

ISSN 2304-9448

**№1** (39)

март 2019

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ВЕСТНИК СУРГУ**

**МЕДИЦИНА**



СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ • 2019

Научно-практический  
рецензируемый журнал



Учредитель и издатель:

бюджетное учреждение высшего образования  
Ханты-Мансийского автономного округа – Югры  
«Сургутский государственный университет».

Издаётся с мая 2008 г.

Выпускается 4 раза в год.

Адрес учредителя и издателя: 628412,  
Ханты-Мансийский автономный округ – Югра,  
г. Сургут, пр. Ленина, 1.

Журнал зарегистрирован в Западно-Сибирском  
управлении Федеральной службы по надзору за  
соблюдением законодательства в сфере массовых  
коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство ПИ № ФС 17-0690 от 16.05.2007 г.

Журнал перерегистрирован Федеральной службой  
по надзору в сфере связи, информационных  
технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС 77-61966 от 02.06.2015 г.

Главный редактор

Коваленко Л. В. – д. м. н., проф., зав. каф.  
патологии и общей патологии

Заместитель главного редактора

Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф.  
акушерства, гинекологии и перинатологии

Редакционная коллегия:

Белоцерковцева Л. Д. – д. м. н., проф., зав. каф.  
акушерства, гинекологии и перинатологии

Гирш Я. В. – д. м. н., проф. каф. детских болезней

Дарвин В. В. – д. м. н., проф., зав. каф.

хирургических болезней

Карпин В. А. – д. м. н., д. филос. н., проф. каф.  
внутренних болезней

Климова Н. В. – д. м. н., проф., зав. каф.

многопрофильной клинической подготовки

Мазайшвили К. В. – д. м. н., проф. каф.

хирургических болезней

Мещеряков В. В. – д. м. н., профессор, зав. каф.

детских болезней

Наумова Л. А. – д. м. н., проф. каф.

патологии и общей патологии

Поборский А. Н. – д. м. н., проф. каф. физиологии

Русак Ю. Э. – д. м. н., проф. каф.

многопрофильной клинической подготовки

Переводчик

Бенская М. О.

Выпускающий редактор

Аширова А. В.

Редакторы:

Манаева Л. И.

Адрес редакции:

628412, г. Сургут, ул. Энергетиков, 22.

Тел. 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Сайт: <http://www.surgu.ru>

Верстка:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, г. Сургут, ул. Маяковского, 14,

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Отпечатано:

ООО «Печатный мир г. Сургут»

628400, г. Сургут,

ул. Маяковского, 14,

Тел.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Дата выхода в свет 20.03.2019. Формат 60 × 84/8.

Усл. печ. л. 6,97. Уч. изд. л. 6,5. Тираж 1000 экз.

Заказ № 2192. Цена свободная.

Подписной индекс Объединенного каталога

«Пресса России» – 15133.

Журнал включен в Перечень рецензируемых

научных изданий, в которых должны быть

опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени

кандидата наук, на соискание ученой степени

доктора наук, с 28.12.2018 по следующим

группам специальностей: 14.01.00 – клиническая

медицина; 14.03.00 – медико-биологические

науки.

Журнал включен в базу данных РИНЦ

(лицензионный договор с Научной электронной

библиотекой № 572-09/2013).

При перепечатке ссылка

на «Вестник СурГУ. Медицина» обязательна.

© «Вестник СурГУ. Медицина»

© Коллектив авторов

## Редакционный совет:

Батрашов В. А. –

д. м. н., профессор кафедры грудной и сердечно-сосудистой хирургии, ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Голева О. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, БУ ВО «Омский государственный медицинский университет» (Омск);

Горбач Н. А. –

д. м. н., профессор кафедры управления в здравоохранении ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Гудымович В. Г. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой грудной и сердечно-сосудистой хирургии, ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);

Дворянский С. А. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (Киров);

Дергилев А. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики, ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);

Долгих В. Т. –

д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В. А. Неговского» Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минздрава РФ (Москва);

Досмагамбетова Р. С. –

д. м. н., профессор, ректор РГП НПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет» (Караганда, Казахстан);

Доровских Г. Н. –

д. м. н., заслуженный врач РФ, профессор кафедры лучевой диагностики ИПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Земляной В. П. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ (Санкт-Петербург);

Карачева Ю. В. –

д. м. н., доцент, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им. проф. В. И. Прохоренкова, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ (Красноярск);

Казачков Е. Л. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Челябинск);

Ковтун О. П. –

член-корр. Российской академии наук по специальности «Педиатрия», д. м. н., профессор кафедры поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ректор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург);

Кондратьева Ю. С. –

д. м. н., доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Барнаул);

Краснов В. В. –

д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижний Новгород);

### **Редакционный совет:**

- Линчак Р. М.** – д. м. н., доцент, зам. директора ФГБУ «Национальный медицинский центр профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва);
- Лукушкина Е. Ф.** – д. м. н., профессор кафедры факультетской и поликлинической педиатрии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава РФ (Нижний Новгород);
- Мизерницкий Ю. Л.** – д. м. н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, зав. отд. хронических воспалительных и аллергических болезней легких НИКИ педиатрии им. акад. Ю. Е. Вельтищева, ФГБОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Надеев А. П.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Новосибирск);
- Отарбаев Н. К.** – д. м. н., профессор, РГП НПХВ «Республиканский центр санитарной авиации» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Астана, Казахстан);
- Петровский Ф. И.** – д. м. н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии с курсом клинической иммунологии и аллергологии, БУ ВО ХМАО – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (Ханты-Мансийск);
- Прошина Л. Г.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой морфологии человека, ФГБОУ ВО «Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого» Минздрава РФ (Великий Новгород);
- Сидорчук Л. П.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой семейной медицины, ГВУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет» (Черновцы, Украина);
- Стойко Ю. М.** – д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, главный хирург ФБГУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва);
- Тараканов И. А.** – д. б. н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории общей патологии кардио-респираторной системы, ФГУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН» (Москва);
- Тулугтаев Е. Т.** – д. м. н., профессор, руководитель отдела педиатрии филиала корпоративного фонда «University Medical Center», Национальный научный центр материнства и детства (Астана, Казахстан);
- Федонюк Л. Я.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой медицинской биологии Тернопольского государственного медицинского университета им. И. Я. Горбачевского Минздрава Украины (Тернополь, Украина);
- Царькова С. А.** – д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и педиатрии ФПК и ПП, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Екатеринбург).

Peer-reviewed journal.



Founder and publisher:  
Surgut State University.

Published since May, 2008.  
4 issues per year.

**Publisher's address:** 628412, Russia, Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra, Surgut, Lenina, 1.

The journal is registered in the West-Siberian Federal Service for Supervision of Legislation in Mass Communications and Protection of cultural heritage.

**Certificate PI № FS 17-0690 dt. 16.05.2007.**

The journal is reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

**Certificate PI № FS 77-61966 dt. 02.06.2015.**

**Chief Editor:**

**Kovalenko L. V.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Pathophysiology and General Pathology Department

**Deputy Chief Editor:**

**Kasparova A. E.** – Doctor of Sciences (Medicine), Prof., Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department

**Editorial Board:**

**Belotserkovtseva L. D.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Department

**Girsh Ya. V.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Children's Diseases Department

**Darvin V. V.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Surgical Pathology Department

**Karpin V. A.** – Doctor of Sciences (Medicine), Doctor of Sciences (Philosophy), