая является основанием для получения страховой выплаты в фиксированном размере 68 811 руб. уже через 3-5 дней после установления диагноза. Если ОПЗ, как в большинстве случаев, протекает бессимптомно или в виде острой респираторной вирусной инфекции (поражение только верхних отделов дыхательных путей), то случай сопровождается только временной утратой трудоспособности. Оплата боль-

ничного листа должна осуществляться за счет средств социального страхования от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний и составлять 100% утраченного заработка. Какие-либо другие страховые выплаты после восстановления трудоспособности действующим законодательством не предусмотрены.

Другие клинические варианты течения и проявления COVID-19, такие как:

- пневмония, в том числе с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- тромбозы и тромбоэмболии;
- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок;
- острая полиорганная недостаточность с поражением печени и почек, в том числе, и в результате проводимого противовирусного лечения могут привести к стойким нарушениям функций организма.

В ряде случаев, нарушения функций могут приводить к стойким ограничениям жизнедеятельности и стойкой утрате профессиональной трудоспособности. И в том и в другом случае пострадавший на производстве медицинский работник будет нуждаться в направлении на медико-социальную экспертизу (МСЭ) для решения экспертных вопросов (установление группы инвалидности, установление степени утраты профессиональной трудоспособности (УПТ), разработка индивидуальной программы реабилитации (абилитации) инвалида (ИПРА), разработка программы реабилитации пострадавшего на производстве (ПРП).

Расследование случаев ОПЗ новой коронавирусной инфекцией, приведших к установлению инвалидности или летальному исходу, в целях обязательного государственного страхования медицинских работников осуществляется в соответствии с Положением № 967, при этом сроки расследования на каждом этапе предлагается сократить до одних суток, а расследование случая профессионального заболевания до трёх дней [11].

Выявление у медицинского работника заболевания, вызванного COVID-19, предполагает не только необходимость назначения соответствующего режима и лечения, но и организацию карантинных мероприятий и расследования случая заболевания на предмет его связи с профессией. Таким образом, при выявлении у своего коллеги подозрения на ОПЗ, лечащий врач обязан предусмотреть все возможные варианты развития событий и помимо назначения лечения, инициировать расследование ОПЗ в целях подтверждения его связи с профессией. Для этого лечащий врач должен инициировать оформление экстренного извещения о профессиональном заболевании работника, в территориальный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора по месту расположения лечебно-профилактического учреждения, в котором работает заболевший, а уведомление соответствующего регионального отделения ФСС РФ и работодателя медицинского работника, у которого

выявлено заболевание. В этом случае наиболее велика вероятность своевременного расследования и надлежащего предоставления государственных гарантий и компенсаций [2].

Вопросы реабилитации и медико-социальной экспертизы. Несмотря на проведение амбулаторного и стационарного лечения в полном соответствии с утверждёнными протоколами, развитие осложненных и тяжёлых форм инфекции у пациентов исключить не удаётся. В этом случае требуются проведение реабилитационных мероприятий, от раннего начала которых, во многом будет зависеть исход заболевания и выраженность стойких нарушений функции. При планировании и проведении реабилитационных мероприятий особое внимание следует обращать на пациентов, перенесших острый респираторный дистресс-синдром и, так называемый, ПИТ-синдром (синдром последствий интенсивной терапии) [6].

Максимальная эффективность реабилитационных мероприятий достигается в случае их раннего начала, то есть уже в отделении интенсивной терапии. Основные мероприятия первого этапа включают в себя респираторную реабилитацию, отлучение от искусственной вентиляции легких, нутритивную поддержку, поструральную коррекцию, раннюю мобилизацию, мероприятия по возможному на данном этапе восстановлению толерантности к физическим нагрузкам, формирование мотивации на продолжение реабилитационных мероприятий.

Начало второго этапа медицинской реабилитации предполагает достижение пациентом 4-5 баллов по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ). Поскольку на этом этапе пациенты не представляют какой-либо эпидемической опасности, мероприятия направленные на улучшение вентиляции лёгких и газообмена, повышение общей выносливости, коррекцию мышечной слабости, адекватную нутритивную поддержку, повышение мобильности в целом, проводится в реабилитационных отделениях, предназначенных для больных с соматическими заболеваниями.

Третий этап медицинской реабилитации проводится в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара, условием его начала является достижение пациентами оценки в 2-3 балла по ШРМ. Продолжаются мероприятия направленные на улучшение вентиляции лёгких и повышение толерантности к физическим нагрузкам [6].

При перенесённой пневмонии с обширной областью воспалительного процесса при тяжёлом, осложнённом или затяжном течении пациенты могут быть направлены в местные и климатолечебные курорты, а также приморские курорты, курорты с сухим климатом, горные курорты и курорты лесостепной зоны для продолжения лечения и закрепления его результатов. При наличии тревожно-депрессивных расстройств рекомендуется направление на курорты преимущественно с йодобромными и радоновыми водами [17].

При сомнительном или неудовлетворительном исходе проведённого лечения, выражающемся в сохранении функциональных нарушений и ограничений жизнедеятельности, в первую очередь способности к трудовой деятельности, в результате последствий коронавирусной инфекции, пострадавший может быть направлен на МСЭ.

Как результат поражения дыхательной и сердечно-сосудистой системы в результате перенесённой инфекции могут сформироваться стойкие функции дыхательной системы с признаками дыхательной недостаточности на фоне рестриктивных и/или обструктивных нарушений и/или хронической сердечной недостаточности. Результатом развившейся полиорганной недостаточности, в том числе в результате лечения противовирусными препаратами, могут стать стойкие нарушения функции желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной функции в виде цирроза печени и/или хронической болезни почек с соответствующим снижением скорости клубочковой фильтрации.

Наличие стойких незначительных нарушений функции организма в результате перенесённого ОПЗ является свидетельством стойкого вреда причинённого здоровью медицинского работника и основанием для направления его на МСЭ в целях рассмотрения вопроса об установлении степени утраты профессиональной трудоспособности и разработки ПРП. В случае наличия умеренных, выраженных или значительно выраженных нарушений функции, в ходе экспертизы будет также рассмотрен вопрос об определении группы инвалидности и разработке ИПРА.

В случае установления группы инвалидности, в результате развития осложнений после перенесённого ОПЗ новой коронавирусной инфекцией медицинские работники получают право на фиксированную единовременную страховую выплату по обязательному государственному страхованию. Размер выплаты зависит от группы инвалидности и составляет:

- инвалиду I группы – в размере 2 064 339 рублей;
- инвалиду II группы – в размере 1 376 226 рублей;
- инвалиду III группы – в размере 688 113 рублей.

В случае смерти медицинского работника его наследники получают единовременную страховую выплату в размере 2 752 452 рублей [21]. При этом все выплаты и государственные гарантии, предоставляемые медицинскому работнику в рамках Федерального закона от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний», при установлении степени утраты профессиональной трудоспособности сохраняются в полном объёме.

В зависимости от выраженности нарушения функций организма и оценки профессиографических факторов, степень УПТ в ходе проведения МСЭ может быть установлена в размере от 10 до 100% с шагом в 10%. При незначительных нарушениях функции УПТ останавливается в пределах от 10 до 30%, при умеренных – от 40 до

60%, при выраженных – от 70 до 90% при значительно выраженных – 100% [15].

Оценка профессиографического фактора базируется на оценке профессиональной пригодности, уровня квалификации и доступности объема производственной деятельности в каждом конкретном случае.

При наличии значительно-выраженных нарушений функции организма возможна полная утрата медицинским работником своей профессии во всех остальных случаях профессия будет сохранена.

Работа в условиях воздействия вредных производственных факторов противопоказана при таких заболеваниях, сопровождающихся умеренными или выраженными нарушениями функций организма, как:

- болезни бронхолегочной системы с явлениями дыхательной недостаточности или легочно-сердечной недостаточности 2-3 степени;
- хронические болезни сердца и перикарда с недостаточностью кровообращения ФК III, НК 2 и более степени;
- хронические гепатиты, декомпенсированные циррозы печени и другие заболевания печени с признаками печеночной недостаточности 2-3 степени и портальной гипертензии;
- хронические болезни почек и мочевыводящих путей с явлениями хронической почечной недостаточности 2-3 степени [18]. В таком случае, необходимой мерой позволяющей предотвратить производственный контакт с вредными факторами и возможное прогрессирование заболевания, становится рациональное трудоустройство в допустимых или оптимальных условиях трудового процесса. В ряде случаев для этого требуется профессиональная переподготовка в другой специальности, при этом профессия, например «лечебное дело» не утрачивается, хотя изменение специальности и может привести к снижению квалификации.

УПТ на уровне 70% устанавливается при наличии выраженных нарушений функций организма и продолжении работы по профессии без снижения квалификации, если квалификация медицинского работника в результате рационального трудоустройства в специально созданных условиях снижается, то устанавливается 80% УПТ.

УПТ на уровне 40% устанавливается при наличии умеренных нарушений функций организма и продолжении работы по профессии без снижения квалификации. При снижении квалификации на 3 тарификационных разряда устанавливается 50% УПТ, на 4 тарификационных разряда – 60% УПТ.

Незначительные нарушения функций организма при различных заболеваниях и состояниях не требуют рационального трудоустройства медицинских работников, перенесших коронавирусную инфекцию и не могут привести к снижению квалификации, поэтому при установлении степени УПТ оценивается возможное снижение объема профессиональной деятельности,

пропорционально которому устанавливается 10 или 20% УПТ.

Размер единовременной и ежемесячных страховых выплат пострадавшим на производстве заработной платы и пропорционален установленной степени УПТ. Кроме прямых страховых выплат пострадавшие на производстве имеют право на компенсацию расходов (оплату за счёт средств обязательного социального страхования от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний) расходов на:

- лекарственные препараты для лечения последствий ОПЗ;
- изделия медицинского назначения и индивидуального ухода;
- специальный медицинский и бытовой уход;
- санаторно-курортное лечение;
- предоставление технических средств реабилитации.

Нуждаемость пострадавшего на производстве в вышеуказанных мероприятиях в связи с последствиями ОПЗ должна быть отражена в ПРП. При составлении ПРП для пострадавших вследствие профессиональных заболеваний не учитываются ограничения Федерального перечня реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду [20]. Так с учетом возможных последствий и осложнений новой коронавирусной инфекции по прямым последствиям ОПЗ возможно назначение таких технических средств реабилитации как:

- автоматические ингаляторы, струйные диспенсеры, ультразвуковые ингаляторы;
- кислородные концентраторы;
- устройства для тренировки дыхательных мышц;
- велотренажеры и велоэргометры;
- устройства для расслабляющего массажа и вибраторы для дренажа слизи из лёгких (перкуссоры);
- легковые автомобили и т. д.

Заключение. Проведённые Правительством Российской Федерации, профессиональным сообществом и общественными организациями мероприятия, направленные на совершенствование механизмов и повышение уровня социальной защиты медицинских работников, заразившихся новой коронавирусной инфекцией при исполнении трудовых обязанностей, позволили в короткие сроки актуализировать действующие и разработать новые нормативные акты, что позволило оперативно направить необходимые средства на оказание материальной поддержки пострадавших в результате пандемии медицинских работников. В настоящее время своевременность и полнота предоставления тех или иных мер государственного и социального страхования, реабилитационных мероприятий и санаторно-курортного лечения зависит от правильных действий лечащих врачей, экспертов, руководителей медицинских организаций в отношении своих коллег и сотрудников.

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

Информация о вкладе каждого автора:
Пономаренко Г. Н. Божков И. А. – идея и концепция обзора; Дидилев А. В., Бондарев С. А. – бор и обработка информации, в том числе в сети «Интернет»; Севастьянов М. А., Владимирова О. В. – анализ полученных данных и написание текста.

ЛИТЕРАТУРА

- Божков И. А., Баласанянц Г. С., Юбрина И. В., Ченцов Д. В., Корнева Н. В., Врабий Д. А. Временные рекомендации по диагностике, лечению туберкулеза и диспансерному наблюдению во фтизиатрических организациях в условиях эпидемии COVID-2019. СПб, 2020. 32 с.
- Божков И. А., Севастьянов М. А., Дикаев С. У. Коронавирусная инфекция – COVID-19: профессиональные риски и проблемы социальной защищенности медицинских работников // Юридическая мысль. 2020. № 2. С. 82-85.
- Бойко И. В., Виноградова Е. В. Характеристика типичных нарушений прав больных, пострадавших от профессиональных заболеваний и несчастных случаев на производстве // Главный врач: хозяйство и право. 2012. № 2. С. 27-33.
- Бонч-Осмоловская К. Минздрав: более 14 тысяч российских медиков заразились коронавирусом на работе // Новая газета 07.07.2020 URL: <https://novayagazeta.ru/news/2020/07/07/162836-minzdrav-bolee-14-tysyach-rossijskih-medikov-pereboleli-koronavirusom> (дата обращения: 10.07.2020).
- Временное руководство ВОЗ от 19 марта 2020 г. «Оперативные рекомендации по ведению случаев COVID-19 в медицинских учреждениях и обществе». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73712744/> (дата обращения: 25.07.2020).
- Временные методические рекомендации «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Версия 1». URL: <https://rehabrus.ru/Docs/2020/vmr-potr-19062020.pdf> (дата обращения 25.07.2020).
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7». URL: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf (дата обращения: 25.07.2020).
- Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=22818> (дата обращения 25.07.2020).
- Межстрановой анализ: какие меры принимаются странами в поддержку психического здоровья и благополучия работников здравоохранения. URL: <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/ru/2020/06/08/test-ru/> (дата обращения: 25.07.2020).
- Методические рекомендации «MP 2.2.9.2242-07.2.2.9 Состояние здоровья работающих в связи с состоянием производственной среды. Гигиенические и эпидемиологические требования к условиям труда медицинских работников, выполняющих работы, связанные с риском возникновения инфекционных заболеваний. Методические рекомендации» / утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 16.08.2007. URL: <https://legalacts.ru/doc/mr-2292242-07-229-sostojanie-zdorovja-rabotajushchikh-v/> (дата обращения: 25.07.2020).
- Письмо Минтруда России и Минздрава России № 15-3/10/П-4559 от 19.05.2020 URL: <https://legalacts.ru/doc/pismo-mintruda-rossii-n-15-310p-4559-minzdrava-rossii-n-28-0i2-6772/> (дата обращения: 25.07.2020).
- Письмо Роструда от 10.04.2020 № 550-ПР. URL: <http://docs.cntd.ru/document/564840951> (дата обращения 25.07.2020).
- Постановление Правительства РФ от 15.12.2000 № 967 «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний». URL: <https://base.garant.ru/182775/> (дата обращения: 25.07.2020).
- Постановление Правительства РФ от 16.05.2020 № 695 «Об утверждении Временного положения о расследовании страховых случаев причинения вреда здоровью медицинского работника в связи с развитием у него полученных при исполнении трудовых обязанностей заболевания (синдрома) или осложнения, вызванных подтвержденной лабораторными методами исследования новой коронавирусной инфекцией и повлекших за собой временную нетрудоспособность, но не приведших к инвалидности». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73934336/> (дата обращения: 25.07.2020).
- Постановление Правительства РФ от 16.10.2000 № 789 «Об утверждении Правил установления степени утраты профессиональной трудоспособности в результате несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний». URL: <https://base.garant.ru/182595/> (дата обращения 25.07.2020).
- Постановление Правительства РФ от 31 января 2020 г. № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих». URL: <https://ivo.garant.ru/#/document/73492109/paragraph/1:2> (дата обращения: 25.07.2020).
- Приказ Минздрава России от 07.06.2018 № 321 «Об утверждении перечней медицинских показаний и противопоказаний для санаторно-курортного лечения». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71879402/> (дата обращения 25.07.2020).
- Приказ Минздравсоцразвития России от 12.04.2011 № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». URL: <https://sudact.ru/law/prikaz-minzdravsotsrazvitiia-rf-ot-12042011-n-302n/> (дата обращения 25.07.2020).
- Распоряжение Правительства РФ от 15.05.2020 № 1272-р «Об утверждении Перечня заболеваний (синдромов) или осложнений, вызванных подтвержденной лабораторными методами исследования новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызвавших причинение вреда здоровью отдельных категорий лиц, предусмотренных Указом Президента Российской Федерации от 6 мая 2020 г. № 313 «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников», и повлекших за собой временную нетрудоспособность, но не приведших к инвалидности». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73934338/#review> (дата обращения: 25.07.2020).
- Севастьянов М. А., Коробов М. В., Владимирова О. Н., Божков И. А. Роль учреждений медико-социальной экспертизы в организации страхового обеспечения и реабилитации пострадавших на производстве // Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2017. № 4. С. 11-18.
- Указ Президента РФ от 06.05.2020 № 313 «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников». URL: <https://base.garant.ru/73989766/> (дата обращения: 25.07.2020).

22. Федеральный закон от 24.07.1998 № 125-ФЗ «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний». URL: <https://base.garant.ru/12112505/> (дата обращения: 25.07.2020).

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: mike.seva1972@yandex.ru.

Севастьянов Михаил Александрович, к. м. н., доцент кафедры организации здравоохранения медико-социальной экспертизы и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Божков Игорь Александрович, д. м. н., профессор кафедры семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный Государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург.

Бондарев Сергей Анатольевич, д. м. н., профессор кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации феде-

рального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), г. Москва.

Владимирова Оксана Николевна, к. м. н., директор Института реабилитации и абилитации инвалидов федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Диделев Андрей Владимирович, врач по медико-социальной экспертизе федерального казенного учреждения «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Московской области» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Москва.

Пономаренко Геннадий Николаевич, д. м. н., заслуженный деятель науки РФ, профессор, генеральный директор федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г. А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

ОБЗОРЫ

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-116-119

Винокурова Е. А.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ: ВЛИЯНИЕ НА ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

В статье рассмотрены опубликованные источники отечественных и иностранных исследований, касающиеся качества здоровья детей различных возрастных групп, рожденных после экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: дети, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, беременность.

Одной из главных оценок благополучия общества в современном мире является состояние здоровья детей. Именно здоровое будущее поколение заложит устойчивость и прогрессивность развития, а также суверенитет страны. Актуальность проблемы бесплодия в супружеской паре и быстрое прогрессирование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в современной медицине неоспоримы. Впервые в мировой практике в терапии бесплодия технология экстракорпорального оплодотворения (процедура ЭКО) привела к рождению первого живого ЭКО-ребенка Луизы Браун 25 июля 1978 года [11]. А в 2018 году Международный комитет по мониторингу вспомогательных репродуктивных технологий (ICMART) опубликовал данные о том, что в мире насчитывалось более 7 миллионов людей, рожденных с помощью ЭКО по состоянию на 2014 год [25]. Несмотря на увеличивающееся количество процедур ВРТ как в нашей стране, так и в глобальном масштабе, нет достаточно достоверных научных данных, убедительно доказывающих безопасность влияния ЭКО на состояние эмбриона, плода, новорожденного и для дальнейшего состояния здоровья человека, рожденного с помощью этого метода [3, 7, 8, 9, 18, 43, 44, 45].

В большинстве научных публикаций отмечается, что состояние физического и психического здоровья у ЭКО-детей имеет сходные показатели с таковыми у детей, рожденных без применения ВРТ [32]. Описаны данные, анализирующие влияние более высокого качества жизни родителей и их детей, рожденных с применением ВРТ (в статье имеется в виду, что данная технология является финансово затратной) [43]. Коэффициент интеллекта у ЭКО-детей несколько выше среднестатистических показателей сверстников, но в группе детей с ВРТ чаще регистрируют психологические нарушения, связанные наиболее вероятно с тем, что в семьях таких долгожданных детей больше балуют [26, 36, 37].

Однако, существует мнение, утверждающее более частую заболеваемость, включая врожденные пороки развития и хромосомные патологии у зачатых при использовании технологии ЭКО детей, в сравнении с популяционным уровнем [15, 19, 35].

Частота патологии беременности в результате ЭКО и осложнений в родах выше 1,4-1,7 раз (соответственно) аналогичных показателей естественно наступившей беременности [2]. Такие осложнения, как многоплодие и множество соматических и гинекологических заболеваний у возрастных беременных, даже без применения ВРТ, неблагоприятно влияют на течение беременности и родов [13, 16, 19, 22, 26, 27, 38]. Поэтому современный уровень ведения индуцированной беременности требует на этапе прекоцепционной подготовки к ЭКО консультации и коррекции терапии экстрагенитальной патологии у профильных специалистов.

Наиболее часто зарегистрированное осложнение беременности, наступившей с применением ВРТ, – плацентарная недостаточность, с развитием гипоксически-ишемических осложнений у детей первой недели жизни [6]. В трети случаев отмечено декомпенсированное состояние плацентарной недостаточности – задержка роста плода и рождение детей с признаками недостаточности роста, которые чаще регистрировались с 28-й недели беременности. Некоторыми авторами при анализе течения беременности родов и состояния детей после ЭКО отмечены высокая частота невынашивания беременности и риск инвалидизирующих соматических заболеваний (детский церебральный паралич, бронхиальная астма) [30]. В 30% случаев новорожденные от матерей, беременных после ЭКО, были переведены на II этап выхаживания. Самые частые нозологии неонатального периода: перинатальное поражение ЦНС, внутриутробное инфицирование, морфо-функциональная незрелость ребёнка, врожденные пороки [4, 16, 18, 21, 40].

Vinokurova E. A.

Tyumen State Medical University, Tyumen

ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY: IMPACT ON CHILD HEALTH

The article considers published sources of domestic and foreign research concerning the quality of health of children of various age groups born after in vitro fertilization.

Keywords: children, assisted reproduction, in vitro fertilization, pregnancy.

Роды путем кесарева сечения составили 84% случаев у беременных после ЭКО. Угрожающий самопроизвольный выкидыш и угроза преждевременных родов с высокой частотой была описана у женщин после ВРТ, что повлекло в результате высокий уровень патологии неонатального периода (50%) асфиксии новорожденного средней степени тяжести [4, 16, 18, 40].

При анализе одноплодной беременности, опубликованных Гаджимурадовой Н. Д. (2017), установлено, что у ЭКО-младенцев, достоверно чаще, по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем, диагностированы бронхо-пульмональная патология (59,5% и 43,8%); эндокринные заболевания (12,4% и 5,0%); дерматологические заболевания (8,3% и 2,5%); урогенитальная патология (8,3% и 2,5%). Таким образом, у детей, рожденных после проведения ЭКО, требуется выявление факторов риска приводящих к развитию данных патологий и оказывающих влияние как на этапе экстракорпорального оплодотворения, так и в ante-, intra- и постнатальном периодах.

Наиболее распространенное осложнение при ВРТ – многоплодие. При естественном зачатии частота рождения близнецов от 1,4% и менее (одна двойня – на 70-80 родов, одна тройня на 9000 родов и одна четверня на 50 000 родов), то после ЭКО – в 30 раз чаще (до 35,7%), что сказывается на развитии детей, требующих высокотехнологичной перинатальной помощи [34, 35]. При применении сочетанного с ЭКО метода ВРТ при лечении мужского фактора бесплодия – интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) повышается риск многоплодной беременности [26, 29]. В связи с многоплодием происходит увеличение частоты невынашивания, плацентарной недостаточности и задержке внутриутробного роста плода, меньшего количества баллов по шкале В. Апгар при рождении [1, 10, 15, 24, 45]. Статистически значимым показателем является риск развития врожденных дефектов при многоплодной беременности, в отличие от одноплодной [12, 44].

По данным нескольких зарубежных метаанализов, опирающихся на анализ более 100 000 исходов беременностей после ЭКО, риск врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных аномалий (ХА) у ЭКО-новорожденных возрастал на 30-40%, чем у детей от матерей со спонтанной беременностью [30, 34, 38, 40, 41, 43, 44]. Наиболее частые из них: пороки сердца, трахеофагеального свища/атрезии пищевода, ректальной и большой кишечной атрезии/стеноза, дисплазия тазобедренного сустава, урогенитальные пороки [34,

41, 44]. ЭКО/ИКСИ имеют одинаковый общий риск, несмотря на увеличение частоты в обеих процедурах и увеличение частоты крипторхизма и гипоспадии у новорожденных мужского пола после ИКСИ [30, 39, 42]. Новорожденные, зачатые с помощью методов ЭКО/ИКСИ подвержены достоверно повышенному риску ВПР сердечно-сосудистой системы по сравнению со спонтанными беременностями ($p = 0,08$) [31]. Учитывая тот факт, что процедура ИКСИ проводится при мужском факторе бесплодия, можно предположить, что несколько повышенный риск развития сердечных и генитальных пороков может быть связан скорее с патологиями отца, в том числе наследственными, которые профилировать на сегодняшнем этапе развития медицины не представляется возможным.

По исследованиям, проведенным сотрудниками Ивановского научно-исследовательского института материнства и детства имени В. Н. Городкова [5] ВПР и ХА у ЭКО-детей первого года жизни встречаются достоверно чаще, чем у детей от без ЭКО преимущественно за счет малых аномалий развития, при этом «большие аномалии развития» определялись у 5,0% детей в виде ДМЖП, ДМПП, дисплазии тазобедренных суставов; «малые аномалии развития» имели место у 28,1% детей в виде пиелэктазии, установочной деформации стопы.

Данные когортного исследования российских ученых, опубликованных в 2018 году, свидетельствуют о более чем в 2 раза более низкой заболеваемости у ЭКО-детей ВПР и ХА в сравнении со средне-статистическими данными по региону первичной заболеваемости детей до 14 лет ($p < 0,05$) [14]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о важности и эффективности применения предимплантационного генетического скрининга эмбрионов (ПГС), который помогает проводить селекцию эмбрионов, содержащих хромосомные аномалии до имплантации эмбриона, что существенно снижает возможные негативные перинатальные исходы.

По данным Московского Научного центра перинатальной психологии [20], проведен анализ результатов сравнительного исследования познавательного развития 135 детей, зачатых спонтанно, и 135 детей, зачатых посредством ЭКО (возраст детей – от 11 до 37 месяцев). Выявлено наличие особенностей развития детей раннего возраста, зачатых посредством ЭКО, по сравнению с детьми, зачатыми спонтанно. Дети, зачатые в результате 4-9 попыток ЭКО, значимо реже показывали нормальный уровень познавательного развития, чем дети, зачатые спонтанно и в результате 1-3 попыток ЭКО.

Среди зачатых спонтанно доли детей с нормальным уровнем познавательного развития не различаются на первом, втором и третьем годах жизни; в группе детей, зачатых в результате 1-3 попыток ЭКО, доля детей, познавательное развитие которых соответствует норме, возрастает от первого к третьему годам жизни.

В группе семей, прибегших к ЭКО, уровень материнской привязанности к будущему ребенку оказался достоверно выше, чем в группе семей с естественным зачатием. Значимым предиктором материнской и отцовской привязанности к будущему ребенку является показатель отношений в родительской паре в группе семей с естественным зачатием, как и в группе семей, прибегших к ЭКО [23].

Таким образом, применение методов ВРТ на современном высокотехнологичном уровне, с проведением индивидуальной прегравидарной подготовки, тщательного обследования и коррекции соматической патологии будущих родителей, контролем процедуры ЭКО на всех этапах от сбора анамнеза у женщины до правильного родоразрешения является залогом здоровья ребенка и матери, а также ведет к расширению возможности реализации репродуктивного потенциала женщины. По данным большинства научных исследований подтверждается высокий риск частоты многоплодия и связанных с ним недонашивания беременности после ЭКО, что устраняется переносом только одного эмбриона в полость матки. В отношении развития детей разных возрастных групп не выявлено различий, и, соответственно, отсутствуют достоверные доказательства развития детей в зависимости от способа их зачатия.

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

ЛИТЕРАТУРА

- Агзамова А. С. Течение и исход беременности после ЭКО // Вестник РГМУ. 2015. № 2. С. 74.
- Александрова Н. В., Донников А. Е. Использование современных ДНК-технологий в прогнозировании акушерских осложнений при беременности высокого риска // *Мать и дитя в Кузбассе*. 2012. № 1. С. 42.
- Барашнев Ю. И. Особенности здоровья детей, рожденных женщинами с помощью вспомогательных репродуктивных технологий // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2004. № 5. С. 12-17.
- Башмакова Н. В., Косовцова Н. В. Фетальная хирургия: достижения и проблемы // *Доктор. Ру*. 2017. № 8. С. 17-22.
- Гаджимурадова Н. Д. Состояние здоровья и прогнозирование его нарушений у детей первого года жизни, родившихся от одноплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2017. 23 с.
- Даудова Х. С., Антонова Т. А., Даудова П. С. Анализ течения беременности и исходы родов пациенток после экстракорпорального оплодотворения // *Вестник РГМУ*. 2015. № 2. С. 44.
- Евсюкова И. И., Маслянюк Н. А. Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после ЭКО // *Проблемы репродукции*. 2005. № 2. С. 52-54.
- Кешишян Е. С., Царегородцев А. Д., Зиборова М. И. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014. Т. 5. № 59. С. 15-25.
- Киселева М. А., Буслаева Г. Н., Карачунская Е. М., Жолковская М. В. Показатели здоровья и развития доношенных детей, родившихся после ЭКО, в возрасте 1-3 лет // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского*. 2016. Т. 2. № 95. С. 196-197.
- Клещенко Е. И., Бочковский А. А., Лукиша А. Н., Жданова И. А. Опыт выхаживания новорожденных, родившихся с помощью экстракорпорального оплодотворения в условиях краевого перинатального центра г. Краснодара // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012. № 135. С. 21.
- Корсаков В. С. Руководство по вспомогательным репродуктивным технологиям для врачей и эмбриологов. Сделано в МЦРМ / под ред. Корсакова В. С. М.: СИМК, 2015. 107 с.
- Кравчук Я. Н., Калугин А. С. Перинатальные исходы в программах ВРТ с использованием методов криоконсервации // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. № 1. С. 48-54.
- Кузнецова В. С. и др. Особенности адаптации в раннем неонатальном периоде новорожденных детей, рожденных у женщин с бесплодием в анамнезе после циклов экстракорпорального оплодотворения // *Журнал теоретической и практической медицины*. 2004. Т. 2. № 1. С. 59-62.
- Кузьмичев К. А., Тюмина О. В., Чертухина О. Б. Врожденные пороки развития и хромосомные аномалии у детей после ЭКО // *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2018. Т. 1. № 20. С. 82-86.
- Малышкина А. И., Матвеева Е. А., Филькина О. М., Ермакова И. Состояние здоровья детей первого года жизни, родившихся после экстракорпорального оплодотворения // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019. Т. 64. № 1. С. 39-45. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-1-39-45>.
- Назаренко Т. А., Мишиева Н. Г. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы. М.: МЕДпресс-информ, 2014. 216 с.
- Орлова О. С., Печенина В. А. Особенности речевого развития детей-близнецов, родившихся в результате вспомогательных репродуктивных технологий // *Специальное образование*. 2014. № 4. С. 50-53.
- Рищук С. В., Мирский В. Е. Вспомогательные репродуктивные технологии как ятрогенный фактор ухудшения здоровья детского населения // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН (электронный журнал)*. 2013. № 4. С. 109-113.
- Рудакова Е. Б., Замаховская Л. Ю., Стрижова Т. В., Трубникова О. Б. и др. Исходы экстракорпорального оплодотворения как мультифокальная проблема клинической репродуктологии // *Медицинский совет*. 2015. № 9. С. 84-87.
- Соловьева Е. В. Дети, зачатые посредством ЭКО: особенности психического развития [Электронный ресурс] // *Психологическая наука и образование psyedu.ru*. 2014. № 1. URL: <http://psyedu.ru/journal/2014/1/Soloveva.phtml> (дата обращения: 22.07.2020).
- Струкова С. А., Павлова Т. В. Перинатальные исходы у пациенток после экстракорпорального оплодотворения // *Научные ведомости*. 2009. № 12. С. 71-74.
- Тюмина О. В. Научное обоснование системы мероприятий по совершенствованию медицинской помощи женщинам позднего репродуктивного возраста с бесплодием: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. 50 с.
- Фекличева И. В., Чипеева Н. А., Воронина И. Д. и др. Взаимосвязь между отношением к будущему ребёнку и отношением между родителями в семьях со спонтанной и индуцированной беременностью // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 10. С. 78-83.
- Эверт Л. С., Галонский В. Г., Теппер Е. А., Волынкина А. И. и др. Исходы беременности и состояние здоровья детей, рожденных

- после применения вспомогательных репродуктивных технологий // Сибирский медицинский журнал. 2013. № 28. № 1. С. 65-68.
25. Adamson G. D., Zegers-Hochschild F., Dyer S., Chambers G. et al. ICMART World Report 2014. Abstracts of the 34th Annual Meeting of the ESHRE // Barcelona, Spain. 2018. P.65.
 26. Braakhekke M., Scholten I., Mol F., Limpens J., Mol B. W., et al. Selective outcome reporting and sponsorship in randomized controlled trials in IVF and ICSI // Human Reproduction. 2017. № 32 (10). P. 2117-21.
 27. Casper, R., Haas, J., Hsieh, T. – B., Bassi. R. et al. Recent advances in in vitro fertilization // F1000 Research. 6. 1616. <http://doi.org/10.12688/f1000research.11701.1>.
 28. Colpin H., Soenen S. Parenting and psychosocial development of IVF children: a follow-up study // Human Reproduction. 2002. № 17 (4). P. 1116-1123.
 29. Erdem E., Karacan M., Usta A., Arvas A. et al. Outcome of ICSI with motile testicular spermatozoa obtained through microscopically assisted testicular sperm extraction in relation to the ovarian response // Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2017. № 46 (5). P. 405.
 30. Finnström O., Källén B., Lindam A., Nilsson E. et al. Maternal and child outcome after in vitro fertilization a review of 25 years of population-based data from Sweden // AOGS. 2011. № 90 (5). P. 494.
 31. Giorgione V., Parazzini F., Fesslova V., Cipriani S. et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: a systematic review and meta-analysis // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2018. 51 (1). P. 33-42. doi: 10.1002/uog.18932.
 32. Golombok S., Brewaeys A., Cook R. et al. The European study of assisted reproduction families: Family functioning and child development // Human Reproduction. 1996. № 11. P. 2324-2331.
 33. Hafiz P., Nematollahi M., Boostani R., Namavar Jahromi B. Predicting Implantation Outcome of In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection Using Data Mining Techniques // International Journal of fertility & sterility. 2017. № 11 (3). P. 184.
 34. Hansen M., Kurinczuk J. J., Milne E., de Klerk N., Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and metaanalysis // Human reproduction update. 2013;19 (4):330-53.
 35. Klemetti R., et al. Health of children born as a result of in vitro fertilization // Pediatrics. 2006. Vol.118. № 5. P. 1819-1827.
 36. Knoester M., Helmerhorst F. M., Vandenbroucke J. P., van der Westerlaken L. A. et al. Cognitive development of singletons born after intracytoplasmic sperm injection compared with in vitro fertilization and natural conception // Fertil Steril. 2008. 90 (2). P. 289-967.
 37. Leunens L. et al. Follow-up of cognitive and motor development of 10-year-old singleton children born after ICSI compared with spontaneously conceived children // Hum Reprod. 2008. 23 (1). P. 105-11.
 38. Moura-Ramos M., Sousa A. P., Couto D., Carvalho A. et al. Who and when are the young women return in for using their cryopreserved material after fertility preservation for cancer treatment? A 10-Year experience of an oncofertility center // J Assist Reprod Genet. 2020. P. 31. DOI: 10.1007/s10815-020-01754-1.
 39. Mozafari Kermani R., Farhangniya M., Shahzadeh Fazeli S. A., Bagheri P., et al. Congenital malformations in singleton infants conceived by assisted reproductive technologies and singleton infants by natural conception in Tehran, Iran // International Journal of fertility & sterility. 2016. № 11 (4). P. 304.
 40. Riebeling P. et al. Are screening examinations necessary in ruling out ocular malformations after reproduction treatment? // Klin. Monatsbl. Augenheilkd. // 2007. 224 (5). P. 417-21.
 41. Sanchez-Albisua I. et al. Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection // Dev. Med. Child. Neurol. 2007. 49 (2). P. 129-34.
 42. Simpson J. L. Birth defects and assisted reproductive technologies // Fetal & Neonatal. 2014. P. 45-51.
 43. Squires J., Kaplan P. Developmental outcomes of children born after assisted reproductive technologies // Infants and Young Children. 2007. Vol. 20. № 1. P. 2-10.
 44. Turkgeldi E., Yagmur H., Seyhan A., Urman B. et al. And long term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology // European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2016. V. 207. P. 129-136. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.010>.
 45. Van Voorhis B. J. Outcomes from assisted reproductive technology // Obstet. Gynec. 2006. Vol. 107. P. 183-200.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: vinokurovaelena@mail.ru.

Винокурова Елена Александровна, д. м. н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-120-130

Гутрова Е. И., Петров Д. И., Григоренко Т. Б., Симонов А. А., Петрова Ю. А.

ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», г. Тюмень

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГАУЗ ТО «МК МЦ «Медицинский город», г. Тюмень

ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень

СИСТЕМНОЕ И ВНУТРИПУЗЫРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТЛУЧЕВОГО ЦИСТИТА: МЕСТО ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Представленные в обзоре данные свидетельствуют, что, несмотря на современные достижения в области химиотерапии, гормональной терапии, таргетной терапии, а также иммунотерапии новообразований, лучевая терапия является распространенным методом лечения злокачественных опухолей различной локализации. Наиболее убедительные доказательства эффективности существуют для системной терапии с использованием TCDO/WF10, капсул с клюквенным соком, гипербарической оксигенотерапии и внутрипузырных инстилляций препаратов гиалуроновой кислоты. Наличие множества описанных в литературе способов лечения радиационно-индуцированных циститов: системных, локальных с применением физических методов, комбинаций разных способов – свидетельствует об отсутствии единой концепции профилактики и лечения этого тяжелого осложнения лучевой терапии обосновывает актуальность дальнейшего изучения протоколов лечения с позиций доказательной и персонализированной медицины.

Ключевые слова: постлучевой цистит, инстилляция, гиалуроновая кислота.

Введение. Несмотря на современные достижения в области химиотерапии, гормональной терапии, таргетной терапии и иммунотерапии лучевая терапия (ЛТ) является распространенным методом лечения злокачественных опухолей различной локализации. Протоколы лечения новообразований головного мозга, рака легких, рака предстательной железы, мочевого пузыря, прямой кишки и шейки матки зачастую включают ЛТ [23, 42, 45, 56, 65].

Реакция мочевого пузыря на лучевую терапию может быть классифицирована на острые или подострые реакции, возникающие в течение трех-шести месяцев после лучевой терапии, и поздние реакции, возникающие через шесть месяцев. Геморрагический цистит является признанным поздним осложнением воздействия ионизирующего излучения на тазовую область и достаточно часто встречается в урологической практике [60]. Различия в токсичности между методами ЛТ объясняются общей дозой облучения мочевого тракта, в связи с чем, современные технологии ЛТ направлены на снижение дозы, нацеленной на органы риска, включая мочевой пузырь [59], который чувствителен даже к небольшим приростам дозы облучения [56].

Радиотерапия обычно сопровождается такими мочевыми симптомами, как дизурия – увеличение частоты мочеиспускания [47], геморрагический цистит, грубая гематурия, в более отдаленный период формируется радиационно-индуцированный хронический цистит, в русскоязычной литературе именуемый хронический постлучевой цистит (ПЦ). Формирование ПЦ не только ухудшает качество жизни и социальную активность пациентов, но и вызывают психологические проблемы, инфекции мочевых путей, вплоть до сепсиса, обструк-

тивную уропатию и почечную недостаточность, а также повышенный регистрируется у половины пациентов с опухолями урогенитальных локализаций и развивается в среднем через 90 дней после проведенного курса ЛТ. Важно помнить, что осложнения со стороны мочевыделительной системы могут развиваться в течение 10 лет после проведенного курса ЛТ, но 80% осложнений, в том числе клинические проявления постлучевого цистита, возникают в пределах 40-48 месяцев после осуществления курса ЛТ. Среднее время их появления 23-30 месяцев [43].

Несмотря на постоянное техническое совершенствование оборудования и методов проведения ЛТ, частота осложнений такого вида лечения в ранние и отдаленные сроки остается высокой и, как правило, требуется сложное и длительное лечение [11]. Варианты вмешательств можно разделить на системное лечение, внутрипузырное лечение и интервенционные процедуры [63]. В ряде случаев требуется применение вспомогательных лечебных методов и лекарственных препаратов для оптимизации процесса регенерации. Процесс заживления ран включает сложное взаимодействие нескольких факторов для замены поврежденных тканей. Клиницисты находятся в поиске лучших решений для увеличения эффективности заживления раны.

Основным принципом, лежащим в основе гипербарической оксигенации (ГБО), является увеличение концентрации растворенного кислорода в крови, когда он подается под давлением, превышающим атмосферное, и может использоваться для стимулирования васкулогенеза и регенерации тканей. Различные лекарственные препараты, примененные к послеоперационной ране, в том числе, с использованием физиотерапевтических

Gutrova E. I., Petrov D. I., Grigorenko T. B., Simonov A. A., Petrova Yu. A.

Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen
Tyumen State Medical University, Tyumen
Medical center «Medical city», Tyumen
Tyumen Industrial University, Tyumen

SYSTEMIC AND INTRAVESICAL TREATMENT OF POST-RADIATION CYSTITIS: THE ROLE OF HYALURONIC ACID

The data presented in the review indicate that despite modern advances in chemotherapy, hormonal therapy, targeted therapy, and immunotherapy of neoplasms, radiation therapy is a common method of treating malignant tumors of various localization. The most compelling evidence of efficacy exists for systemic therapy with TCDO/WF10, cranberry capsules, hyperbaric oxygen therapy, and intravesical instillation of hyaluronic acid preparations. The presence of many methods of treatment of radiation-induced cystitis described in the literature: systemic, local with the use of physical methods, combinations of different methods – indicates the absence of a single concept for the prevention and treatment of this severe complication of radiation therapy justifies the relevance of further study of treatment protocols from the standpoint of evidence-based and personalized medicine.

Keywords: post-radiation cystitis, instillations, hyaluronic acid.

методов, могут значительно повлиять на ранозаживление и уменьшить вероятность грубых рубцовых изменений в послеоперационном периоде. В будущем могут быть проведены исследования для изготовления новых материалов, которые могут восстановить целостность уротелия в течение нескольких дней и с минимальными осложнениями [2].

Неслучайно, в недавно опубликованном Kim M. с соавторами обзоре основных 12 достижений 2019 года в области гинекологической онкологии была отмечена эффективность неоадьювантной химиотерапии, добавляемой к химиолучевой терапии, и лечение радиационно-индуцированного цистита с использованием гипербарической оксигенации [42]. Таким образом, в течение последних десятилетий для лечения радиационно-индуцированного цистита широко использовались многочисленные методы, включая фармакологические препараты, хирургические вмешательства и даже ГБО [61]. Тем не менее, эффективность различных протоколов лечения достаточно противоречива, что подчеркивает важность исследований в данном направлении для кристаллизации персонифицированных алгоритмов профилактики и лечения радиационно-индуцированного цистита в будущем.

Далее мы рассмотрим современные подходы к различным вариантам лечения со структурированием вмешательств.

1. Системное лечение.

Существующие методы консервативного лечения таких пациентов далеко не всегда эффективны и представляют собой довольно трудную задачу. Это связано с тем, что, как правило, для них характерны необратимые изменения, но, в то же время, могут развиваться и компенсаторные механизмы.

Одним из механизмов патофизиологии формирования радиационного цистита является нарушение функции уротелия, которое влияет на целостность стенок мочевого пузыря и способствует распростра-

нению воспаления, которое и вызывает дальнейшее повреждение мочевого пузыря. Хронизация данного процесса с развитием хронического ПЦ может снизить объем мочевого пузыря, вызвать недержание мочи и настолько ослабить функцию мочеиспускания, что пациентам требуется хирургическое вмешательство. [68]. Смысл системного лечения заключается в замене или усилении полисахаридного слоя мочевого пузыря и уменьшении хрупкости сосудов. Глюкозамин и полисульфат пентозана были заявлены как возможные варианты системного лечения, но в литературе нет доказательств, подтверждающих это [35]. Ниже приведены некоторые из наиболее часто используемых агентов и доказательства их эффективности.

1.1. TCDO/WF10.

TCDO/WF10 представляет собой химически стабилизированный хлоритовый матрикс, который оказывает положительное влияние при хронических воспалительных процессах [35]. Он индуцирует естественный иммунитет и стимулирует механизмы клеточной защиты, воздействуя на естественные клетки-киллеры, цитотоксические Т-лимфоциты и модифицируя систему моноцитов-макрофагов. Он быстро уменьшает процессы воспаления, так что заживление может начаться в более раннем периоде. В проспективном исследовании 2006 года сообщается о когорте пациентов с цистоскопически подтвержденным лучевым циститом после лечения гинекологического рака. У 88% пациентов отмечалось снижение степени гематурии после двух-четырех циклов терапии WF10 [62]. В другом проспективном исследовании у пациентов с лучевым циститом 3-й степени частота ответа на TCDO составила 80%, в том числе после одного цикла – 30% [62]. Многоцентровое рандомизированное контрольное исследование показало значительно более редкое использование антибиотиков и спазмолитиков в группе, получавшей WF10. Это исследование также показало значительное снижение риска рецидивов гематурии через год после

лечения WF10; однако цистоскопия через один год показала объективное улучшение в обеих группах без существенного различия. Побочные эффекты включают тошноту, головную боль и преходящую анемию [62]. TCDO/WF10 в настоящее время не лицензирован для лечения лучевого цистита.

1.2. Флавоксат (флавоксата гидрохлорид).

Флавоксат является антимицетическим препаратом, используемым для лечения симптомов ассоциированных с патологией нижних мочевых путей. В нерандомизированном, неконтролируемом слепом исследовании пациентов после ЛТ органов малого таза показано, что пациенты, получавшие 1200 мг в день, продемонстрировали улучшение уродинамики. Эффективность характеризовалась увеличением объема первой порции мочи, увеличением емкости мочевого пузыря и давления в мочевом пузыре, в сравнении с пациентами, получавшими 600 мг в день [51]. Данные препарат лицензирован для использования при цистите, в том числе и в Российской Федерации.

1.3. Клюквенные Капсулы / клюквенный сок.

Клюквенный сок первоначально был исследован для предотвращения инфекций мочевыводящих путей (ИМП), но недавний мета-анализ основанный на данных Кокрановской библиотеки не поддерживает использование продуктов клюквы для профилактики ИМП. Клюква богата антиоксидантами, включая флавоноиды, антоцианы и проантоцианидины, но их биодоступность очень плохая. Следует также отметить, что стандартизация клюквенных продуктов является сложной задачей.

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании из Новой Зеландии было изучено использование клюквенных капсул для профилактики развития радиационного цистита у мужчин, получающих лучевую терапию по поводу рака простаты. Клинические проявления цистита в части самооценки индекса качества жизни, за исключением макрогематурии, были значимо ниже в группе с назначением клюквенных капсул по сравнению с группой плацебо [38].

Другое рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование, выполненное в Шотландии, оценивало эффективность использования клюквенного сока в профилактике лучевого цистита у пациентов, получающих лучевую терапию органов малого таза. Существенных различий в выраженности клинических проявлений цистита между группами получено не было, однако низкая комплаентность, недостаточный объем выборки и высокой исходный уровень токсичности ЛТ резко снизили мощность исследования [34].

Канадское рандомизированное контролируемое исследование сравнивало клюквенный сок с яблочным соком для предотвращения лучевого цистита у мужчин, проходящих лучевую терапию по поводу рака простаты, и также не выявило существенных различий между двумя группами [29].

1.4. Конъюгированный эстроген.

Считается, что конъюгированный эстроген оказывает влияние на сосудистую стенку, что приводит к снижению хрупкости сосудов [35]. Исследования в этой области отсутствуют, и только одно небольшое неконтролируемое проспективное исследование 1990 года показало, что системная конъюгированная терапия эстрогенами привела к редукции гематурии в группе пациентов с тяжелым ПЦ и/или вызванным циклофосфамидом геморрагическим циститом [45]. Конъюгированный эстроген не лицензирован для использования при радиационном цистите.

1.5. Фибролитические препараты на основе супероксиддисмутазы.

Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря подразделяют на местное и общее, выбор метода зависит от степени выраженности лучевых повреждений. Под местным лечением подразумевают введение лекарственных препаратов в полость мочевого пузыря и именно в таком аспекте чаще всего используются фибролитические препараты у пациентов с ХПЛЦ. Однако, некоторые авторы, предлагают способ лечения методика которого разработана на основе внутритазовых блокад под контролем ультразвуковой навигации. Механизм действия фибролитических препаратов на основе супероксиддисмутазы в совокупности с ультразвуковой визуализацией дает возможность нового подхода в тактике и эффективности лечения больных местными лучевыми повреждениями мочевого пузыря [10].

1.6. Гипербарическая оксигенация.

Гипербарическая оксигенация (ГБО) вызывает гипероксигенацию тканей, рост капилляров в рубцовых тканях подслизистого слоя и неоваскуляризацию мочевого пузыря. Гипероксигенация тканей достигается распределением кислорода по градиенту давления. Это улучшает противовоспалительное и обезболивающее действие, повышает бактериальную проницаемость для антибиотиков, улучшает функцию лимфоцитов и макрофагов, повышает выработку тестостерона, ускоряет ангиогенез и способствует заживлению ран [28, 36]. Таким образом, гипероксигенация может быть использована в урологии для лечения мошоночно-промежностного фасциита, интерстициального цистита, хронической тазовой боли, гангрены Фурнье и постлучевого цистита [24, 40].

Постлучевой цистит характеризуется воспалением внутренней оболочки мелких кровеносных сосудов, что приводит к острой и неизлечимой ишемии стенки мочевого пузыря и, наконец, к фиброзу мышц из-за клеточной гипоксии. ГБО может увеличить напряжение кислорода в ткани мочевого пузыря и способствует неоваскуляризации нормальной ткани. Благодаря увеличению градиента кислорода тканевые макрофаги стимулируют ангиогенез. ГБО также инициирует вазоконстрикцию и способствует заживлению ран. После ГБО уровень кислорода в тканях пациентов с лучевым циститом оставался на нормальном в течение многих лет [53].

Опубликованные в последние годы исследования, в которых сообщается о результатах ГБО, представляли собой в основном нерандомизированные ретроспективные обзоры относительно большого числа пациентов, которым не удалось консервативное лечение радиационно-индуцированного геморрагического цистита. Обычный курс лечения включает от 35 до 40 сеансов продолжительностью от девяноста до ста минут каждый, пять дней в неделю, с использованием 100% кислорода при давлении в 2 атмосферы. Частота успеха варьируется от 76 до 95% для краткосрочных результатов и от 72 до 83% для долгосрочных результатов, где успех определяется как симптоматическое и/или цистоскопическое улучшение при лучевом цистите. Полная редукция макрогематурии фиксировалась в 57-92% случаев [54].

В более ранних исследованиях с меньшим числом пациентов сообщалось о плохих отдаленных результатах, при этом одна группа исследователей сообщила о 45% пациентов с геморрагическим циститом и показаниями к цистостомии, которые первоначально ответили на ГБО [54]. Однако дальнейшие ретроспективные исследования с большим числом пациентов сообщают о частоте рецидивов 0,12 в год [54].

Исследования российских авторов того периода, также подтверждали, что среди различных методов лечения постлучевого геморрагического цистита ГБО показала хорошие результаты, особенно в тех случаях, когда стандартные методы лечения оказывались неэффективными [14].

Самый длительный период наблюдения составил одиннадцать лет, было установлено, что у 74% пациентов не отмечалось рецидивов симптомов [52]. Результат также зависит от тяжести гематурии до начала лечения и типа используемой лучевой терапии [52]. Ретроспективные обзоры большого числа пациентов показывают, что чем более длительное время проходит от начала гематурии до назначения ГБО, тем меньшую эффективность показывает данное лечение [52]. Основным побочным эффектом ГБО является оталгия у 33% пациентов [53]. Результаты, опубликованные в 2019 году Oscarsson N. с соавторами, с большой степенью достоверности показывают, что ГБО снимает симптомы позднего лучевого цистита, являясь безопасным и хорошо переносимым лечением [54].

2. Интервенционные вмешательства.

Варианты интервенционного радиологического или хирургического лечения лучевого цистита ограничиваются единичными сообщениями или нерандомизированными исследованиями с ограниченным числом наблюдений.

2.1. Оперативные вмешательства.

Варианты хирургического вмешательства включают цистоскопическое лечение кровотечений, длительные чрескожные нефростомы и отведение мочи с цистэктомией или без нее. Однако, после проведения ЛТ тонкая и толстая кишка часто может быть вовлечены в процесс формирования осложнений.

Ретроспективный обзор цистоскопического лечения лучевого цистита показал, что большинству пациентов требуется более одной цистоскопии для достижения разрешения гематурии [41]. Кожные уретеростомии описаны в литературе как последнее средство при трудноизлечимом радиационно-индуцированном геморрагическом цистите [25]. Ретроспективный обзор двадцати восьми пациентов с не поддающимся лечению радиационным циститом после лучевой терапии рака шейки матки, которые перенесли диверсию подвздошной кишки с сопутствующей везиковагиностомией или без нее, показал, что ранняя диверсия является необходимой при тяжелом заболевании [25].

2.2. Интервенционная радиология.

Селективная радиологическая эмболизация пузырковых артерий является минимально инвазивным вариантом, но долгосрочные наблюдения с большим количеством пациентов в настоящее время не представлены в литературе. На фоне этого, большой практический интерес представляю результаты, представленные в 2018 году Гнатюк Я. А. с соавторами [7].

В исследование, выполненное в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с 2014 по 2017 гг. было включено 28 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, в возрасте от 48 лет до 79 лет. У всех больных верифицирован переходноклеточный рак мочевого пузыря разной степени дифференцировки. Из них 6 пациентов наблюдались с постлучевыми циститами сопровождающиеся гематурией. Установлено, что эмболизация артерий мочевого пузыря является малоинвазивной методикой, не требующей общей анестезии, и позволяющей купировать синдром гематурии пациентам, которым противопоказаны открытые хирургические вмешательства и/или нет эффекта консервативных методов [7].

2.3. Аргоноплазменная коагуляция.

Имеются исследования с участием пациентов с рефрактерным лучевым циститом, которым не удалось пройти различные виды лечения, включая внутривезикулярные препараты и радиологическую эмболизацию, показывающие хорошие результаты при цистоскопическом использовании аргонового коагулятора. Ни один пациент не нуждался в дальнейшей катетеризации или переливании крови [64].

2.4. Лазерная коагуляция.

Два небольших исследования пациентов с радиационно-индуцированным геморрагическим циститом сообщают о снижении гематурии после одной процедуры с помощью системы GreenLight Xcelerated Performance System (XPS) или лазера на калий-титанил-фосфате (КТП) GreenLight [48, 67]. В других работах с участием двадцати пациентов, проходивших эндоскопическое лечение с помощью лазера GreenLight КТП, отмечалось в 92,3% случаев разрешение гематурии, хотя 25% пациентов нуждались в многократном лечении. Средний интервал без гематурии составил 11,8 мес. (1-37 мес.). Большая группа из 42 пациентов сообщила, что у 39 пациентов достигнуто разрешение гематурии

после одного сеанса эндоскопической лазерной коагуляции под местной анестезией [61].

На основании сравнительного анализа результатов лечения 100 больных лучевыми ректитом и лучевым циститом продемонстрирована эффективность применения низкоинтенсивного лазерного излучения длиной волны 970 нм и 660 нм в комплексной терапии поздних лучевых повреждений. Оценены данные УЗИ и морфологического исследования биопсийного материала в определении степени выраженности лучевого повреждения тканей стенки прямой кишки и мочевого пузыря [8]. В исследовании эффективности диодной лазерной коагуляции с длиной волны 980 нм у женщин с радиационно-индуцированным геморрагическим циститом также показаны многообещающие результаты для лечения этой группы больных. Тем не менее, дальнейшая оценка с большей когортой необходима для подтверждения эффективности этого лечения [66].

2.5. Экстракорпоральная ударно-волновая терапия.

Некоторые исследования показали, что экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ) способна ингибировать воспалительную реакцию и окислительный стресс, параллельно усиливая ангиогенез [31]. Кроме того, некоторые исследования показали, что терапия ЭУВТ не только безопасна, но и обладает потенциалом проангиогенеза, антиишемии, антифиброза, противовоспалительного и обезболивающего действия [60]. Основываясь на этих данных [30], было проведено исследование влияния ЭУВТ на снижение радиационно-индуцированного цистита у грызунов. Установлено наличие долгосрочного эффекта ЭУВТ на улучшение хронического цистита вызванного радиотерапией [32].

3. Внутрипузырное лечение.

В литературе имеются указания на внутрипузырное использование некоторых лекарственных препаратов у пациентов с ПЦ. При этом у значительного числа исследований довольно не высокий уровень доказательности. Одним из первых средств, используемых для лечения тяжелых рефрактерных геморрагических циститов являлись соединения алюминия. Считалось, что они действуют как вяжущее средство и вызывают сокращение и регенерацию поверхности мочевого пузыря. Простагландины, используемые для предотвращения изъязвления слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта также позиционировались, как перспективные препараты, однако, до настоящего времени нет исследований, поддерживающих эффективность их использования [35].

Одним из перспективных направлений признается создание оптимальных комбинаций медикаментозных средств (в форме мазей, гелей, аэрозолей, суппозиторов и т.д.), оказывающих лечебное воздействие на раневой процесс. Появление технологии направленной (адресной) доставки лекарств посредством гелей предполагает существенно повлиять на состояние тканей, входящих в зону облучения. Применение данных гидрогелевых материалов позволило добиться хорошей переносимо-

сти и высокой эффективности в профилактике лучевых реакций (по сравнению со стандартными методиками) [9].

В последние годы многие авторы отмечают эффективность внутрипузырного введения новых отечественных медикаментозных средств: L-лецитин серебряного геля, иммуномодуляторов гепон и иммуномакс, препаратов на основе супероксиддисмутазы – рексод и гиалуроновой кислоты – уро-гиал, колегель, а также среду, на которой выращивают мезенхимальные стволовые клетки [10]. В таблице 1 приведены некоторые из наиболее часто используемых препаратов для внутрипузырных инстилляций и соответствующие уровни доказательности.

Таблица 1

Уровень доказательности и эффективность некоторых средств для внутрипузырного применения у пациентов с радиационно-индуцированным циститом

Внутрипузырный агент	Уровень доказательности	Эффекты и побочное действие
Ботулинический токсин А	4	Увеличение емкости мочевого пузыря
		Снижение частоты мочеиспускания с 14 до 11 эпизодов
		О побочных эффектах не сообщалось [33]
Формалин	4	Значительное снижение гематурии Высокий уровень осложнений, включая смертность [46]
Полидезоксирибонуклеотиды	3	Улучшение симптомов мочевого цистита [26]
Экстракт плаценты	3b	Симптоматическое улучшение при лучевом цистите
		Цистоскопическое улучшение при лучевом цистите [50]
Гиалуроновая кислота	1b	Значительное снижение частоты мочеиспускания
		Значительное уменьшение боли в области таза
		Уменьшение гематурии, равное гипербарическому кислороду
		Побочные эффекты: увеличение частоты ИМП в 6 месяцев [57]
Сульфат хондроитина	2b	Снижение самооценок мочевого пузыря
		О побочных эффектах не сообщалось [39]

3.1. Ботулинический токсин А.

Ретроспективный анализ пациентов с радиационным циститом после ЛТ органов малого таза при раке предстательной железы и шейки матки показал пользу от внутрипузырной инъекции ботулинического токсина А. У пяти из шести пациентов наблюдалось увеличение средней емкости мочевого пузыря и умеренное снижение частоты мочеиспускания с четырнадцати до одиннадцати раз в день. О побочных эффектах не сообщалось [33]. Ботулинический токсин А в настоящее время зарегистрирован в некоторых странах для лечения гиперактивного мочевого пузыря.

3.2. Формалин.

Формалин осаждает клеточные белки в слизистой оболочке мочевого пузыря, закрывая телеангиэктатическую ткань и мелкие капилляры. Он чрезвычайно едок для кожи и при обращении с этим веществом следует соблюдать меры предосторожности [35]. Сообщения о внутрипузырном использовании формалина представляют собой относительно небольшие ретроспективные обзоры, в которых показатели купирования гематурии при внутрипузырной терапии варьируют от 70 до 89%. Тем не менее, частота серьезных осложнений достигает 30%. Серьезные осложнения включали двусторонний гидронефроз с анурией, пузырно-влагалищный свищ и смерть, вследствие сепсиса. Пяти пациентам из 35 потребовалась цистостомия из-за осложнений, вызванных внутрипузырной терапией формалином [46].

3.3. Полидезоксирибонуклеотиды.

Полидезоксирибонуклеотиды уменьшают воспаление и улучшают перфузию тканей и ангиогенез. Доказательств их использования при ХЦ немного. Одно небольшое проспективное обсервационное когортное исследование восьми пациентов с поздним лучевым циститом предположило улучшение симптомов сообщаемого цистита после двухнедельных инстилляций мочевого пузыря в течение двух месяцев [26].

3.4. Экстракт плаценты.

Содержащиеся в экстракте плаценты факторы роста и ангиогенные факторы показали свою эффективность в плане влияния на заживление трофических язв [35]. В одном нерандомизированном исследовании «случай-контроль» установлено, что у пациентов, получающих интравезикальный экстракт плаценты, наблюдаются симптоматические и цистоскопические улучшения при лучевом цистите по сравнению с контрольной группой с физиологическим раствором в течение периода исследования, составляющего двенадцать месяцев [50].

3.5. Гиалуроновая кислота и хондроитин сульфат.

В норме слизистая мочевого пузыря и прямой кишки покрыта защитным слоем из гликозаминогликанов. Хондроитинсульфат и гиалуроновая кислота являются компонентами гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря. Таким образом гиалуроновая кислота является основным мукополисахаридом, который способствует защитной функции уротелия. Также считается, что он обладает иммуномодулирующими свойствами и улучшает заживление соединительной ткани. В России в качестве экзогенного донатора гликозаминогликанов используется препарат Уро-гиал. [10]. Опубликованы результаты использования хондроитина сульфата у пациентов с диагнозом радиационно-индуцированный цистит. Интравезикальные инстилляциии 0,2% раствора хондроитина сульфата могут привести к снижению частоты мочеиспускания и уменьшить симптомы поражения мочевого пузыря [27].

Среди основных показания для назначения Уро-гиала фигурирует хронический цистит и послучевой цистит, также гиалуроновая кислота лицензирована

для использования при интерстициальном цистите/синдроме болезненного мочевого пузыря.

Хронический цистит.

Многочисленными исследованиями показано, что лечение и профилактика инфекций мочевыводящих путей (ИМП) должны быть комплексными и включать восстановление нормальной анатомии органов урогенитального тракта, а также использование помимо антибактериальных и противовоспалительных препаратов средств, нормализующих функцию нижних мочевыводящих путей, препаратов для местной и системной иммунопрофилактики, защиты уротелия от рецидива инфекции, местной заместительной гормонотерапии в климактерии, а также БАД с целью подкисления мочи [15].

Восстановление гликозаминогликанового слоя мочевого пузыря – перспективный вид патогенетической терапии хронического рецидивирующего и интерстициального цистита. В результате приема Уро-гиала продемонстрировано уменьшение числа рецидивов заболевания, снижение интенсивности болевого синдрома, уменьшение частоты мочеиспускания [6]. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлен зарегистрированный препарат гиалуроновой кислоты Уро-гиал, разработанный МКС Laboratories. Уро-гиал – стерильный, апирогенный, прозрачный, упруговязкий буферизованный физиологический раствор гиалуроната натрия неживотного происхождения (pH – 6,5-7,5); 1 мл раствора содержит 0,8 мг гиалуроновой кислоты, 0,45 мг натрия дигидрофосфат моногидрата, 2 мг динатрия фосфата безводного, $8,5 \pm 0,05$ мг натрия хлорида и деионизированную воду (q. s.). Препарат вводится в мочевой пузырь 1 раз в неделю, далее 1 раз в месяц при необходимости. Курс составляет от 4 до 12 инстилляций.

При патологических процессах и длительно существующей воспалительной реакции концентрация гиалуроновой кислоты в тканях мочевого пузыря снижается [3]. Применение гиалуроновой кислоты стало новым перспективным и патогенетически обоснованным направлением в лечении и профилактике рецидивирующих циститов, так как в настоящее время это единственный метод, способствующий восстановлению защитного слоя уротелия у этой сложной категории больных. Можно надеяться, что по мере накопления данных рандомизированных клинических исследований препарат Уро-гиал может занять ключевое место в противорецидивной терапии ИМП [4, 5].

При оценке эффективности и безопасности проведения внутрипузырных инстилляций гиалуроната натрия в комплексном лечении хронического цистита и резистентного гиперактивного мочевого пузыря у женщин (ГМП) установлено, что применение внутрипузырных инстилляций гиалуроната натрия в комплексной терапии на 40% повышает эффективность лечения резистентного ГМП и в три раза снижает количество рецидивов хронического цистита в год [22].

В другом исследовании, при оценке динамики дизурических расстройств у женщин с хроническим

циститом показано, что комплексная терапия с включением в лечение гиалуроновой кислоты имеет большую эффективность по сравнению с традиционной терапией, применение «Уро-гиала» позволяет уменьшить количество и степень выраженности рецидивов заболевания и улучшить качество жизни [13].

Трансуретральная резекция простаты и лучевой проктит.

При исследовании влияния гиалуроновой кислоты на процессы эпителизации и заживления ложа аденомы, частоту дизурических явлений и послеоперационных осложнений у пациентов, перенесших трансуретральную резекцию простаты. Клинический эффект оценивался через 1, 3, 6, 12 мес. после операции по результатам комплексного урологического обследования и гистологии биоптата ложа аденомы [17]. Установлено, что гиалуроновая кислота восстанавливает разрушенный гликозаминогликановый защитный слой уротелия, способствует уменьшению раздражающего действия мочи и ее компонентов на послеоперационную раневую поверхность [17-19]. У всех пациентов отмечается уменьшения баллов IPSS, наиболее выраженное через месяц после операции. Ранние послеоперационные осложнения возникают с одинаковой частотой в основных и контрольных группах. Поздние послеоперационные осложнения наблюдали с одинаковой частотой только в контрольных группах. Они проявлялись наличием патологического рубцового процесса в шейке мочевого пузыря или уретре.

По данным гистологии биоптата ложа аденомы пациентов после эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы установлено, что лечение данным препаратом позволяет ускорить процесс заживления ложа аденомы после эндоскопических операций в 2-4 раза, соответственно объему удаленных тканей простаты. Клинически это проявляется сокращением частоты и длительности послеоперационных дизурических расстройств и отсутствием отсроченных обструктивных осложнений [17].

Все это позволяет снизить дизурические явления и уменьшить ирритативную симптоматику в послеоперационном периоде, и сократить количество поздних послеоперационных осложнений, таких как склероз шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, недержание мочи, позволяющая повысить эффективность хирургического лечения и качество жизни пациентов [19].

Лечение 149 больных с поздним лучевым проктитом, который развился после дистанционной лучевой терапии, брахитерапии и сочетанной лучевой терапии по поводу рака предстательной железы T1-3N0M0 с использованием Уро-гиала показало, что удовлетворительный эффект консервативной терапии лучевого ректита был получен у 95% больных [20].

Послучевой цистит.

Лечение поздних лучевых повреждений требует настойчивости, терпения, времени. Применение комплексного консервативного лечения позволяет значи-

тельно облегчить, а в ряде случаев и излечить больных, страдающих лучевыми повреждениями, тем самым улучшить качество жизни и увеличить социальную активность. Важно раннее начало и адекватность лечения, что позволяет повысить терапевтический эффект и предотвращает развитие серьезных осложнений, таких, как стриктура уретры, стеноз кишки, профузные кровотечения, формирование свища. Необходимо отметить, что лечение поздних лучевых повреждений органов малого таза остаётся сложной задачей, решение которой требует дифференциального подхода. Результат обзора литературы свидетельствует об актуальности поиска новых и оптимизации существующих методов лечения лучевых повреждений [20].

Для внутривезикулярной терапии также используется гиалуроновая кислота, обеспечивающая уменьшение частоты позывов к мочеиспусканию, и болевого синдрома. Гиалуроновая кислота является основным мукополисахаридом, оказывающим протективную функцию клеткам уротелия, иммуномодулятором, усилителем заживления воспаленных тканей и одним из компонентов гликозаминогликанового слоя стенки мочевого пузыря. G. Campbell и соавт. [29] провели сравнительное рандомизированное исследование эффективности интравезикального введения гиалуроновой кислоты и ГБО. Авторы установили, что по своему действию оба способа равноценны по критерию снижения объема гематурии. Инстилляций в мочевой пузырь гиалуроновой кислоты способствуют уменьшению болевого синдрома и снижению частоты опорожнений мочевого пузыря (эффект продолжался более 18 месяцев).

M. L. Sommariva и соавт. [58] на нерандомизированной группе пациентов с радиационно-индуцированным или химическим циститом исследовали эффективность инстилляций в мочевой пузырь гиалуроната Na. Авторами отмечено значительное увеличение объема мочевого пузыря, ослабление и уменьшение болей в 97% случаев.

M. Gacci и соавт. [37] опубликовали результаты исследования интравезикулярного введения 1,6% раствора гиалуроната (800 мг) и 2% раствора хондроитинсульфата (1000 мг/50 мл) 34 пациентам с симптомами радиационного цистита. Авторы изучали влияние гиалуроната и хондроитинсульфата на никтuriю после лучевой терапии опухолей органов малого таза, путем опроса пациентов о частоте никтuriи и других симптомах проявлений цистита. Из исследования были исключены пациенты с мочевой инфекцией, мочекаменной болезнью и раком мочевого пузыря. Результаты исследования были неоднозначны: в 22% случаев (5 пациентов) ночное недержание мочи прекратилось полностью, хотя оставались другие симптомы цистита; у 18 пациентов (78%) частота никтuriи уменьшилась, но она не прекратилась полностью.

В рандомизированном контрольном исследовании сравнивали внутривезикулярное лечение гиалуроновой кислотой с ГБО терапией и обнаружили, что гиалуроновая кислота обеспечивает значительное уменьшение боли

в области таза и частоту мочеиспускания до 18 месяцев наблюдения. Гиалуроновая кислота была эквивалентна гипербарической кислородной терапии для улучшения гематурии [57].

В нерандомизированном проспективном когортном исследовании смешанной группы пациентов с химическим и радиационно-индуцированным циститом сообщалось о значительном увеличении емкости мочевого пузыря, ослаблении тазовой боли и дизурии у 97% пациентов с внутривезикулярным лечением гиалуроновой кислотой [58].

В небольшом нерандомизированном исследовании «случай-контроль» изучались самооценочные показатели симптомов в группе пациентов, получавших внутривезикулярное введение хондроитинсульфата во время лучевой терапии таза при раке шейки матки. В течение восьминедельного периода исследования пациенты, которые получали внутривезикулярный сульфат хондроитина, имели менее выраженные клинические проявления ГМП, недержания мочи, обструктивного мочеиспускания и тазовой боли [39]. Небольшое проспективное пилотное исследование рассматривало внутривезикулярное лечение гиалуроновой кислотой и хондроитинсульфатом у пациентов с лучевым циститом после лучевой терапии рака предстательной железы. Было отмечено значительное снижение никтурии после лечения; однако отсутствие контрольной группы в этом исследовании затрудняет окончательные выводы об эффективности лечения [37].

В исследованиях О. В. Терехова [21] проанализированы результаты лечения больных с поздними лучевыми повреждениями мочевого пузыря (осложненными и неосложненными циститами). Отмечается, что выбор метода лечения должен основываться на данных субъективных жалоб и объективных методов исследования. Так, при выраженном болевом синдроме и инкрустированной форме лучевого цистита наилучшие результаты отмечались на фоне внутривезикулярного применения Димексида. При выраженном воспалительном процессе, сопровождающемся поверхностным нарушением слизистой мочевого пузыря, а также атрофии слизистой предпочтение следует отдать инстилляциям Уро-гиала. Рексод продемонстрировал эффективность у больных с геморрагическим синдромом, при язвенном лучевом цистите и сниженном объеме мочевого пузыря. Таким образом продемонстрировано, что уро-гиал обладает выраженными противовоспалительными свойствами, способствует снижению частоты мочеиспускания и лейкоцитурии. Авторы считают предложенную схему лечения эффективной у пациентов с преобладанием воспалительного компонента и болевым синдромом [21].

Проведенное обследование 23 пациенток с поздними лучевыми повреждениями мочевого пузыря, протокол лечения которых включил применение ГБО и проведение инстилляций в мочевой пузырь с уро-гиалом позволило всем пациенткам добиться положительных результатов, которые выражались в прекращении

гематурии, уменьшении или прекращении дизурии, частота мочеиспусканий уменьшалась до $6,5 \pm 0,5$ раз в сутки, увеличении емкости мочевого пузыря, что в конечном итоге сказывалось на качестве жизни больных. Отмечена хорошая переносимость лечения с применением метода ГБО, отсутствовали побочные реакции. Полученные в указанной работе данные могут служить основанием для более широкого внедрения в клиническую практику ГБО и инстилляций с урогиалом для лечения постлучевых циститов [14].

В проведенных нами ранее исследованиях также показано, что современное сочетанное лучевое лечение рака шейки матки 2 стадии позволяет обеспечить длительный период безрецидивного течения болезни, однако его осложнения в виде лучевого цистита значительно снижают качество жизни этих женщин. Стандартное этиотропное лечение не во всех случаях купирует клинику патологического процесса, при этом монотерапия внутривезикулярными инстилляциями препаратом «Уро-гиал» показала высокую клиническую и морфо-функциональную эффективность [1].

Заключение. Таким образом, подробный анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что лучевой цистит является признанным осложнением лучевой терапии области малого таза. Заболеваемость радиацию индуцированным циститом колеблется от 23 до 80%, а заболеваемость тяжелой гематурией от 5 до 8%. Высококачественных данных, описывающих лечение радиационного цистита, с позиций доказательной не так и много. Методы лечения подразделяются на системную терапию, внутривезикулярную терапию, ГБО и интервенционные процедуры. Продолжают появляться сообщения о новых методах вмешательства, таких как лазерная коагуляция геморрагического цистита; однако, радиационный цистит остается трудно поддающимся лечению заболеванием.

Наиболее убедительные доказательства существуют для системной терапии с использованием TCDO/WF10, капсул клюквенного сока, ГБО и внутривезикулярного введения гиалуроновой кислоты. Следует отметить, что имеющиеся доказательства этих методов не являются высококачественными, хотя из перечисленных методик только гиалуроновая кислота имеет уровень доказательности 1b. Наличие множества описанных в литературе способов лечения радиационно-индуцированных циститов: системных, локальных с применением физических методов, комбинаций разных способов – свидетельствует об отсутствии убедительных доказательств формирования единой концепции профилактики и лечения этого тяжелого осложнения лучевой терапии [12] и обосновывает актуальность дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бердичевский Б. А., Зотов П. Б., Гутрова Е. И., Бердичевский В. Б., Григоренко Т. Б., Симонов А. В., Петров И. М. Морфо-функциональная эффективность препарата «Уро-гиал» в лечении рефрактерных проявлений лучевого цистита // Медицинская наука и образование Урала. 2020. Т. 21. № 2 (102). С. 6-9.

2. Воробьев В. А., Белобородов В. А., Попов С. Л. и др. Вспомогательные методы лечения при уротелиальных повреждениях // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2019. Т. 157. № 2. С. 13-16.
3. Гаджиева З. К. Возможности применения гиалуроновой кислоты в лечении больных хроническим циститом // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 15. С. 20-23.
4. Гаджиева З. К. Особенности подхода к диагностике и лечению рецидивирующих инфекций нижних мочевыводящих путей // Урология. 2013. № 3. С. 84-91.
5. Гаджиева З. К., Казилов Ю. Б. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей // Урология. 2016. № 3-53. С. 65-76.
6. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Гаджиева З. К. и др. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 45. С. 8-11.
7. Гнатюк Я. А., Карнаух П. А., Сощенко Д. Г. и др. Рентгенэндоваскулярные методы остановки кровотечения при опухолях мочевого пузыря и постлучевых циститах, собственный опыт // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 2. С. 222.
8. Горчак Ю. Ю., Стаханов М. Л., Генс Г. П. и др. Низкоинтенсивное лазерное излучение в комплексной терапии больных с лучевыми повреждениями прямой кишки и мочевого пузыря // Лазерная медицина. 2018. Т. 22. № 1. С. 24-33.
9. Дунаева Е. А., Бойко А. В., Демидова Л. В. и др. Консервативные методы профилактики и лечения лучевых повреждений у больных злокачественными новообразованиями женских половых органов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015. Т. 60. № 5. С. 59-73.
10. Жариков А. А., Пасов В. В., Паршин В. С. Новый подход в лечении местных лучевых повреждений мочевого пузыря: внутритазовые блокады и ультразвуковая навигация // Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра). 2019. Т. 28. № 3. С. 107-118.
11. Каприн А. Д., Гармаш С. В., Рерберг А. Г. Осложнения со стороны верхних мочевых путей при лучевой и химиолучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки // Радиология – практика. 2009. № 1. С. 41-48.
12. Корытов О. В., Корытова Л. И., Ахтемзянов А. Р. и др. Радиационно-индуцированный цистит // Лучевая диагностика и терапия. 2019. № 3 (10). С. 22-31.
13. Кочеров А. А., Кочерова Е. В. Применение «Уро-гиал» в лечении стойкой дизурии у больных с хроническим циститом // Урологические ведомости. 2015. Т. 5. № 1. С. 102-104.
14. Лоран О. Б., Синякова Л. А., Незовибатько Я. И., Плесовский А. М. Лечение постлучевых повреждений мочевого пузыря // Урология. 2018. № 2. С. 9-13.
15. Оношко В. Ф., Кириленко Е. А., Баранова Е. О., Голубева В. С. Интерстициальный цистит или синдром болезненного мочевого пузыря: современный взгляд на проблему // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 1. № 1 (107). С. 65-69.
16. Синяев Е. А., Петрова Ю., Аршакян Г. Г., Осколков С. А. Иммуноактивные препараты в лечении осложненных инфекций мочевыводящих путей, обусловленных урологическими нарушениями // Уральский медицинский журнал. 2015. № 9 (132). С. 154-161.
17. Сорокин Д. А., Пучкин А. Б., Семеничев Д. В. и др. Гиалуроновая кислота в лечении и профилактике послеоперационных осложнений эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7. № 4. С. 97-104.
18. Сорокин Д. А., Севрюков Ф. А., Семеничев Д. В. и др. Результаты применения гиалуроновой кислоты после трансуретральных эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. Т. 10. № 3. С. 19-24.
19. Сорокин Д. А., Семеничев Д. В., Володин М. А. Гиалуроновая кислота в профилактике дизурических и обструктивных осложнений эндоскопических операций по поводу доброкачественной гиперплазии простаты // International Journal of Medicine and Psychology. 2019. Т. 2. № 3. С. 129-135.
20. Сычева И. В., Каприн А. Д., Пасов В. В., Иванов С. А. Лечение поздних лучевых повреждений после брахитерапии и сочетанной лучевой терапии рака предстательной железы // Вопросы урологии и андрологии. 2014. Т. 3. № 3. С. 15-20.
21. Терехов О. В., Пасов В. В. Лечение поздних лучевых повреждений мочевого пузыря. // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 32. С. 26-30.
22. Тетерина Т. А., Аполихина И. А. Современные возможности терапии хронического цистита и резистентного гиперактивного мочевого пузыря у женщин // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 54. С. 42-47.
23. Aghili M., Andalib B., Karimi Moghaddam Z. et al. Concurrent chemo-radiobrachytherapy with cisplatin and medium dose rate intra-cavitary brachytherapy for locally advanced uterine cervical cancer // Asian Pac J Cancer Prev. 2018. V. 19. P. 2745-2750.
24. Anheuser P., Mühlstädt S., Kranz J. et al. Significance of Hyperbaric Oxygenation in the Treatment of Fournier's Gangrene: A Comparative Study // Urologia Internationalis. 2018. V. 101 (4). P. 467-471.
25. Banerji J. S., Devasia A., Kekre N. S., Chacko N. Early urinary diversion with ileal conduit and vesicovaginostomy in the treatment of radiation cystitis due to carcinoma cervix: a study from a tertiary care hospital in South India // ANZ Journal of Surgery. 2015. V. 85 (10). P. 770-773.
26. Bonfilii P., Franzese P., Marampon F. et al. Intravesical instillations with polydeoxyribonucleotides reduce symptoms of radiation-induced cystitis in patients treated with radiotherapy for pelvic cancer: a pilot study // Supportive Care in Cancer. 2014. V. 22 (5). P. 1155-1159.
27. Browne C., Davis N. F., Mac Craith E. et al. A Narrative review on the pathophysiology and management for radiation cystitis // Adv Urol. 2015. V.2015. P. 346812.
28. Buckley C. J., Cooper J. S. Hyperbaric, Angiogenesis Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482485>.
29. Campbell G., Pickles T., D'yachkova Y. A randomised trial of cranberry versus apple juice in the management of urinary symptoms during external beam radiation therapy for prostate cancer // Clinical Oncology. 2003. V. 15 (6). P. 322-328.
30. Chen K. H., Yang C. H., Wallace C. G. et al. Combination therapy with extracorporeal shock wave and melatonin markedly attenuated neuropathic pain in rat // Am J Transl Res. 2017. V. 9. P. 4593-4606.
31. Chen Y. T., Yang C. C., Sun C. K. et al. Extracorporeal shock wave therapy ameliorates cyclophosphamide-induced rat acute interstitial cystitis though inhibiting inflammation and oxidative stress-in vitro and in vivo experiment studies // Am J Transl Res. 2014. V. 6. P. 631-648.
32. Chen Y. T., Yang C. C., Sung P. H. et al. Long-term effect of extracorporeal shock wave therapy on attenuating radiation-induced chronic cystitis in rat // Am J Transl Res. 2020. V. 12 (3). P. 999-1015.
33. Chuang Y.-C., Kim D. K., Chiang P.-H., Chancellor M. B. Bladder botulinum toxin A injection can benefit patients with radiation and chemical cystitis // BJU International. 2008. V. 102 (6). P. 704-706.

34. Cowan C. C., Hutchison C., Cole T. et al. A randomised double-blind placebo-controlled trial to determine the effect of cranberry juice on decreasing the incidence of urinary symptoms and urinary tract infections in patients undergoing radiotherapy for cancer of the bladder or cervix // *Clinical Oncology*. 2012. V. 24 (2). P. 31-38.
35. Denton S., Clarke N. W., Maher E. J. Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002. V. 3. Article ID CD001773.
36. Eggleton P., Bishop A. J., Smerdon G. R. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen therapy in chronic wound management: current evidence // *Chronic Wound Care Management and Research*. 2015. V. 2015. № 2. P. 81-93.
37. Gacci M., O. Saleh, C. Giannesi et al. Sodium hyaluronate and chondroitin sulfate replenishment therapy can improve nocturia in men with post-radiation cystitis: results of a prospective pilot study // *BMC Urology*. 2015. V. 15. P. 65.
38. Hamilton K., Bennett N. C., Purdie G., Herst P. M. Standardized cranberry capsules for radiation cystitis in prostate cancer patients in New Zealand: a randomized double blinded, placebo controlled pilot study // *Supportive Care in Cancer*. 2015. V. 23 (1). P. 95-102.
39. Hazewinkel M. H., Stalpers L. J.A., Dijkgraaf M. G., Roovers J. – P.W.R. Prophylactic vesical instillations with 0.2% chondroitin sulfate may reduce symptoms of acute radiation cystitis in patients undergoing radiotherapy for gynecological malignancies // *International Urogynecology Journa*. 2011. V. 22 (6). P. 725-730.
40. Kahle A. C., Cooper J. S. *Hyperbaric Physiological And Pharmacological Effects Gases Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*, 2019. URL: Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470481>.
41. Kaplan J. R., Wolf J. S. Efficacy and survival associated with cystoscopy and clot evacuation for radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis // *The Journal of Urology*. 2009. V. 181 (2). P. 641-646.
42. Kim M., Suh D. H., Lee K. H. et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2019. // *J Gynecol Oncol*. 2020. V. 31 (3). P. 48.
43. Lanciano R. M., Martz K., Montana G. S. et al. Influence of age, prior abdominal surgery, fraction size, and dose on complications after radiation therapy for squamous cell cancer of the uterine cervix. A patterns of care study // *Cancer*. 1992. V. 69. P. 2124-30.
44. Liu P., Tong L., Huo B. et al. CT-guided (125) I brachytherapy for recurrent ovarian cancer // *Oncotarget*. 2017. V. 8. P. 59766-59776.
45. Liu Y. K., Harty J. I., Steinbock G. S. et al. Treatment of radiation or cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis using conjugated estrogen // *Journal of Urology*. 1990. V. 144 (1). P. 41-43.
46. Lojanapiwat B., Sripralakrit S., Soonthornphan S., Wudhikarn S. Intravesicle formalin instillation with a modified technique for controlling haemorrhage secondary to radiation cystitis // *Asian Journal of Surgery*. 2002. V. 25 (3). P. 232-235.
47. Marks L. B., Carroll P. R., Dugan T. C., Anscher M. S. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 1995. V. 31 (5). P. 1257-1280.
48. Martinez D. R., Ercole C. E., Lopez J. G. et al. A novel approach for the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with the GreenLight XPS laser // *International Brazilian Journal of Urology*. 2015. V. 41 (3). P. 584-587.
49. Mendenhall W. M., Henderson R. H., Costa J. A. et al. Hemorrhagic radiation cystitis // *Am J Clin Oncol*. 2015. V. 38. P. 331-336.
50. Micic S., Genbacev O. Post-irradiation cystitis improved by instillation of early placental extract in saline // *European Urology*. 1988. V. 14 (4). P. 291-293.
51. Milani R., Scalabrino S., Carrera S. et al. Flavoxate hydrochloride for urinary urgency after pelvic radiotherapy: comparison of 600 mg versus 1200 mg daily dosages // *Journal of International Medical Research*. 1988. V. 16 (1). P. 71-74.
52. Nakada T., Nakada H., Yoshida Y. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study // *Urologia Internationalis*. 2012. V. 89 (2). P. 208-214.
53. Oliai C., Fisher B., Jani A. et al. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced cystitis and proctitis // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2012. V. 84 (3). P. 733-740.
54. Oscarsson N., Müller B., Rosén A. et al. Radiation-induced cystitis treated with hyperbaric oxygen therapy (RICH-ART): a randomised, controlled, phase 2-3 trial // *Lancet Oncol*. 2019. V. 20 (11). P. 1602-1614.
55. Payne H., Adamson A., Bahl A et al. Chemical- and radiation-induced haemorrhagic cystitis: current treatments and challenges // *BJU Int*. 2013. V. 112. P. 885-897.
56. Sarsarshahi S., Madjd Z., Bozsaky E., et al. An evaluation of the effect of bortezomib on radiation-induced urinary bladder dysfunction. Untersuchung der Wirkung von Bortezomib auf die strahleninduzierte Harnblasenfunktionsstörung // *Strahlenther Onkol*. 2019. V. 195 (10). P. 934-939.
57. Shao Y., Lu G.-L., Shen Z.-J. Comparison of intravesical hyaluronic acid instillation and hyperbaric oxygen in the treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis // *BJU International*. 2012. V. 109 (5). P. 691-694.
58. Sommariva M. L., Sandri S. D., Ceriani V. Efficacy of sodium hyaluronate in the management of chemical and radiation cystitis // *Minerva Urol. Nefrol*. 2010. V. 62. P. 145-150.
59. Sutani S., Ohashi T., Sakayori M. et al. // Comparison of genitourinary and gastrointestinal toxicity among four radiotherapy modalities for prostate cancer: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and permanent iodine-125 implantation with or without external beam radiotherapy // *Radiotherapy and Oncology*. 2015. V. 117 (2). P. 270-276.
60. Sveistrup J., af Rosenschöld P. M., Deasy J. O. et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance // *Radiation Oncology*. 2014. V. 9 (1). P. 44.
61. Talab S. S., McDougal W.S., Wu C. L., Tabatabaei S. Mucosa-sparing, KTP laser coagulation of submucosal telangiectatic vessels in patients with radiation-induced cystitis: a novel approach // *Urology*. 2014. V. 84. P. 478-483.
62. Veerasarn V., Boonnuch W., Kakanaporn C. A phase II study to evaluate WF10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis // *Gynecologic Oncology*. 2006. V. 100 (1). P. 179-184.
63. Weiner J. P., Wong A. T., Schwartz D. et al. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding // *World J Gastroenterol*. 2016. V. 22 (31). P. 6972-86.
64. Wines M. P., Lynch W. D. A new minimally invasive technique for treating radiation cystitis: the argon-beam coagulator // *BJU International*. 2006. Vol. 98, No. 3. P. 610-612.
65. Zaorsky N. G., Davis B. J., Nguyen P. L. et al. The evolution of brachytherapy for prostate cancer // *Nat Rev Urol*. 2017. V. 14. P. 415-439.

66. Zhang N., Yao D. W., Liu X. J. et al. Outcome of a 980-nm diode laser coagulation in women with radiation-induced hemorrhagic cystitis: a single-center retrospective study // *Lasers Med Sci.* 2020. V. 10. P. 10103-020-03005-2.
67. Zhu J., Xue B., Shan Y. et al. Transurethral coagulation for radiation-induced hemorrhagic cystitis using greenlight potassium-titanyl-phosphate laser // *Photomedicine and Laser Surgery.* 2013. V. 31. P. 78-81.
68. Zwaans B. M. M., Wegner K. A., Bartolone S. N., Vezina C. M., Chancellor M. B., Lamb L. E. Radiation cystitis modeling: A comparative study of bladder fibrosis radio-sensitivity in C57BL/6, C3H, and BALB/c mice // *Physiol Rep.* 2020. V. 8 (4). P. 14377.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: pimtmn@mail.ru.

Гутрова Елена Иннокентьевна, врач уролог высшей категории отделения урологии ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», г. Тюмень.

Петров Даниил Иванович, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Григоренко Татьяна Борисовна, заведующая радиологическим отделением № 1 ГАУЗ ТО «МК МЦ «Медицинский город», г. Тюмень.

Симонов Алексей Владимирович, заведующий отделением онкоморфологии патологоанатомического бюро ГАУЗ ТО «МК МЦ «Медицинский город», г. Тюмень.

Петрова Юлианна Алексеевна, к. м. н., доцент кафедры физического воспитания ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Ионкина И. В., Жеребцова О. М., Гринев А. Г.

ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Диабетический макулярный отек (ДМО) представляет собой патологическое скопление жидкости в субретинальном или интравитреальном пространствах макулярной области у пациентов с диабетической ретинопатией и приводит к значительному снижению центрального зрения. Различные виды методов обследования сетчатки позволили расширить знания о диабетическом макулярном отеке. В частности, оптическая когерентная томография (ОКТ) может обеспечить линейный и структурный анализ слоев макулы в мельчайших подробностях. Изучена важная роль воспалительного процесса в развитии изменений макулярной области, опирающаяся на ОКТ-классификацию, основанная на характерных изменениях сетчатки. В данном обзоре описаны патогенез диабетического макулярного отека, его типы, взаимосвязь различных типов ДМО с воспалением, которое играет важную роль в формировании патоморфологических изменений картины диабетического макулярного отека, выявляемых при ОКТ.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография.

Диабетическая ретинопатия (ДР) является основным осложнением сахарного диабета и ведущей причиной нарушения зрения у пациентов трудоспособного возраста [32, 43, 44]. Распространенность ДР среди пациентов с сахарным диабетом более 40%. У 5-10% этих пациентов высокий риск потери зрения [32, 44]. К дисфункции эндотелия сосудов и нейрональных клеток при диабетической ретинопатии приводит гипергликемия, при которой активируются цитокины и факторы роста сосудов. Это, в свою очередь, усиливает окислительный стресс, воспаление, стимулирует протеинкиназу С и полиоловый путь, и увеличивает производство продуктов распада глюкозы [21, 31]. Сам воспалительный ответ усиливает эти процессы, приводя к лейкостазу и повышенной проницаемости клеток, благодаря увеличению синтеза фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [40]. Некоторые исследования сообщают о значительном увеличении содержания системных и местных провоспалительных цитокинов в сетчатке у пациентов с диабетической ретинопатией [16, 40]. Эти провоспалительные агенты способствуют структурным и функциональным нарушениям в сетчатке и отрицательно влияют на эндотелиальные клетки, перициты, клетки Мюллера, а также клетки микроглии [39].

Диабетический макулярный отек (ДМО) характеризуется патологическим накоплением жидкости в субретинальном или интравитреальном пространствах макулы и приводит к значительным нарушениям зрительных функций [10].

Пусковыми механизмами в патогенезе диабетического макулярного отека являются: гипоксия и окислительный стресс, активация фактора роста эндотелия сосудов, изменение гематоофтальмический барьер (ГОБ), лейкостаз, потеря перицитов и гиперпроницаемость сосудистой стенки [4, 12].

1. Патогенез диабетического макулярного отека.

1.1. Гемато-ретиальный барьер в норме.

Здоровая сетчатка защищена от иммунной системы организма гемато-ретиальным барьером (ГРБ), который состоит из собственного внутреннего и внешнего слоев. Внутренний ГРБ образуется плотными контактами эндотелиальных клеток сосудов сетчатки. Внешний ГРБ поддерживается главным образом пигментным эпителием сетчатки (для наружных слоев сетчатки). Пигментный эпителий сетчатки является посредником между хориокапиллярами сосудистой оболочки и фоторецепторами.

При функционировании в норме, ГРБ регулирует поступление и дренирование жидкости, что позволяет сетчатке оставаться в нормальном и прозрачном состоянии [10]. Разрушение ГРБ происходит во время ранней стадии диабетической ретинопатии и приводит к локальной проницаемости сосудов сетчатки, и ее последующему отеку [12, 39].

Внутренняя часть гемато-ретиального барьера имеет плотные соединения (*zonula occludens*) между эндотелиальными клетками сосудов сетчатки, позволяя взаимодействовать перицитам с гладко-мышечными клетками [19]. Трансмембранные белки, каркасные белки и связующие белки образуют плотные эндотелиальные соединения и формируют цитоскелет перицитов с эндотелиальными клетками, осуществляя молекулярную передачу сигналов между этими типами клеток [39]. Сформированный из перицитов липидный слой модулирует внутренний ГРБ и играют важную роль в функционировании последнего [22]. Глиальные клетки также создают слой вокруг капилляров сетчатки [10]. Клетки Мюллера и астроциты обволакивают сосудистые сплетения и способствуют плотному соединению между эндотелиальными клетками. Микроглия способствует

Ionkina I. V., Zherebtcova O. M., Grinev A. G.

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg

PATHOGENETIC FACTORS OF THE FORMATION OF MORPHOLOGICAL FORMS OF DIABETIC MACULAR EDEMAS (REVIEW)

Diabetic macular edema (DME) is a pathological accumulation of fluid in the subretinal or intraretinal spaces of the macular area in patients with diabetic retinopathy and leads to a significant decrease in Central vision. Various types of technical equipment for retinal imaging have led to significant advances in the study of diabetic macular edema. In particular, optical coherence tomography (OCT) can provide linear and structural analysis of macular layers in great detail. The important role of inflammation in the development of changes in the macular region, based on OCT classification, associated with characteristic changes in the retina, has been studied. In this review, we will describe the pathogenesis of diabetic macular edema and discuss its types based on the results of OCT and identify the relationship of various types of (DME) with inflammation. Inflammation plays an important role in the pathogenesis of diabetic macular edema, but its role differs depending on the type of changes detected on OCT.

Keywords: diabetic macular edema, optical coherence tomography.

поддержанию внутренней части ГРБ путем производства растворимых факторов, необходимых для сосудистого взаимодействия [12].

Комплекс межклеточных соединений пигментного эпителия сетчатки образует внешний слой ГРБ [30]. В частности, внутренняя пограничная мембрана и мембрана Бруха отделяют нейросенсорную часть сетчатки из фенестрированного эндотелия хориокапилляров [30, 34]. Межклеточные соединения пигментного эпителия имеют очень плотную, щелевидную структуру, что позволяет контролировать транспорт жидкости, растворять его и поддерживать целостность сетчатки [30, 34].

1.2. Глиальная дисфункция при диабетической ретинопатии.

Активация клеток Мюллера и микроглии вызывают воспаление в тканях сетчатки [1, 36]. Микроглия постоянно контролирует физиологическую микросреду, и ее активация является признаком воспалительного процесса при различных повреждениях [3]. Микроглия может реагировать на ранние проявления гипергликемии и, по-видимому, участвуют во всех стадиях диабетической ретинопатии с момента ее начала [15, 36]. Клетки Мюллера сетчатки представляют собой особые макроглиальные клетки, которые регулируют проницаемость гематоретинального барьера, контролируя кольцевой транспорт ионов, воды и солей [29]. Таким образом, они выступают в роли структурной основы для сетчатки, регулирующей сосудистый гомеостаз, и обеспечивающей метаболическую поддержку нейронной активности [29]. Роль клеток Мюллера в контроле движения воды и ионов позволяет им увеличивать ток ионов калия, но ишемия и воспаление могут изменять работу калиевых каналов в клетках Мюллера, и тем самым заставляют их накапливать внутриклеточную жидкость [29, 37]. Ретинальные клетки Мюллера также продуцируют эндотелиальный фактор роста сосудов, фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин-6 (IL-6) и простагландины, являющиеся причиной воспаления и гипоксии, которые усугубляют проницаемость сосудов сетчатки [4]. Таким образом, при диабетической ретинопатии воспаление сетчатки развивается в клетках

Мюллера за счет увеличения уровня Т-клеток (CD4) и косвенно способствует воспалению микроглии путем высвобождения аденозинтрифосфата [29].

1.3. Функция иммунных клеток при диабетической ретинопатии.

Гипергликемия приводит к повышению уровня воспалительного маркера ICAM-1, который обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов, что приводит к повреждению сосудов и капиллярной неперфузии [28]. Уровень моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP-1), основного хемотаксического фактора для моноцитов, также увеличивается в стекловидном теле у пациентов с диабетической ретинопатией [24, 28]. Концентрация таких воспалительных маркеров, как: aVEGF, ICAM-1 и MCP-1 выше в стекловидном теле у пациентов с диабетическим макулярным отеком, чем без него [24]. Noma H. с соавторами (2014) сообщал, что начало отека (появление воспаления) коррелирует с уровнями воспалительных цитокинов в стекловидном теле и предположил, что воспаление увеличивает проницаемость сосудов и тем самым нарушает ГРБ [24]. Лейкоциты способствуют повреждению микрососудов путем высвобождения цитокинов и супероксида, приводя к механическому блоку капилляров [10]. Они взаимодействуют с ICAM-1 и молекулой адгезии клеточных клеток на поверхности эндотелия, что приводит к адгезии клеток крови к стенке эндотелия (лейкостаз) [10]. Эти молекулярные изменения во время воспаления приводят к нейродегенерации сетчатки, на что указывает миграция субъединиц ядерного фактора каппа В и провоспалительного фактора транскрипции в ядрах нейронов сетчатки при наличии диабетической ретинопатии [10, 31].

1.4. Клетки пигментного эпителия сетчатки при диабетической ретинопатии.

Клетки пигментного эпителия сетчатки формируют внешний слой ГРБ и регулируют движение между капиллярами сосудистой оболочки и фоторецепторным слоем [30]. Клетки пигментного эпителия сетчатки также играют важную роль в иммунном процессе, в котором они обеспечивают главную гистосовместимую

мость комплекса молекул, адгезии и цитокинов [34]. Диабетический макулярный отек ассоциируется с дисфункцией пигментного эпителия сетчатки и нарушением транспорта воды из субретинального пространства в хориокапилляры [30, 34]. В норме функционирующий пигментный эпителий также регулирует окислительные стрессы сетчатки, но диабетическая ретинопатия ухудшает эту функцию путем снижения уровня антиоксидантов [34].

2. Фенотипы диабетического макулярного отека, выявляемые на оптической когерентной томографии.

2.1. Классификация диабетического макулярного отека.

Множественные исследования позволили увеличить возможности оптической когерентной томографии, что привело к более точной количественной оценке толщины сетчатки и сосудистой оболочки, и предоставило более подробную информацию о структуре слоев сетчатки. В настоящее время врачи-офтальмологи используют ОКТ для классификации различных типов диабетического макулярного отека: диффузное утолщение тканей сетчатки (губчатый тип), кистозно-макулярный тип (утолщение фовеа с интераретинальными кистозными изменениями) и тип отека с серозной отслойкой нейроэпителия (утолщение фовеа со скоплением субретинальной жидкости) [17].

При диабетическом макулярном отеке, проницаемость глубокого капиллярного сплетения приводит к миграцию жидкости в наружный плексиформный слой; утечка из поверхностного капиллярного сплетения приводит к накоплению жидкости во внутреннем ядерном слое [6]. Скопление субретинальной жидкости предполагает изменение внешнего гематоретинального барьера, вероятно, из-за движения жидкости из сетчатки через ослабленную и проницаемую внешнюю пограничную мембрану или из-за повышенной проницаемости слоя хориокапилляров через дисфункциональный пигментный эпителий [17].

Диффузный тип диабетического макулярного отека является результатом нарушения гематоретинального барьера вследствие воспаления и окислительного стресса, который приводит к увеличению проницаемости сосудов [13]. Интаретинальные кисты присутствуют в диффузном типе диабетического отека предположительно из-за разрежения и некроза клеток Мюллера и продуцирования простагландинов и воспалительных цитокинов [13, 18, 37]. Тем не менее, теория лейкостаза была предложена при разработке оптической когерентной томографии, которая позволяет визуализировать капиллярное сплетение и зоны капиллярного потока [37].

При кистозном типе ишемия и воспаление ведут к интеграции лейкоцитов, их молекулярной адгезии и активной миграции. На ОКТ это выглядит как сосуды размером с капилляр, которые обволакивают слой глубоких капилляров [37]. Наличие кистозных пространств в различных отделах глубокого капиллярного сплетения при нарушении его структуры или функции

свидетельствует о пропотевании жидкости в этом слое, и не связано с работой клеток Мюллера в сетчатке [37].

Тип диабетического макулярного отека с отслойкой нейроэпителия со скоплением субретинальной жидкости связан с повышенной проницаемостью слоя хориокапилляров и повреждением пигментного эпителия сетчатки, с последующей проницаемостью гематоретинального барьера через разреженную внешнюю пограничную мембрану [14, 25]. Диабетический макулярный отек данного типа клинически значим, потому что он связан с плохим прогнозом для зрения, вероятно, из-за нарушения внешней пограничной мембраны [35].

Клинические исследования связи фенотипа диабетического макулярного отека с прогнозом эффективности интравитреальных инъекций также используют эти данные классификации, основанные на оптической когерентной томографии.

2.2. Признаки воспаления у различных типов диабетического макулярного отека.

Многочисленные авторы проводили исследование взаимосвязи наличия и уровня провоспалительных цитокинов с различными фенотипами диабетического макулярного отека (по данным оптической когерентной томографии), с целью прогнозирования исхода заболевания и выбора наиболее эффективного препарата для интравитреального введения. В частности, внутриглазные уровни внутрисосудистого фактора роста сосудов (VEGF) и провоспалительного цитокина (IL-6) увеличены при диабетическом макулярном отеке, но в разном количестве. Таким образом, интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза и стероидов приводят к различным ответам [39, 40]. Анализ интравитреальных концентраций цитокинов во внутриглазной жидкости при диабетическом макулярном отеке с отслойкой нейроэпителия определил повышенную интравитреальную концентрацию VEGF, IL-6 и IL-8 [38].

Разрушение внешней пограничной мембраны при типе ДМО с отслойкой нейроэпителия сопровождается повреждением ее клеток, и это привлекает макрофаги к сетчатке, которые, в свою очередь, продуцируют IL-6 [35, 41]. Другая причина может быть связана с миграцией и накоплением активированной микроглии во внешних слоях сетчатки, которая может синтезировать избыточное количество IL-6 и привести к появлению жидкости в субретинальном пространстве. Увеличение толщины хориокапилляров также визуализируется в данном типе диабетического макулярного отека, что предполагает повышенную проницаемость хориокапилляров, вызванной чрезмерным синтезом VEGF из клеток поврежденного пигментного эпителия [17].

2.3. Роль ОКТ-гиперрефлективных очагов в диагностике ДР.

Хорошее разрешение изображений при проведении оптической когерентной томографии, позволяет обнаруживать гиперрефлективные очаги, которые выглядят как дискретные внутриретиальные пятна, но отличаются от твердых экссудатов [23]. В некоторых сообщениях предполагается, что эти гиперрефлективные очаги насыщены

липопротеинами, которые предшествуют образованию твердых экссудатов [5, 25], но в одном из исследований предложена гипотеза о том, что гиперрефлективные очаги представляют собой начало микроглиальной активации и миграции [42]. Кроме того, количество гиперрефлективных очагов больше у пациентов с диабетом, чем у пациентов без сахарного диабета, и выше у пациентов с диабетом и диабетической ретинопатией, чем у пациентов с диабетом без диабетической ретинопатии [42]. Это говорит о том, что гиперрефлективные очаги указывают на наличие активации микроглии в сетчатке и связаны с прогрессированием диабетической ретинопатии [42]. Исследования, изучающее уровень Т-клеток (CD4) во внутриглазной жидкости, показало, что у пациентов с диффузным типом макулярного отека более высокий уровень растворимых CD4 в водянистой влаге, а также больше гиперрефлективных очагов во внутренних слоях сетчатки, чем у пациентов с локальным отеком [20]. Это говорит о том, что гиперрефлективные очаги, выявляемые на ОКТ, могут быть вызваны активацией микроглии и связаны с тяжелой воспалительной реакцией [20]. Отслойка нейрорепителлия при ДМО связана с повышенным количеством гиперрефлективных очагов и значительными функциональными нарушениями макулярной области [41]. Наличие очагов гиперрефлексии связано с незначительным ухудшением зрения у пациентов с макулярным отеком при сосудистых заболеваниях сетчатки, в том числе диабетической ретинопатии [7, 45]. В одном из исследований сообщается о внутриретиальной серозной отслойке у пациентов без выявляемой патологии, в основном, во внутренних слоях сетчатки, и это объясняет причину ранних изменений микроглии в патогенезе диабетической ретинопатии [42]. Наличие большого количества гиперрефлективных очагов также ассоциируется с худшим статусом по течению основного заболевания (сахарного диабета) у пациентов без выявленного ДМО, предполагая, что гиперрефлективные очаги могут расцениваться в качестве маркера для ранней стадии диабетической ретинопатии [11].

Заключение. Воспаление играет важную роль в патогенезе диабетического макулярного отека, но его степень и роль по-своему значима у разных морфологических типов ДМО, определяемых на ОКТ. Это имеет большое значение в качестве ответа на терапию интравитреальных инъекций стероидов, анти-VEGF и других препаратов. Позволяет сделать прогноз и ответ на лечение. Тем не менее, до сих пор не разработана четкая схема лечения диабетического макулярного отека, основанная на прижизненной неинвазивной оценке данных ОКТ. Таким образом, дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку этих критериев для увеличения эффективности лечения пациентов с диабетическим макулярным отеком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abcouwer S. F. Müller cell-microglia cross talk drives neuro inflammation in diabetic retinopathy // *Diabetes*. 2017. Vol. 66, No. 2. P. 261-263.

2. ACCORD Study Group, ACCORD Eye Study Group, E. Y. Chew et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes // *The New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 363, No. 3. P. 233-244.
3. Arroba A. I. and Valverde A. M. Modulation of microglia in the retina: new insights into diabetic retinopathy // *ActaDiabetologica*. 2017. Vol. 54, No. 6. P. 527-533.
4. Ascaso F. J., Huerva V. and Grzybowski A. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema secondary to retinal vascular diseases // *Mediators of Inflammation*. 2014. Vol. 2014, Article ID 432685, 6 pages.
5. Bolz M., Schmidt-Erfurth U., Deak G. and Scholda C. Optical coherence tomographic hyperreflective foci: a morphologic sign of lipid extravasation in diabetic macular edema // *Ophthalmology*. 2009. Vol. 116, No. 5. P. 914-920.
6. Byeon S. H., Chu Y. K., Hong Y. T. and Kwon O. W. New insights into the pathoanatomy of diabetic macular edema: angiographic patterns and optical coherence tomography // *Retina*. 2012. Vol. 32, No. 6, P. 1087-1099.
7. Chatziralli I. P., Sergentanis T. N. and Sivaprasad S. Hyperreflective foci as an independent visual outcome predictor in macular edema due to retinal vascular diseases treated with intravitreal dexamethasone or ranibizumab // *Retina*. 2016. Vol. 36, No. 12. P. 2319-2328.
8. Chew E. Y., Davis M. D., Danisetal. R. P. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) EyeStudy // *Ophthalmology*. 2014. Vol. 121, No. 12. P. 2443-2451.
9. Chung Y. R., Park S. W., Choi et al. S. Y. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy // *Cardiovascular Diabetology*. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 4.
10. Daruich A., Matet A., Moulin A. et al. Mechanisms of macular edema: beyond the surface // *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018. Vol. 63. P. 20-68.
11. De Benedetto U., Sacconi R. and Bandello F. Optical coherence tomographic hyperreflective foci in early stages of diabetic retinopathy // *Retina*. 2015. Vol. 35, No. 3. P. 449-453.
12. Duh E. J., Sun J. K. and Stitt A. W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies // *JCI Insight*. 2017. Vol. 2, No. 14. Article e93751.
13. Figueras-Roca M., Molins B., Sala-Puigdollers A. et al. Peripheral blood metabolic and inflammatory factors as biomarkers to ocular findings in diabetic macular edema // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No. 3. Article e0173865.
14. Giocanti-Auregan A., Hrarat L., Qu L. M. et al. Functional and anatomical outcomes in patients with serous retinal detachment in diabetic macular edema treated with ranibizumab // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017. Vol. 58, No. 2. P. 797-800.
15. Karlstetter M., Scholz R. and Langmann T. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? // *Progress in Retinal and Eye Research*. 2015. Vol. 45. P. 30-57.
16. Kaul K., Hodgkinson A. and Chibber R. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic link in diabetes? // *Current Diabetes Reviews*. 2010. Vol. 6, No. 5. P. 294-303.
17. Kim J. T., Lee D. H. and Yoon Y. H. Changes in choroidal thickness in relation to the severity of retinopathy and macular edema in type 2 diabetic patients // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013. Vol. 54, No. 5, P. 3378-3384.
18. Kim T. K., Shin H. Y. and Lee M. Y. Factors influencing intravitreal bevacizumab and triamcinolone treatment in patients with diabetic macular edema // *European Journal of Ophthalmology*. 2017. Vol. 27, No. 6. P. 746-750.

19. Klaassen I., Van Noorden C. J. and Schlingemann R. O. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions // *Progress in Retinal and Eye Research*. 2013. Vol. 34, P. 19-48.
20. Lee H., Jang H. and Chung H. Association between soluble CD14 in the aqueous humor and hyperreflective foci on optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018. Vol. 59, No. 2, P. 715-721.
21. Luty G. A. Effects of diabetes on the eye // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013. Vol. 54, No. 14. P. ORSF81-ORSF87.
22. McGuire P. G., Rangasamy S. and Das A. Pericyte-Derived Sphingosine 1-Phosphate Induces the Expression of Adhesion Proteins and Modulates the Retinal Endothelial Cell Barrier // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011. Vol. 31, No. 12. P. e107-e115.
23. Mideana E., Bini S. Multimodal retinal imaging of diabetic macular edema: toward new paradigms of pathophysiology // *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016. Vol. 254, No. 9. P. 1661-1668.
24. Noma H., Mimura T. and Shimura M. Role of inflammation in diabetic macular edema // *Ophthalmologica*. 2014. Vol. 232, No. 3. P. 127-135.
25. Ota M., Nishijima K., Sakamoto A. et al. Optical coherence tomographic evaluation of foveal hard exudates in patients with diabetic maculopathy accompanying macular detachment // *Ophthalmology*. 2010. Vol. 117, No. 10. P. 1996-2002.
26. Panagiotoglou T. D., Ganotakis E. S., Kymionis G. D. et al. Atorvastatin for diabetic macular edema in patients with diabetes mellitus and elevated serum cholesterol // *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*. 2010. Vol. 41, No. 3. P. 316-322.
27. Portillo J. C., LopezCorcino Y., Miaoetal Y. CD4 in retinal Müller cells induces P2X7-dependent cytokine expression in macrophages/microglia in diabetic mice and development of early experimental diabetic retinopathy // *Diabetes*. 2017. Vol. 66, No. 2. P. 483-493.
28. Rangasamy S., McGuire P. G., Franco Nitta C. and Das A. Chemokine mediated monocyte trafficking into the retina: role of inflammation in alteration of the blood-retinal barrier in diabetic retinopathy // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, No. 10. Article e108508.
29. Reichenbach A. and Bringmann A. New functions of Müller cells // *Glia*. 2013. Vol. 61, No. 5. P. 651-678.
30. Rizzolo L. J., Peng S., Luo Y. and Xiao W. Integrations of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium // *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011. Vol. 30, No. 5. P. 296-323.
31. Robinson R., Barathi V. A., Chaurasia S. S., T. Y. Wong, and T. S. Kern Update on animal models of diabetic retinopathy: from molecular approaches to mice and higher mammals // *Disease Models & Mechanisms*. 2012. Vol. 5, No. 4. P. 444-456.
32. Ruta L. M., Magliano D. J., Lemesurier R. and Shaw J. E. Prevalence of diabetic retinopathy in type 2 diabetes in developing and developed countries // *Diabetic Medicine*. 2013. Vol. 30, No. 4. P. 387-398.
33. Shah R. V. and Goldfine A. B. Statins and risk of new-onset diabetes mellitus // *Circulation*. 2012. Vol. 126, No. 18. P. e282- e284.
34. Simo R., Villarroel M., Corraliza L. and Garcia-Ramirez M. The Retinal Pigment Epithelium: Something More than a Constituent of the Blood-Retinal Barrier – Implications for the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy // *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. 2010. Vol. 2010. 15 p.
35. Sonoda S., Sakamoto T., Yamashita T. and Sonoda Y. Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema // *Retina*. 2014. Vol. 34, No. 4. P. 741-748.
36. Sorrentino F. S., Allkabet M., Salsini G. and Perri P. The importance of glial cells in the homeostasis of the retinal microenvironment and their pivotal role in the course of diabetic retinopathy // *Life Sciences*. 2016. Vol. 162. P. 54-59.
37. Spaide R. F. Retinal vascular cystoid macular edema: review and new theory // *Retina*. 2016. Vol. 36, No. 10. P. 1823-1842.
38. Sonoda S., Sakamoto T., Shirasawa M. and Terasaki H. Correlation between reflectivity of subretinal fluid in OCT images and concentration of intravitreal VEGF in eyes with diabetic macular edema // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013. Vol. 54, No. 8. P. 5367-5374.
39. Tangand J., Kern T. S. Inflammation in diabetic retinopathy // *Progress in Retinal and Eye Research*. 2011. Vol. 30, No. 5. P. 343-358.
40. Tarr J. M., Kaul K., Chopra M. and Chibber R. Pathophysiology of diabetic retinopathy // *ISRN Ophthalmology*. 2013. Vol. 2013. Article ID 343560.
41. Vujosevic S., Torresin T., Berton M. and Mideana E. Diabetic macular edema with and without subfovealneuroretinal detachment: twodifferent morphologic and functional entities // *American Journal of Ophthalmology*. 2017. Vol. 181. P. 149-155.
42. Vujosevic S., Bini S., Mideana G. and Mideana E. Hyperreflective Intraretinal Spots in Diabetics without and with Nonproliferative Diabetic Retinopathy: An in vivo study using spectral domain OCT // *Journal Diabetes Research*. 2013. Vol. 2013. Article 491835, 5 p.
43. Yau J. W., Rogers S. L., Kawasaki R. et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy // *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35, No. 3. P. 556-564.
44. Zhang X., Saaddine J. B., Chou C. F. et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008 // *Journal of the American Medical Association*. 2010. Vol. 304, No. 6. P. 649-656.
45. Zur D., Igllicki M., Busch C. and Loewenstein A. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant // *Ophthalmology*. 2018. Vol. 125, No. 2. P. 267-275.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: ionkina_iv@mail.ru.

Ионкина Ирина Валерьевна, к. м. н., врач-офтальмолог хозрасчетной поликлиники ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург.

Жеребцова Ольга Михайловна, врач-офтальмолог 1 офтальмологического отделения ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург.

Гринев Андрей Григорьевич, д. м. н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург; заведующий 1 офтальмологическим отделением ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-136-139

Сехниаидзе Д. Д., Шнейдер В. Э., Махнев А. В.

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКИЕ РЕЗЕКЦИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

В последние два десятилетия во всем мире, эндоскопические операции все шире применяются в лечении рака. С момента первых публикаций в конце прошлого столетия, было выполнено множество работ, доказывающих, что малоинвазивный инвазивный подход в лечении рака легкого безопасен и эффективен с онкологической точки зрения и имеет ряд преимуществ перед традиционной открытой торакотомией. Основываясь на обзоре литературы, основная цель этой статьи – обсудить, в какой степени эндоскопические анатомические резекции легких могут рутинно применяться в хирургическом лечении рака легкого. В краткой форме будут изложены эволюционные аспекты эндоскопического метода, данные по радикальности этих вмешательств и их непосредственных результатов.

Ключевые слова: видеоторакоскопия, ВТС лобэктомия, рак легкого.

В последние три десятилетия, эндоскопические технологии широко применяются в хирургии рака легкого. С момента первой публикации малоинвазивной лобэктомии в 1992 году, во многих исследованиях были представлены доказательства того, что этот подход осуществим, безопасен и эффективен с онкологической точки зрения. В настоящее время, во многих торакальных отделениях, видеоторакоскопическая лобэктомия (ВТСЛ) стала рутинной операцией при раке легкого 1 стадии.

Основываясь на обзоре литературы, основная цель этой статьи – обсудить, может ли ВТСЛ считаться стандартом хирургического лечения рака легких. Мы коснемся основных аспектов применения различных малоинвазивных методик, возможности соблюдения необходимых онкологических принципов и непосредственных результатов этих операций.

1. Историческая справка и краткое изложение эволюции ВТСЛ.

За последнюю четверть века, развитие эндоскопических технологий сильнее всего повлияло на торакальную хирургию.

Первоначально основная концепция торакоскопии была впервые введена Гансом Христианом Якобеусом в конце 19 века, когда он предложил использовать модифицированный цистоскоп для разрушения плевральных спаек, чтобы способствовать терапевтическому коллапсу легких у пациентов с туберкулезом [25]. В дальнейшем, эта техника практически не развивалась. И только в конце прошлого столетия, благодаря технологическим достижениям, особенно в отношении видеосистем, эндоскопических степлеров и специальных хирургических инструментов, стало возможным выполнять такие сложные вмешательства как лобэктомия. Как и во многих других областях хирургии, малоинвазивные методики в торакальной хирургии преследовали своей целью свести к минимуму послеоперационные осложнения, снизить болевой синдром

и улучшить качество жизни после операции, предлагая более быстрое восстановление, лучшие косметические результаты и экономическую эффективность [15]. На наш взгляд, применение эндоскопического метода в торакальной хирургии принесло больше пользы, чем в любой другой специальности. Во-первых, болевой синдром после торакотомного доступа наиболее выражен и, зачастую, приобретает хронический характер. Во-вторых, грудная полость с ее жестким каркасом не требует обязательного карбокситоракса и позволяет шире использовать приемы открытой хирургии. Накопленный опыт использования этого метода в сочетании с постоянным развитием технологий позволил использовать его для выполнения все более сложных операций во всех областях торакальной хирургии, включая хирургическое лечение пациентов с раком легкого. Эволюция ВТСЛ разделила эндоскопические вмешательства на методики и подходы, такие как однопортовая (ОВТСЛ) [1, 10, 11], ВТС вмешательства у неинтубированных пациентов [12], а также роботизированные лобэктомии [2]. До сегодняшнего дня ВТСЛ является краеугольным камнем всех малоинвазивных хирургических вмешательств в торакальной хирургии, и своеобразным показателем квалификации торакального хирурга. Что касается ВТСЛ при раке легких, то ее оперативное внедрение во всем мире происходило медленнее, чем при доброкачественной патологии, что обусловлено большей технической сложностью и малой изученностью отдаленных онкологических результатов. Развитие ВТСЛ при раке легкого происходило в нескольких центрах передового опыта в Северной Америке [8, 19], Европе [13, 22, 24] и Азии [23], каждый из которых описывал свою собственную технику и результаты. В последующие годы это отсутствие стандартизации техники ВТСЛ могло способствовать замедлению ее распространения за пределами этих центров. И только в течение последнего десятилетия были предприняты более скоординированные

Sekhnyaidze D. D., Schneider V. E., Makhnev A. V.

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen
Tyumen State Medical University, Tyumen

VIDEOTHORACOSCOPIC RESECTIONS IN THE SURGICAL TREATMENT OF LUNG CANCER

In the last two decades all over the world, endoscopic surgery is increasingly used in the treatment of cancer. Since the first publications at the end of the last century, many studies have been performed that have proven that the minimally invasive approach during the treatment of lung cancer is safe and effective from an oncological point of view and has a number of advantages over traditional thoracotomy. Based on the literature review, the main purpose of this article is to discuss the extent to which endoscopic anatomical lung resections are used in the surgical treatment of lung cancer. The form presents the evolutionary aspects of the endoscopic method, data on the radicality of these interventions and their immediate results.

Keywords: videothoracoscopy, VATS lobectomy, lung cancer.

усилия по унификации и стандартизации дефиниций и методик ВТСЛ, независимо от количества портов, используемых для выполнения резекции легкого [5, 27].

2. Онкологическая обоснованность ВТСЛ.

Систематическая медиастинальная лимфодиссекция является важнейшим этапом хирургического вмешательства по поводу рака легкого. Помимо абластики, лимфодиссекция позволяет максимально точно определить стадию заболевания и дальнейшую стратегию ведения пациента. В настоящее время все еще ведутся дебаты относительно адекватности лимфодиссекции при ВТСЛ, по сравнению с открытой хирургией и ее влияния на онкологические исходы. В некоторых публикациях отмечается, что при торакотомии количество удаленных лимфатических узлов больше, независимо от размера опухоли, предполагая тем самым более адекватным подходом традиционный [18]. В одном крупном исследовании, оценившем 11 500 анатомических резекций по поводу рака, был обнаружен более высокий показатель лимфодиссекции уровня N1 в открытой группе, однако N2 уровень лимфодиссекции оказался одинаков [6]. Исследование, основанное на Датском реестре рака легких с 2001 по 2007 г. (1513 случаев рака легкого I стадии), продемонстрировало, что уровень рестадирования, как показателя адекватности лимфодиссекции выше в группе открытых вмешательств: N1 (13,1% против 8,1%; $p < 0,001$), N2 (11,5% против 3,8%; $p < 0,001$). Однако, несмотря на это, авторы не зарегистрировали ухудшения отдаленных результатов в группе ВТСЛ [16]. Кроме того, в некоторых недавних публикациях было высказано предположение, что адекватная лимфодиссекция может быть выполнена и при использовании однопортовой техники [1, 10, 17].

3. Непосредственные результаты ВТСЛ.

ВТСЛ является безопасной процедурой, и в ряде публикаций уже было показано, что она связана с меньшим количеством осложнений [1, 20, 26], меньшей болью и лучшим качеством жизни [3] по сравнению с открытой хирургией.

Cheng D. с соавторами выполнили анализ рандомизированных (РКИ) и нерандомизированных контроли-

руемых исследований, сравнивающих ВТС лобэктомии с открытыми вмешательствами за весь период применения этих процедур до апреля 2007 года. Частота послеоперационных осложнений была статистически значимо ниже в группах ВТС лобэктомий по сравнению открытыми операциями. Хотя общая кровопотеря была статистически значимо меньше в группах ВТСЛ (-80 мл, 95% ДИ от -110 до -50 мл), частота массивных кровопотерь (более 500 мл) и послеоперационных кровотечений не различались. Авторы также отмечали снижение койко-дня, несмотря на увеличение продолжительности ВТС лобэктомии по сравнению с открытыми операциями [7]. Схожие данные также приводили Ferguson J. с соавторами: интраоперационная кровопотеря при ВТС лобэктомии, в среднем, меньше, чем при открытых лобэктомиях (ОЛ), однако лишь на 80 мл, что клинически мало значимо [9].

Paul S. с соавторами обобщили 68 350 лобэктомий выполненных за двухлетний период с 2007 по 2008 год в США. Из них 10 554 выполнены торакоскопически, 57 796 – открыто. Авторы отмечали, что пациенты, которым были выполнены ВТС лобэктомии в 73,8% не имели осложнений по сравнению 65,3 пациентам, которым была выполнена открытая операция ($p < 0,0001$). Также, в сравнении с открытыми операциями, эндоскопические вмешательства характеризовались меньшим процентом развития аритмий в послеоперационном периоде (7,3% – ВТС лобэктомии, 11,5% – открытые операции, $p = 0,0004$). Необходимость продленной ИВЛ была статистически значимо ниже в группах ВТС лобэктомий: 1,4% против 3,1% ($p = 0,0004$). Анализ продолжительности госпитализации также показал статистически значимые преимущества ВТС лобэктомий по этому параметру (4,0 дня против 6,0 дней; $p < 0,0001$) и продолжительность дренирования плевральной полости (3,0 против 4,0 дней; $p < 0,0001$). Авторы не обнаружили разницы в послеоперационной летальности между двумя группами [21].

Заключение. Согласно опубликованным на данный момент данным, ВТСЛ имеет ряд преимуществ перед открытой торакотомией: меньшее количество осложнений, менее выраженный болевой синдром и т. д. Кроме того, ряд публикаций представляют дока-

зательства того, что эндоскопический метод онкологически эквивалентен открытой хирургии [4, 14]. На сегодняшний день, техника ВТСЛ достаточно отработана и может быть освоена любым торакальным хирургом. Что касается самой техники: двух-, трехпортовая ВТС, ОВТС, полностью эндоскопический или роботизированный доступ – это не является принципиальным фактором. Лучший доступ – это тот, при котором хирург чувствует себя комфортно во время процедуры и выполняет онкологически адекватное и безопасное вмешательство.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов: нет.

ЛИТЕРАТУРА

- Шнейдер В. Э., Сехниаидзе Д. Д., Обухова Т. Л. и др. Применение однопортовых видеоторакоскопических вмешательств в радикальном хирургическом лечении рака легкого // Медицинский альянс. 2019. № 2. С. 83-90.
- Яблонский, П. К. Особенности робот-ассистированных торакоскопических анатомических резекций легких при туберкулезе / П. К. Яблонский, Г. Г. Кудряшов, С. М. Нуралиев, А. О. Аветисян, И. В. Васильев, О. П. Соколова, В. Ю. Журавлев // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. 2015. № 1. С. 594-595.
- Bendixen M., Jørgensen O. D., Kronborg C., Andersen C., Licht P. B. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomized controlled trial // Lancet Oncol. 2016. Vol. 17. P.836-44. doi: 10.1016/S1470-2045 (16) 00173-X.
- Berry M. F., D'Amico T.A., Onaitis M. W., Kelsey C. R. Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer does not compromise oncologic efficacy // Ann. Thorac. Surg. 2014. Vol. 98.P.197-202. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.03.018.
- Bertolaccini L., Batirel H., Brunelli A. et al. Corrigendum to Uniportal video-assisted thoracic surgery lobectomy: a consensus report from the Uniportal VATS Interest Group (UVIG) of the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) // Eur J Cardiothorac. Surg.2019. Vol. 56.P.224-229. doi:10.1093/ejcts/ezz229.
- Boffa D. J., Kosinski A. S., Paul S., Mitchell J. D., Onaitis M. Lymph node evaluation by open or video-assisted approaches in 11,500 anatomic lung cancer resections // Ann. Thorac. Surg. 2012. Vol. 94. P. 347-353. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.04.059.
- Cheng D., Downey R. J., Kernstine K., Stanbridge R., Shennib H., Wolf R., Ohtsuka T., Schmid R., Waller D., Fernando H., Yim A., Martin J. Video-Assisted Thoracic Surgery in Lung Cancer Resection: A Meta-Analysis and Systematic Review of Controlled Trials // Innovations: Techn Tech Cardiothor Vasc Surg. 2007. Vol. 2 (6). P. 261-292.
- Demmy T. L., James T. A., Swanson S. J., McKenna R.J., D'Amico T. A., Troubleshooting video-assisted thoracic surgery lobectomy // Ann. Thorac. Surg. 2005. Vol. 79. P.1744-1752. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.05.015.
- Ferguson J., Walker W. Developing a VATS lobectomy programme – can VATS lobectomy be taught? [Статья] // Eur J Cardiothorac Surg. 2006. Vol. 29 (5). P.806-809.
- Gonzalez-Rivas D., Paradelo M., Fernandez R., Delgado M., Fiera E., Mendez L. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: Two years of experience //Ann. Thorac. Surg. 2013. Vol. 95. P. 426-432. doi:10.1016/j.athoracsur.2012.10.070.
- Gonzalez-Rivas D., Yang Y., Sekhniaidze D. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic bronchoplastic and carinal sleeve procedures // J. Thorac.Dis. 2016. Vol. 8 (Suppl 2). P. 210-222. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.76.
- Gonzalez-Rivas D., Bonome C., Fieira E., Aymerich H., Fernandez R., Delgado M. et al. Non-intubated video-assisted thoracoscopic lung resections: the future of thoracic surgery? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2015. Vol. 49. P.721-731. doi:10.1093/ejcts/ezv136.
- Gossot D., Girard P., Raynaud C., Stern J. B., Caliendo R., Validire P., Debrosse D., Magdeleinat P. Fully endoscopic major pulmonary resection for stage I bronchial carcinoma: initial results // Rev Mal Respir. 2011. Vol. 28 (9). P. 123-130. Epub 2011 Nov 8.
- Hanna W. C., de Valence M., Atenafu E. G., Cypel M., Waddell T. K., Yasufuku K. et al. Is video-assisted lobectomy for non-small-cell lung cancer oncologically equivalent to open lobectomy? // Eur. J. Cardio-Thoracic Surg. 2013. Vol. 43. P.1121-1125. doi:10.1093/ejcts/ezs623.
- Klapper J., D'Amico T.A. VATS versus open surgery for lung cancer resection: moving toward a minimally invasive approach // J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2015. V. 13. P. 162-164.
- Licht P. B., Jørgensen O. D., Ladegaard L., Jakobsen E. A national study of nodal upstaging after thoracoscopic versus open lobectomy for clinical stage I lung cancer // Ann. Thorac. Surg. 2013. P. 943-950. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.04.011.
- Liu C.-C., Shih C.-S., Pennarun N., Cheng C.-T. Transition from a multiport technique to a single-port technique for lung cancer surgery: is lymph node dissection inferior using the single-port technique? // Eur. J. Cardio-Thoracic Surg. 2016. Vol. 49, suppl 1. P. i64-i72. doi:10.1093/ejcts/ezv321.
- Martin J. T., Durbin E. B., Chen L., Gal T., Mahan A., Ferraris V. et al. Nodal Upstaging During Lung Cancer Resection Is Associated With Surgical Approach // Ann. Thorac. Surg. 2015. Vol. 101. P. 238-245. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.05.136.
- McKenna R.J., Houck W., Fuller C. B. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1,100 cases // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 81. P. 421-426. doi:10.1016/j.athoracsur.2005.07.078.
- Nwogu C. E., D'Cunha J., Pang H., Gu L., Wang X., Richards W. G. et al. VATS lobectomy has better perioperative outcomes than open lobectomy: CALGB 31001, an ancillary analysis of CALGB 140202 (Alliance) // Ann. Thorac. Surg. 2015. Vol. 99. P. 399-405. doi:10.1016/j.athoracsur.2014.09.018.
- Paul S., Sedrakyan A., Chiu Y. L., Nasar A., Port J. L., Lee P. C., Stiles B. M., Altorki N. K. Outcomes after lobectomy using thoracoscopy vs thoracotomy: a comparative effectiveness analysis utilizing the Nationwide Inpatient Sample database. [Статья] // Eur J Cardiothorac Surg. 2012. Vol 42.
- Roviaro G., Rebuffat C., Varoli F., Vergani C., Mariani C., Maciocco M., Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer // Surg. Laparosc. Endosc. 1992. Vol. 2. P. 244-247.
- Saito A., Yagi N., Miura K., Takano Y. Video-assisted right lower lobectomy for a lung cancer with mini-thoracotomy // Surg. Laparosc. Endosc. 1995. Vol. 5. P. 56-58.
- Sekhniaidze D., Gonzalez-Rivas D., Kononets P., Garsia A., Shneider V. et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic carinal resections: technical aspects and outcomes // Eur J Cardiothorac Surg. 2020. Vol. 58 (Supplement_1). P. i58-i64. doi:10.1093/ejcts/ezaa120.
- Sihoe A. D., Yim A. P. Video-assisted pulmonary resections, in: Thoracic & Esophageal Surgery, third ed., Churchill Livingstone: Elsevier, Philadelphia, 2008. P. 970-988.

26. Whitson B. A., Groth S. S., Duval S. J., Swanson S. J., Maddaus M. A. Surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review of the video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy approaches to lobectomy // *Ann. Thorac. Surg.* 2008. Vol. 86. P. 2008-2016; discussion 2016-2018. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.07.009.
27. Yan T. D., Cao C., D'Amico T.A., Demmy T. L., He J., Hansen H. et al. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement // *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014. Vol. 45. P. 633-639. doi:10.1093/ejcts/ezt463.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: skirrr@mail.ru.

Сехниаидзе Дмитрий Даниэлович, руководитель Центра торакальной хирургии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень; аспирант кафедры хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; ORCID 0000-0001-8859-8809.

Шнейдер Владимир Эдуардович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; торакальный хирург торакального хирургического отделения № 2 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень; ORCID 0000-0003-2453-2506.

Махнёв Андрей Владимирович, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-140-142

Стогний Н. Ю., Цирятьева С. Б., Крашенинин Д. В., Ткаченко Г. Ф., Принтс Ю. Ш., Кремнева Л. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ УЧЕНИЯ ОБ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

В литературном обзоре изложены основные этапы развития учения об остром коронарном синдроме. Представлен вклад отечественных и зарубежных ученых в раскрытии механизмов патогенеза данной патологии. Показана роль службы скорой медицинской помощи, палат интенсивной терапии стационаров, реперфузионных вмешательств, а также современной фармакотерапии в снижении смертности больных с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: атеротромбоз, острый коронарный синдром, история учения об остром коронарном синдроме.

Поражение кровеносных сосудов, имеющее в своей основе атеросклероз, как причину заболевания, было описано ещё у египетских мумий эпохи возрождения [12, 23]. Однако выраженная симптоматика заболевания и летальные исходы вследствие атеросклероза вплоть до конца XVIII века были крайне редки. И только с начала XX века как в Европе, так и в США стали наблюдать катастрофический рост проявлений атеросклеротического поражения сосудов, что вывело атеросклероз как глобальную причину заболеваемости и смертности населения на первое место [19, 24].

Первое патолого-анатомическое описание атеросклеротического поражения коронарных артерий сделал E. Jenner более 250 лет назад, предположив, что именно последнее лежит в основе *angina pectoris*. W. Heberden в 1786 г. во время лекции в Royal College of Physicians дал следующее определение *angina pectoris* «... Это заболевание груди, сопровождающееся сильными и характерными симптомами, сопряженное с высокой опасностью... Те, кто перенес подобные боли, описывали свое состояние подобно тому, что при незначительном увеличении интенсивности болевого приступа, возникало ощущение, как будто кто-то отнимал у тебя жизнь...» [17].

В середине XIX века R. Virchow дал детальное гистологическое описание атеросклеротического поражения коронарных артерий [27].

Клинический синдром, сопутствующий острому инфаркту миокарда (ОИМ), был впервые описан в 1910 г. двумя русскими врачами В. П. Образцовым и его учеником и ближайшим соратником Н. Д. Стражеско [21]. На основании данных патолого-анатомических исследований пяти ранее наблюдаемых ими пациентов со стенокардией, умерших по причине ОИМ, они установили связь между острым тромбозом коронарной артерии и летальным исходом.

В 1937 году J. J. Sampson, M. Eliaser [22] и H. Feil [11], независимо друг от друга, опубликовали результаты наблюдения пациентов, имевших исключительно похожие симптомы, «... находившиеся между проявлениями стабильной стенокардии... и острым инфарктом

миокарда». Данный синдром они охарактеризовали как «синдром, предшествующий острой коронарной окклюзии». J. J. Sampson и M. Eliaser описали данный синдром следующим образом: «... Характер болей, наблюдавшийся у этих пациентов, редко отличался от болей, переносимых ими ранее, с той лишь разницей, что применение нитроглицерина носило временный эффект или не оказывало никакого влияния, даже при многократном его приёме ...» [11, 22].

С тех пор в литературе появилось множество таких терминов, как «прединфарктная стенокардия», «ускоренная стенокардия», «острая коронарная недостаточность», «промежуточный коронарный синдром» и др.

В 1948 г. P. Wood предположил, что «промежуточный коронарный синдром», проявления которого находятся между стабильной стенокардией и ОИМ, вызван в первую очередь недостаточным коронарным кровообращением. Он также установил, что острый коронарный тромбоз является основной причиной ОИМ. В последующем он подкрепил эти наблюдения результатами лечения двух групп пациентов с «промежуточным коронарным синдромом». В первой группе больных с «промежуточным коронарным синдромом» ОИМ и/или летальный исход наступил у 12 из 25 пациентов, в то время как у 33 больных, которым он назначил оральные антикоагулянты, ОИМ и летальный исход был зарегистрирован только в трех случаях [28].

До конца 50-х гг. прошлого столетия нестабильную стенокардию (НСт) считали довольно редким заболеванием. F. Friedberg в своем фундаментальном для того времени руководстве по кардиологии характеризовал этих больных как очень «разношерстную группу» и рекомендовал классифицировать их на подгруппы пациентов с тяжелой, затяжной формой стенокардии и ОИМ. До внедрения в клиническую практику высокочувствительных тестов на сердечные тропонины [4, 16] было очевидно, что НСт имеет большее, чем ожидалось, распространение [8].

С момента установления В. П. Образцовым и Н. Д. Стражеско факта взаимосвязи острого тромбоза коронарных артерий с развитием ОИМ до открытия

Stognii N. Y., Tsiryateva S. B., Krashenin D. V., Tkachenko G. F., Prints Y. S., Kremneva L. V.

Tyumen State Medical University, Tyumen

Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen

HISTORICAL ASPECTS OF THE TEACHING OF ACUTE CORONARY SYNDROME

The milestones of evolution of acute coronary syndrome doctrine were summarized in the literature review. The contribution of national and foreign scientists in understanding of pathogenetic mechanisms of this disease was introduced. The role of emergency medical services, intensive cardiac care units, reperfusion interventions and up to date pharmacotherapy in reducing the mortality rate of acute coronary syndrome patients was highlighted.

Keywords: atherothrombosis, acute coronary syndrome, a history of acute coronary syndrome doctrine.

механизмов, лежащих в основе тромбоза коронарных артерий прошло еще более 50 лет. I. Charman (1965), P. Constantinides (1966), M. Friedman и G. Bovenkamp (1966) [9, 10, 14] было установлено, что в подавляющем большинстве случаев тромбоз коронарных артерий обусловлен разрывом атеросклеротической бляшки, приводя к выбросу в кровоток высоко тромбогенных субстанций. В последующем А. С. van der Wal предложил термин эрозия атероматозной бляшки. Он описывал поэтапное развитие данного феномена [26].

В настоящее время общеизвестно, что ОИМ, НСт и внезапная сердечная смерть (ВСС) обусловлены разрывом или эрозией атероматозной бляшки. Атеротромбоз в зоне разрыва или эрозии бляшки считают патоморфологической основой ОКС.

Термин нестабильная стенокардия первым использовал N. O. Fowler (1971) [13]. Он определил его как «... внезапное наступление одного или нескольких болевых приступов в день..., сопровождающихся резким ухудшением состояния, при отсутствии характерных электрокардиографических и ферментативных изменений, присущих инфаркту миокарда».

Впервые термин острый коронарный синдром (ОКС) был предложен F. Fuster et al. в 1985 г. с целью четкого подразделения характерных патофизиологических механизмов, лежащих в основе и отличавших НСт и ОИМ от стабильной стенокардии. «... Атеросклеротические стенокардические поражения коронарных артерий в большинстве случаев прогрессируют очень медленно, хотя в ряде случаев могут носить молниеносный характер, по всей вероятности, вследствие анатомических особенностей, и в результате этого приводят к повышенному тромбогенезу... Эти и другие сложные механизмы имеют первостепенное значение в развитии ОКС, НСт, ОИМ и внезапной коронарной смерти...» [15].

Первая клиническая классификация НСт была предложена E. Braunwald в 1989 г. [7]. Как он сам описывал «... с целью более компактной группировки пациентов и разделения их на легко понятные для клинициста подгруппы в зависимости от тяжести течения, причины возникновения и наличия характерных изменений на электрокардиограмме. На основании этой классификации все пациенты разделяются на три группы (I-III) в зависимости от степени тяжести стенокардии и три подгруппы (А, В, С) в зависимости от клинических обстоятельств, ставших причиной ее возникновения...». Эта

классификация имеет высокую степень корреляции между степенью выраженности стенокардии, поражением коронарных артерий по данным коронарографии и уровнем летальности в течение года наблюдения [7].

В 1991 году Национальный центр медицинской статистики опубликовал данные о том, что в США количество госпитализированных больных с НСт составило 570 000 случаев в год, при этом НСт вышла на первое место среди госпитализаций по всем причинам в медицинские учреждения страны [20]. Аналогичным образом складывалась ситуация и в Российской Федерации. По данным А. В. Концевой и соавт. (2011), ежегодно регистрируется 540 000 новых случаев ОКС, где на долю ОИМ приходится 36,4% случаев и 63,6% – на НСт [3].

На сегодняшний день известно, что ИБС может манифестировать множеством вариантов, начиная от хронической стабильной стенокардии и заканчивая различными формами острых нарушений коронарного кровообращения [2, 18]. ОКС подразделяют на ОИМ с подъемом сегмента ST, ОИМ без подъема сегмента ST и НСт.

Патоморфологической основой ОИМ с подъемом сегмента ST, как правило, является окклюзирующий тромбоз коронарной артерии, ОИМ без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардии – неокклюзирующий тромбоз сосуда.

Согласно последнему 4-му Универсальному определению ИМ, в настоящее время выделяют 5 типов ОИМ. Первый тип ОИМ связан с атеротромбозом коронарной артерии, второй (нетромботический) – с несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, третий тип – ВСС, четвертый – ОИМ, связанный с проведением чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), пятый – с коронарным шунтированием (КШ) [25].

Раскрытие ведущих механизмов патогенеза ОКС существенно изменило тактику ведения таких пациентов. В крупномасштабных исследованиях было показано, что восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии в ранние сроки ОИМ может ограничить зону некроза миокарда, улучшить сократительную способность сердца и выживаемость пациентов [5, 6].

Существенным шагом вперед явилось создание службы скорой медицинской помощи. Своевременная доставка больных ОКС в специализированные стационары и выполнение неотложных медицинских меро-

приятый позволили снизить число сердечно-сосудистых осложнений и улучшить выживаемость.

Итак, организация службы скорой медицинской помощи, палат интенсивной терапии в стационарах, широкое применение в клинической практике методов реперфузионной терапии (тромболитических средств, первичных ЧКВ, неотложных операций КШ), а также использование современной комбинированной фармакотерапии позволили в начале XXI века существенно снизить смертность и частоту сердечных осложнений у больных ОКС.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторов статьи не заявляется

ЛИТЕРАТУРА

- Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия -2015. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016.
- Зайратьянц О. В., Мишнев О. Д., Кактурский Л. В. Инфаркт миокарда и острый коронарный синдром: дефиниции, классификация и критерии диагностики // Архив патологии. 2014. Т. 76, № 6. С. 3-11.
- Концевая А. В., Калинина А. М., Колтунов И. Е. Оганов Р. Г. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7, № 2. С. 155-166.
- Сыржин А. Л., Новикова Н. А., Терехин С. А. Острый коронарный синдром. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
- Рекомендации Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 5. С. 103-158.
- Чазов Е. И., Матвеева Л. С., Мазаев А. В. Интракоронарное введение фибринолизина при остром инфаркте миокарда // Терапевтический архив. 1976. № 9. С. 8-19.
- Braunwald E. Unstable angina. A classification // Circulation. 1989. Vol. 80, № 2. P. 410-414.
- Braunwald E., Morrow D. A. Unstable angina: is it time for a requiem? // Circulation. 2013. Vol. 127, № 24. P. 2452-2457.
- Chapman I. Morphogenesis of occluding coronary artery thrombosis // Archives of pathology. 1965. Vol. 80. P. 256-261.
- Constantinides P. Plaque fissures in human coronary thrombosis // Journal of Atherosclerosis Research. 1966. Vol. 6, № 1. P. 1-17.
- Feil H. Preliminary pain in coronary thrombosis // Am. J. Med. Sci. 1937. Vol. 193. P. 42-48.
- Fornaciari G. Renaissance mummies in Italy // Med. Secoli. 1999. Vol. 11. P. 85-105.
- Fowler N. O. «Preinfarctional» angina: A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management // Circulation. 1971. Vol. 44. P. 755-758.
- Friedman M., Van den Bovenkamp G. The pathogenesis of a coronary thrombus // The American journal of pathology. 1966. Vol. 48, № 1. P. 19.
- Fuster V., Chesebro J. H. Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death // J. Am. Coll. Cardiol. 1985. Vol. 5. P. 175-184.
- Garg P., Morris P., Fazlanie A. L. et al. Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin // Internal and Emergency Medicine. 2017. Vol. 12, № 2. P. 147-155.
- Heberden W. Some account of disorders of the breast // Med. Trans. R. Col. Physicians. 1772. Vol. 2. P. 59-67.
- Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy // The New England journal of medicine. 2013. Vol. 36, № 2. P. 2004-2013.
- Michaels L. Aetiology of coronary artery disease: an historical approach // British Heart Journal. 1966. Vol. 28, № 2. P. 258.
- Morrow D. A. Myocardial Infarction: A Companion to Braunwald's Heart Disease E-Book. Elsevier Health Sciences, 2017.
- Obrastzov W. P., Strazhesko N. D. Zur kenntnis der thrombose der koronararterien des herzens // Z. Klin. Med. 1910. Vol. 71. P. 116-132.
- Sampson J. J., Eliaser M. The diagnosis of impending acute coronary artery occlusion // Am. Heart J. 1937. Vol. 13. P. 675-686.
- Sandison A. T. Degenerative vascular disease in the Egyptian mummy // Med. Hist. 1962. Vol. 6. P. 77-81.
- Stallones R. A. The rise and fall of ischemic heart disease // Scientific American. 1980. Vol. 243, № 5. P. 53-59.
- Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S. et al. Fourth universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J., ehy 462.
- Van der Wal A. C., Becker A. E., Chris M. et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology // Circulation. 1994. Vol. 89. P. 36-44.
- Virchow R. L. K. Sechszehnte Vorlesung. Die Cellularpathologie 1858. P. 308-329.
- Wood P. Therapeutic application of anticoagulants // Trans. Med. Soc. London. 1948. Vol. 13. P. 80-85.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: KremnevaLV01@gmail.com.

Стогний Никита Юрьевич, к. м. н., зав. отделением кардиохирургии № 1 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Цирятева Светлана Борисовна, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Крашенин Дмитрий Владиславович, зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Ткаченко Григорий Федорович, сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Принтс Юлия Шамиловна, зав. отделением кардиологии № 1 ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Кремнева Людмила Викторовна, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

DOI: 10.36361/1814-8999-2020-21-3-143-149

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

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва

ГОУ ВО МО «Московский государственный областной университет», г. Москва

ВЛИЯНИЕ ЭТАНОЛА НА РАЗВИТИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Обзор посвящен патогенетическим механизмам влияния этанола на развитие оксидативного стресса (ОС) и эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Показано, что как при острой, так и при хронической алкогольной интоксикации поступление этанола в организм инициирует развитие ОС, образование активных форм кислорода, вызывает снижение содержания эндотелий-зависимых релаксирующих факторов (оксида азота (NO), простаглицлина, эндотелинового фактора деполаризации (EDHF)), повышение концентрации эндотелий-зависимых суживающих факторов (эндотелина, ангиотензина-II), тем самым обуславливая развитие ЭД.

При употреблении алкоголя в малых дозах здоровыми непьющими людьми этанол способен выступать в качестве антиоксиданта, вызывать нейтрализацию активных форм кислорода, способствовать образованию NO и препятствовать формированию ЭД.

Применяемые на сегодняшний день методы оценки ЭД позволяют охарактеризовать функциональное состояние эндотелия. Структурные изменения стенки кровеносных сосудов как проявление ЭД при алкогольной болезни описаны недостаточно, что свидетельствует о необходимости их изучения с применением современных гистологических, гистохимических, иммуногистохимических и электронномикроскопических методов.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, закись азота, этанол.

Алкоголизм является одной из актуальных медицинских и социальных проблем современного общества. Уровень потребления алкоголя в Российской Федерации продолжает оставаться высоким и составляет 10-12,4 литров в год на человека [22], что ежегодно приводит к преждевременному уходу из жизни около полумиллиона человек [6]. Одной из ведущих причин алкоголь-ассоциированной смертности являются заболевания внутренних органов, в первую очередь, сердечно-сосудистой системы и печени (более 13,7 человека на 100 000 населения) [2, 6]. Среди патогенетических механизмов их развития центральное место принадлежит эндотелиальной дисфункции (ЭД) [5, 7, 9, 14, 21, 32, 48].

Известно, что сосудистый эндотелий представляет собой однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, а также полостей сердца. Количество клеток эндотелия составляет 1×10^{10} , длина эндотелиального монослоя – 7 км, а его площадь – 600 м². Общая масса эндотелиальных клеток составляет 1,5-1,8 кг, что сопоставимо с весом печени [10].

На сегодняшний день эндотелий рассматривают как «сердечно-сосудистый эндокринный орган, осуществляющий связь в критических ситуациях между кровью и тканями» [20]. Клетки эндотелия обеспечивают транспорт кислорода и питательных веществ из

кровеносного русла в окружающие ткани, регулируют тонус сосудистой стенки [52]. Эндотелиоциты вырабатывают тромбогенные и антиромбогенные факторы, принимают участие в процессах коагуляции и фибринолиза [1], обеспечивают реализацию иммунного ответа, экспрессируют на своей поверхности антигены, представляют их Т-лимфоцитам и секретируют цитокины [27]. Эндотелий играет важнейшую роль в регуляции роста и размножения гладкомышечных клеток сосудистой стенки, ремоделировании кровеносных сосудов, неоангиогенезе [14, 41].

В физиологических условиях клетки эндотелия обеспечивают баланс между веществами, имеющими противоположный механизм действия: вазодилататорами и вазоконстрикторами; антикоагулянтами и прокоагулянтами; факторами роста и их ингибиторами [5, 7].

Развитие эндотелиальной дисфункцией (ЭД) характеризуется нарушением равновесия между субстанциями с сосудорасширяющими свойствами (эндотелий-зависимые релаксирующие факторы, EDRFs) [18] и с сосудосуживающими характеристиками (эндотелий-зависимые суживающие факторы, EDCFs) [55].

В настоящее время в качестве ведущего патогенетического фактора развития ЭД рассматривают снижение продукции оксида азота (NO) [39], который синтезируется в клетках эндотелия из L-аргинина под влиянием эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS).

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

Tyumen State Medical University, Tyumen

Research Institute of Human Morphology, Moscow

Moscow Region State University, Moscow, Russia

THE EFFECT OF ETHANOL ON THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

The review focuses on the pathogenetic mechanisms of ethanol influence on the development of oxidative stress (OS) and endothelial dysfunction (ED).

It is shown that both in acute and chronic alcohol intoxication, the intake of ethanol in the body initiates the development of OS, the formation of reactive oxygen species, causes a decrease in the content of endothelium-derived relaxing factors (nitric oxide (NO), prostacyclin, endothelium-derived hyperpolarization factor (EDHF)), an increase in the concentration of endothelium-derived constricting factors (endothelin, angiotensin-II), thereby causing the development of ED.

When alcohol is consumed in small doses by healthy non-drinkers, ethanol can act as an antioxidant, cause the neutralization of reactive oxygen species, promote the formation of NO, and prevent the formation of ED.

Currently used methods for evaluating ED allow us to characterize the functional state of the endothelium. Structural changes in the blood vessel wall as a manifestation of ED in alcoholic disease are not sufficiently described, which indicates the need to study them using modern histological, histochemical, immunohistochemical and electron microscopic methods.

Keywords: endothelial dysfunction, oxidative stress, nitrous oxide, ethanol.

Активность фермента возрастает при повышении внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [37, 60], воздействии инсулина на эндотелиоциты [42]. Реакция синтеза NO протекает при участии ряда кофакторов, таких как никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ-Н), флавинадениндинуклеотид, флавинмоноклеотид, тетрагидробиоптерин (BH4), кальмодулин. При достаточном содержании в клетке BH4 eNOS синтезирует NO, при снижении концентрации BH4 – супероксид анион [44].

NO проникает в гладкомышечные клетки кровеносных сосудов, вызывает активацию гуанилатциклазы, что приводит к выработке циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который, в свою очередь, опосредует снижение тонуса сосудистой стенки [45]. Помимо вазодилатирующей, NO выполняет ряд других важных функций: модулирует высвобождение вазоактивных медиаторов, ингибирует адгезию лейкоцитов, подавляет экспрессию провоспалительных генов, адгезию и агрегацию тромбоцитов, ингибирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [17, 26]. Период полураспада NO исчисляется несколькими секундами, что делает невозможным использование стандартных методик его определения.

Вазодилатационным действием также обладают простаглицлин (PGI₂), эндотелиновый фактор деполяризации (EDHF). К повышению тонуса сосудистой стенки приводит воздействие эндотелина, ангиотензина-I, тромбосана (TXA₂), простагландина H₂ [5, 7, 9].

В качестве непосредственных причинных факторов, способствующих развитию ЭД, рассматривают: гемодинамические нарушения (пристеночное напряжение сдвига, неритмичное воздействие пульсовой волны), хроническую гипоксию, дислиппротеидемии, гипер-

гомоцистеинемии, эндогенные и экзогенные интоксикации [17].

Основную роль в развитии дисфункции эндотелия играет оксидативный стресс (ОС), который характеризуется избыточным образованием активных форм кислорода (АФК) и недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты [44, 48].

К активным формам кислорода относят молекулы с неспаренным электроном: супероксид анион (O_2^-), перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный радикал (-OH) и пероксинитрит ($ONOO^-$).

Нейтрализация АФК осуществляется антиоксидантной системой. Низкомолекулярные антиоксиданты вырабатываются в организме (мочевая кислота, кофермент Q, билирубин) либо поступают извне (витамины С и Е, флавоноиды, каротины). Ферментами антиоксидантной системы являются супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидазы, тиоредоксин, пероксиредоксин [46].

В образовании супероксид аниона (O_2^-) принимают участие различные ферменты (НАДФН-оксидаза, ксантинооксидаза, циклооксигеназа, NO-синтазы, цитохром P450 и ферменты митохондриальной дыхательной цепи), которые проявляют активность практически во всех типах клеток, включая сосудистые гладкомышечные и эндотелиальные клетки [35].

Нейтрализация O_2^- осуществляется супероксиддисмутазой, которая катализирует восстановление O_2^- до H_2O_2 . Глутатионпероксидазы обеспечивают трансформацию H_2O_2 в H_2O , при этом глутатион превращается в глутатиондисульфид. Под влиянием каталазы H_2O_2 расщепляется на H_2O и O_2^- [13, 32]. При снижении активности глутатионпероксидаз и каталазы из H_2O_2 образуются гидроксильные радикалы, которые вызы-

вают повреждение клеток путем перекисного окисления липидов и сульфгидрильных групп.

Взаимодействие NO и O_2^- приводит к образованию пероксинитрита ($ONOO^-$), способного окислять сульфгидрильные группы, а также нитрировать и гидроксилить ароматические группы тирозина, триптофана и гуанина [24]. В нейтрализации $ONOO^-$ принимают участие пероксиредоксин и тиоредоксин [36].

В физиологических условиях АФК вырабатываются в малом количестве и необходимы для поддержания сосудистого гомеостаза. Например, H_2O_2 может выступать в качестве вазодилатора, роль которого значительно возрастает в условиях дефицита выработки NO и снижения активности eNOS [60].

При развитии оксидативного стресса АФК оказывают повреждающее действие на клетки. Пероксинитрит ингибирует eNOS, окисляя цинк-тиолатные кластеры внутри фермента и незаменимый кофактор тетрагидробиоптерин. $ONOO^-$ снижает продукцию простаглицлина вследствие инактивации простаглицлинсинтазы, ослабляет EDHF-опосредованную вазодилатацию в коронарных артериях, усугубляет ОС путем ингибирования супероксиддисмутазы [15, 40, 43]. АФК ингибируют диметиламиногидролазу диметиларгинина, что приводит к накоплению в эндотелиальных клетках асимметричного диметиларгинина, являющегося эндогенным ингибитором eNOS [45]. Доказана роль АФК в активации циклооксигеназы, блокаде кальций-активированных калиевых каналов, что в свою очередь вызывает усиление образования эндотелий-зависимых суживающих факторов [38, 53]. В условиях ОС воздействие NO на гуанилиллатциклазу характеризуется образованием циклического инозинмонофосфата, что приводит к повышению тонуса сосудистой стенки [54].

Одной из распространённых причин, способной инициировать развитие ОС, является употребление этанола. Известно, что при поступлении в организм он преимущественно (от 75% до 98%) окисляется в печени. Под влиянием фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) из этилового спирта образуется ацетальдегид, который в свою очередь под влиянием ацетальдегиддегидрогеназы превращается в уксусную кислоту.

Коферментом обеих химических реакций является никотинамидадениндинуклеотид, который, забирая ионы водорода, переходит из окисленной формы (NAD^+) в восстановленную ($NADH$). Обратный переход $NADH$ в NAD^+ осуществляется в митохондриях и сопровождается выработкой супероксид аниона (O_2^-). При хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) содержание $NADH$ в клетках увеличивается, в то время NAD^+ уменьшается. В таких условиях NAD^+ не может полноценно выступать в качестве акцептора ионов H^+ , которые в свою очередь, взаимодействуя с O_2 , вызывают образование АФК [21].

В окислении этанола до ацетальдегида принимают участие и другие ферменты. Одним из них является цитохром P450, который в отличие от АДГ, проявляющей активность в цитозоле, локализован в эндоплазматиче-

ском ретикулууме. При окислении небольших количеств алкоголя цитохром P450 значительно уступает по своей активности АДГ. Длительный прием алкоголя значительно повышает активность цитохрома P450 и индуцирует выработку его компонента CYP2E1, который проявляет свою активность даже в отсутствии алкоголя, образуя небольшие количества O_2^- и H_2O_2 . При поступлении этанола в организм CYP2E1 вызывает значительное увеличение выработки АФК [33].

Этанол ингибирует транспортные белки, обеспечивающие поступление глутатиона из цитозоля в митохондрии, что снижает активность глутатионпероксидаз и ослабляет активность антиоксидантной системы [21].

Хроническая алкогольная интоксикация характеризуется повышением концентрации в крови ангиотензина II, который, реагируя с рецепторами ангиотензина 1 типа, вызывает повышение активности НАДФ-оксидазы и увеличение образования O_2^- [29]. Другими изученными механизмами повышения активности НАДФ-оксидазы являются фосфорилирование этанолом рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGF-R) [23], активация RhoA/Rho киназы [50].

В настоящее время для оценки эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса при употреблении алкоголя предложены различные подходы.

Методы функциональной диагностики ЭД основаны на оценке реализации вазомоторной функции эндотелия за счет изменения продукции NO и других вазоактивных веществ. Наиболее широкое распространение получил способ определения «кровоток-опосредованного расширения» (FMD – Flow Mediated Dilatation). Методика предусматривает ультразвуковое измерение способности артерий к расширению в ответ на 5-минутную окклюзию плечевой артерии манжетой для измерения кровяного давления [9]. Усиление FMD свидетельствует об увеличении выработки NO и других вазодилаторов, ослабление FMD – о снижении их биодоступности [3].

Однократный прием здоровыми добровольцами алкоголя в низких либо в умеренных дозах приводит к усилению FMD [56]. Отмечено, что из различных алкогольных напитков такую реакцию вызывает только употребление красного вина или пива [51]. Увеличение дозы одномоментно выпиваемых алкогольных напитков является причиной ослабления FMD [25]. У больных с ХАИ наряду с ослаблением вазодилатационных проб в 20,6% отмечено развитие парадоксальной вазоспастической реакции [4]. Несмотря на неинвазивность FMD, полученные результаты позволяют лишь косвенно судить о продукции вазодилаторов.

Для лабораторной оценки выработки NO применяют различные методики. Как известно, NO является нестабильным соединением, большая часть которого окисляется в нитрит (NO_2^-) и нитрат (NO_3^-). Для определения содержания NO_2^- выполняют реакцию Грисса. В крови пациентов с ХАИ концентрация NO_2^- оказывается повышенной в 82,4%, сниженной – в 8,8% [4].

Более широкое распространение для оценки продукции NO получило определение активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Abou-Agag L. H. et al. (2005) установили, что у крыс, на протяжении 8 недель получавших этанол в умеренных дозах, экспрессия eNOS оказывается повышенной более чем в 2,5 раза по сравнению с особями, пившими только воду [11]. В другом исследовании крысам линии Fisher в течение 12 недель через назогастральный зонд вводили 20% р-р этанола в высоких дозах (4 г/кг) [31]. По завершению опыта у животных основной группы отмечено снижение экспрессии eNOS на 25% и уменьшение продукции NO на 69% по сравнению с контрольной группой.

Одним из перспективных методов оценки образования NO является определение содержания асимметричного диметиларгинина (ADMA), являющегося конкурентным аналогом eNOS. Рост концентрации ADMA свидетельствует о дефиците продукции NO, снижение содержания ADMA – об усилении синтеза NO. Huang P. H. et al. (2010) провели исследование, в котором здоровым молодым мужчинам ежедневно в течение 3-х недель предлагали один из 3-х напитков: красное вино (100 мл), пиво (250 мл) либо водку (30 мл). Уменьшение концентрации ADMA выявлено только после употребления красного вина [28].

К причинам, способствующим повышению активности eNOS при употреблении алкоголя в умеренных дозах, относят активацию митохондриальной альдегиддегидрогеназы 2 [57]. Малые дозы этанола (10-50 ммоль/л) активируют кальций-активированные калиевые каналы, что приводит к повышению концентрации Ca_2^+ в цитоплазме и увеличению активности eNOS. Высокие дозы этанола (100-150 ммоль/мл) напротив препятствуют поступлению Ca_2^+ в клетку и вызывают уменьшение продукции вазодилатирующих субстанций [37].

При снижении биодоступности NO возрастает роль других вазодилататоров, в частности эндотелинового фактора релаксации (EDHF). Установлено, что вызванная ацетилхолином релаксация в верхних брыжеечных артериях крыс, длительно получавших этанол, является EDHF-зависимой и сохраняется после введения блокаторов NO и простаглицлина [59]. В связи с этим, образование EDHF рассматривают как один из механизмов, обеспечивающих расслабление гладкомышечных клеток артерий в условиях дефицита других вазодилататоров.

Для оценки вазоконстрикторной функции эндотелия определяют содержание в крови эндотелина и ангиотензина-II, концентрация которых после употребления алкоголя возрастает [4, 29]. Выработка эндотелий-зависимых суживающих факторов отличается в артериях различного калибра. В эксперименте на крысах линии Wistar было показано, что через 30 минут после приема этанола содержание ангиотензина-II в аорте не изменяется [23], в то время как в верхних брыжеечных артериях имеет тенденцию к повышению [58].

О развитии ОС при ЭД судят по содержанию малонового диальдегида, окисленных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тиобарбитуровой кислоты, восстановленного глутатиона, общей антиоксидантной способности плазмы, активности супероксиддисмутазы, глутатионпероксидаз, каталазы.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о том, что даже однократный прием этанола инициирует образование АФК. Антиоксидантная активность крови при этом не изменяется. Через 30 минут после введения самцам линии Wistar этанола через назогастральный зонд в дозе 1 г/кг выявлено повышение концентрации O_2^- , продуктов перекисного окисления липидов. Изменения содержания супероксиддисмутазы, каталазы, глутатиона, H_2O_2 отмечено не было [23, 50].

Длительное поступление этанола в организм при ХАИ приводит к снижению активности антиоксидантной системы. В исследовании, проведенном Addolorato G. et al. (2008), здоровым добровольцам в течение 30 дней в качестве напитка предлагали на выбор красное вино, пиво или спирт (40 г в сутки). Во всех исследуемых группах было выявлено значительное увеличение содержания малонового диальдегида, снижение концентрации глутатиона и витамина E [12].

Реакция антиоксидантной системы на введение алкоголя имеет отличия в различных кровеносных сосудах. При моделировании ХАИ в эксперименте на крысах активность супероксиддисмутазы, глутатионпероксидаз и каталазы в аорте оказывалась сниженной [30], в то время как в брыжеечных артериях не изменялась [41].

В малых дозах этанол способен оказывать антиоксидантное действие. В исследовании, проведенном Estruch R. et al. (2011), после употребления добровольцами красного вина в дозе 30 г в сутки в течение 28 дней выявлено снижение активности супероксиддисмутазы, содержания малонового диальдегида, перекиси водорода, окисленных ЛПНП [16]. В другой работе здоровым мужчинами ежедневно было предложено выпивать 375 мл белого вина. Через месяц наблюдения отмечено повышение содержания глутатионпероксидаз, восстановленного глутатиона, снижение активности супероксиддисмутазы, концентрации белковых продуктов окисления и тиобарбитуровой кислоты [47].

Антиоксидантное действие некоторых алкогольных напитков связывают с наличием в их составе полифенолов. При деалкоголизации красного вина оно утрачивает антиоксидантные свойства [34]. Несмотря на то, что этанол в малых дозах способен предупреждать ОС и препятствовать развитию ЭД, применение его с профилактической целью с учетом возможности развития других побочных эффектов рассматривается нецелесообразным [19].

Определенные перспективы для изучения эндотелиальной дисфункции при употреблении этанола имеют цитологические методы диагностики. Они включают определение количества циркулирующих

эндотелиальных клеток (ЦЭК) и их предшественников (ПЭК). Увеличение числа ЦЭК связывают с попаданием эндотелиальных клеток в кровотоки при развитии ЭД. Рост содержания ПЭК отражает процессы их миграции из костного мозга к месту повреждения эндотелия [3].

Сахаров А. В. и соавт. (2019) изучили содержание субпопуляций ЦЭК при абстинентном синдроме. Общее количество ЦЭК при его развитии оказалось увеличенным в 5 раз по сравнению с нормой. У больных с неосложненной абстиненцией через 2 недели терапии установлены положительные изменения в виде снижения числа ЦЭК за счет субпопуляции живых клеток. У пациентов с алкогольным делирием через 2 недели лечения количество ЦЭК оставалось высоким, выявлено снижение количества живых клеток при существенном увеличении числа мертвых клеток [8].

Содержание предшественников эндотелиальных клеток зависит от биодоступности NO [28]. При повышении его концентрации количество ПЭК возрастает, что подчеркивает роль NO в миграции ПЭК из красного костного мозга.

Заключение. Таким образом, исследования, проведенные в последние десятилетия, показывают, что этанол способен оказывать различное влияние на развитие оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции.

Как при острой, так и при хронической алкогольной интоксикации поступление этанола в организм инициирует образование активных форм кислорода, вызывает снижение продукции эндотелий-зависимых релаксирующих факторов (NO, простаглицлина, эндотелинового фактора деполяризации (EDHF)) и повышение концентрации эндотелий-зависимых суживающих факторов (эндотелина, ангиотензина-II), тем самым обуславливая развитие ЭД.

При употреблении здоровыми лицами некоторых видов алкогольных напитков в малых дозах этанол может выступать в качестве антиоксиданта, вызывать нейтрализацию активных форм кислорода, способствовать образованию NO и предупреждать ЭД.

Несмотря на то, что структурные изменения в эндотелиальных клетках определяют изменения их функции, морфологическая картина ЭД, в том числе при воздействии этанола, на сегодняшний день изучена недостаточно. Указанные обстоятельства подчеркивают актуальность исследований с оценкой ЭД при алкогольной болезни с помощью современных гистологических, гистохимических, иммуногистохимических и электронномикроскопических методов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Костюченко Г. И. Метаболически-воспалительная концепция атеротромбоза и новые подходы к терапии больных // Сибирский научный медицинский журнал. 2006. Т. 26. № 2. С. 132-138.

2. Ерохин Ю. А., Пауков В. С., Кириллов Ю. А. Причины смерти больных при пьянстве и алкоголизме. Архив патологии. 2012. Т. 74. № 3. С. 33-36.
3. Иванов А. Н., Гречихин А. А., Норкин И. А., Пучиньян Д. М. Методы диагностики эндотелиальной дисфункции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014. Т. 13. № 4. С. 4-11.
4. Корякин А. М., Ещѐва Л. А., Дементьева Л. А., Екимовских А. В., Коваленко В. М. Особенности эндотелиальной дисфункции у больных хроническим алкоголизмом // СМЖ. 2011. № 2-1.
5. Мельникова Ю. С., Макарова Т. П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней // Казанский медицинский журнал. 2015. № 4. С. 656-665.
6. Немцов А. В., Терехин А. Т. Размеры и диагностический состав алкогольной смертности в России. Наркология. 2007. № 12. С. 29-36.
7. Пизов Н. А., Пизов А. В., Скачкова О. А., Пизова Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии // Медицинский совет. 2019. № 6. С. 154-159.
8. Сахаров А. В., Гольгина С. Е., Терешков П. П. Эндотелиальные клетки, циркулирующие в крови больных алкоголизмом, при синдроме отмены алкоголя (неосложненном и осложненном делирием) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019. Т. 119. № 3 С. 60-64.
9. Шабров А. В., Апресян А. Г., Добкес А. Л., Ермолов С. Ю. и соавт. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине // Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016. Т. 12. № 6. С. 733-742.
10. Ющук Е. Н., Васюк Ю. А., Хадзегова А. Б., Филиппов П. Г. и соавт. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 3. № 14. С. 85-88.
11. Abou-Agag L.H., Khoo N. K., Binsack R., White C. R. et al. Evidence of cardiovascular protection by moderate alcohol: role of nitric oxide // Free Radic Biol Med. 2005. Vol. 39. № 4. P. 540-548.
12. Addolorato G., Leggio L., Ojetti V., Capristo E. et al. Effects of short-term moderate alcohol administration on oxidative stress and nutritional status in healthy males // Appetite. 2008. Vol. 50. № 1. P. 50-56.
13. Bielli A., Scioli M. G., Mazzaglia D., Doldo E., Orlandi A.. Antioxidants and vascular health // Life Sci. 2015. Vol. 143. P. 209-216.
14. Cahill P. A., Redmond E. M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health // Atherosclerosis. 2016. Vol. 248. P. 97-109.
15. Chen C. A., Wang T. Y., Varadharaj S., Reyes L. A. et al. S-glutathionylation uncouples eNOS and regulates its cellular and vascular function // Nature. 2010. Vol. 468. № 7327. P. 1115-1118.
16. Estruch R., Sacanella E., Mota F., Chiva-Blanch G et al. Moderate consumption of red wine, but not gin, decreases erythrocyte superoxide dismutase activity: a randomised cross-over trial // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011. Vol. 21. № 1. P. 46-53.
17. Feletou M., Kohler R., Vanhoutte P. M. Nitric oxide: orchestrator of endothelium-dependent responses // Ann Med. 2012. Vol. 44. № 7. P. 694-716.
18. Flammer A. J., Luscher T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs // Pflugers Arch. 2010. Vol. 459. № 6. P. 1005-1013.
19. Flesch M., Morbach S., Erdmann E., Bulut D. Weingenuss und Prävention der koronaren Herzkrankheit [Wine consumption and prevention of coronary artery disease] // Herz. 2016. Vol. 41. № 6. P. 469-477.
20. Furchgott R. F., Zawadzki J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980. Vol. 288, № 5789. P. 373-376.

21. García-Ruiz C., Fernández-Checa J. C. Mitochondrial Oxidative Stress and Antioxidants Balance in Fatty Liver Disease // *HepatoL Commun.* 2018. Vol. 2. № 12. P. 1425-1439.
22. Global status report on alcohol and health 2018. Geneva: World Health Organization, 2018. P. 38-48.
23. Gonzaga N. A., Callera G. E., Yogi A., Mecawi A. S. et al.. Acute ethanol intake induces mitogen-activated protein kinase activation, platelet-derived growth factor receptor phosphorylation, and oxidative stress in resistance arteries // *J Physiol Biochem.* 2014. Vol. 70. № 2. P. 509-523.
24. Griffith T. M., Chaytor A. T., Bakker L.M, Edwards D. H. 5-Methyltetrahydrofolate and tetrahydrobiopterin can modulate electrotonically mediated endothelium-dependent vascular relaxation // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005. № 102. P. 7008-7013.
25. Hijmering M. L., de Lange D. W., Lorscheid A., Kraaijenhagen R. J. et al. Binge drinking causes endothelial dysfunction, which is not prevented by wine polyphenols: A small trial in healthy volunteers // *Neth J Med.* 2007. Vol. 65. № 1. P. 29-35.
26. Hossain M., Qadri S. M., Liu L. Inhibition of nitric oxide synthesis enhances leukocyte rolling and adhesion in human microvasculature // *J Inflamm (Lond).* 2012. Vol. 9. № 1. P. 28.
27. Huang P. H., Chen Y. H., Tsai H. Y., Chen J. S. et al. Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010. Vol. 30. № 4. P. 869-877.
28. Huang Y., Rabb H., Womer K. L. Ischemia-reperfusion and immediate T cell responses // *Cell Immunol.* 2007. Vol. 248, № 1. P. 4-11.
29. Husain K., Ferder L., Ansari R. A., Lalla J. Chronic ethanol ingestion induces aortic inflammation/oxidative endothelial injury and hypertension in rats // *Hum Exp Toxicol.* 2011. Vol. 30. № 8. P. 930-939.
30. Husain K., Vazquez M., Ansari R. A., Malafa M. P. et al.. Chronic alcohol-induced oxidative endothelial injury relates to angiotensin II levels in the rat // *Mol Cell Biochem.* 2008. Vol. 307. № 1-2. P. 51-58.
31. Husain K., Vazquez-Ortiz M., Lalla J. Down regulation of aortic nitric oxide and antioxidant systems in chronic alcohol-induced hypertension in rats // *Hum Exp Toxicol.* 2007. Vol. 26. № 5. P. 427-434.
32. Incalza M. A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S. et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases // *Vascul Pharmacol.* 2018. Vol. 100. P. 1-19.
33. Ishak K. G., Zimmerman H. J., Ray M. B. Alcoholic liver disease: Pathologic, pathogenic and clinical aspects // *Alcohol Clin Exp Res.* 1991. Vol. 15. № 1. P. 45-66.
34. Kiviniemi T. O., Saraste A., Toikka J. O., Saraste M. et al. A moderate dose of red wine, but not de-alcoholized red wine increases coronary flow reserve // *Atherosclerosis.* 2007. Vol. 195. № 2. P. e176-e181.
35. Konior A., Schramm A., Czesnikiewicz-Guzik M., Guzik T. J. NADPH Oxidases in Vascular Pathology // *Antioxid Redox Signal.* 2014. Vol. 20. № 17. P. 2794-2814.
36. Kozakowska M., Pietraszek-Gremplewicz K., Jozkowicz A., Dulak J. The role of oxidative stress in skeletal muscle injury and regeneration: Focus on antioxidant enzymes // *J Muscle Res Cell Motil.* 2015. Vol. 36. № 6. P. 377-393.
37. Kuhlmann C. R., Li F., Lüdders D. W., Schaefer C. A., Most A. K. et al. Dose-dependent activation of Ca²⁺-activated K⁺ channels by ethanol contributes to improved endothelial cell functions // *Alcohol Clin Exp Res.* 2004. Vol. 28. № 7. P. 1005-1011.
38. Kusama N., Kajiguri J., Yamamoto T., Watanabe Y. et al. Reduced hyperpolarization in endothelial cells of rabbit aortic valve following chronic nitroglycerine administration // *Br J Pharmacol.* 2005. Vol. 146. № 4. P. 487-497.
39. Lancaster J. R. Jr. Historical origins of the discovery of mammalian nitric oxide (nitrogen monoxide) production/physiology/pathophysiology // *Biochem Pharmacol.* 2020. Vol. 176. P. 113793.
40. Liu Y., Bubolz A. H., Shi Y., Newman P.J et al. Peroxynitrite reduces the endothelium derived hyperpolarizing factor component of coronary flow-mediated dilation in PECAM-1 knock-out mice // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2006. Vol. 290. № 1. P. R57-R65.
41. Martinez-Quinones P., McCarthy C. G., Watts S. W., Klee N. S. et al. Hypertension Induced Morphological and Physiological Changes in Cells of the Arterial Wall // *Am J Hypertens.* 2018. Vol. 31. № 10. P. 1067-1078.
42. Mather K. J., Steinberg H. O., Baron A. D. Insulin resistance in the vasculature // *J Clin Invest.* 2013. Vol. 123. № 3. P. 1003-1004.
43. Munzel T., Daiber A., Ullrich V., Mülsch A. Vascular consequences of endothelial nitric oxide synthase uncoupling for the activity and expression of the soluble guanylyl cyclase and the cGMP-dependent protein kinase // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005. Vol. 25. № 8. P. 1551-1557.
44. Phillips S. A., Osborn K., Hwang C. L., Sabbahi. A. et al. Ethanol induced oxidative stress in the vasculature: Friend or Foe // *Curr Hypertens Rev.* 2019. 10.2174/1573402115666190325124622.
45. Pope A. J., Karrupiah K., Kearns P. N., Xia Y. et al.. Role of dimethylarginine dimethylaminohydrolases in the regulation of endothelial nitric oxide production // *J Biol Chem.* 2009. Vol. 284. № 51. P. 35338-35347.
46. Poznyak A. V., Grechko A. V., Orekhova V. A., Chegodaev Y.S et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Atherosclerosis Development and Treatment // *Biology (Basel).* 2020. Vol. 9. № 3. P. 60.
47. Rajdl D., Racek J., Trefil L., Siala K. Effect of white wine consumption on oxidative stress markers and homocysteine levels // *Physiol Res.* 2007. Vol. 56. № 2. P. 203-212.
48. Sciolli M. G., Storti G., D'Amico F., Rodríguez Guzmán R. et al. Oxidative Stress and New Pathogenetic Mechanisms in Endothelial Dysfunction: Potential Diagnostic Biomarkers and Therapeutic Targets // *J Clin Med.* 2020. Vol. 9. № 6. P. 1995.
49. Simplicio J. A., do Vale G. T., Gonzaga N. A., Leite L. N. et al.. Reactive oxygen species derived from NAD (P) H oxidase play a role on ethanol-induced hypertension and endothelial dysfunction in rat resistance arteries // *J Physiol Biochem.* 2017. Vol. 73. № 1. P. 5-16.
50. Simplicio J. A., Hipólito U. V., Vale G. T. et al. Acute Ethanol Intake Induces NAD (P) H Oxidase Activation and RhoA Translocation in Resistance Arteries // *Arq Bras Cardiol.* 2016. Vol. 107. № 5. P. 427-436.
51. Tousoulis D., Ntarladimas I., Antoniadis C., Vasiliadou C. et al. Acute effects of different alcoholic beverages on vascular endothelium, inflammatory markers and thrombolysis fibrinolysis system // *Clin Nutr.* 2008. Vol. 27. № 4. P. 594-600.
52. Vanhoutte P. M., Shimokawa H., Feletou M., Tang E. H. Endothelial dysfunction and vascular disease – a 30th anniversary update // *Acta Physiol (Oxf).* 2017. Vol. 219. № 1. P. 22-96.
53. Vanhoutte P. M., Feletou M., Taddei S. Endothelium-dependent contractions in hypertension // *Br J Pharmacol.* 2005. Vol. 144. № 4. P. 449-458.
54. Vanhoutte P. M., Zhao Y., Xu A., Leung S. W. Thirty Years of saying no: Sources, fate, actions, and misfortunes of the endothelium-derived vasodilator mediator // *Circ Res.* 2016. Vol. 119. № 2. P. 375-396.
55. Virdis A., Ghiadoni L., Taddei S. Human endothelial dysfunction: EDCFs // *Pflugers Arch.* 2010. Vol. 459. № 6. P. 1015-1023.

56. Vlachopoulos C., Tsekoura D., Tsiamis E., Panagiotakos D. et al. Effect of alcohol on endothelial function in healthy subjects // *Vasc Med.* 2003. Vol. 8. № 4. P. 263-265.
57. Xue, L., Xu F., Meng L., Wei S., Wang J et al. Acetylation-dependent regulation of mitochondrial ALDH2 activation by SIRT3 mediates acute ethanol-induced eNOS activation // *FEBS Lett.* 2012. Vol. 586. № 2. P. 137-142.
58. Yogi A., Callera G. E., Mecawi A. S., Batalhão M. E. et al. Acute ethanol intake induces superoxide anion generation and mitogen-activated protein kinase phosphorylation in rat aorta: a role for angiotensin type 1 receptor // *Toxicol Appl Pharmacol.* 201. Vol. 264. № 3. P. 470-478.
59. Yuui K., Kudo R., Kasuda S., Hatake K. Chronic ethanol consumption enhances inducible endothelium-dependent hyperpolarizing factor-mediated relaxation in the rat artery // *Eur J Pharmacol.* 2019. Vol. 865. P. 172759.
60. Zhang D. X., Borbouse L., Gebremedhin D., Mendoza S.A et al. H₂O₂-induced dilation in human coronary arterioles: role of protein kinase G merization and large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel activation // *Circulation research.* 2012. Vol. 110. № 3. P. 471-480.

Контактная информация и сведения об авторах

E-mail: Chernov@tyumsmu.ru.

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

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.

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.

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

Макарцева Людмила Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории 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.

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: IvanovI@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 предложение, 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 | 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 спецсимволы (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 однотомные издания:

Ковшиков В. А., Глухов В. П. Психолингвистика: 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. Breast cancer in adolescents and young women // Eur. J. Cancer. 2003. Vol. 39, № 18. P. 26-28.

Ссылка на статью в сборнике:

Движнянинова 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.voennopravo.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 29.09.2020.
Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 20,5. Гарнитура Calibri, Free Seet. Бумага гознак. Печать цифровая. Тираж 1000 экз.
Заказ № 498. 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 Батуринов 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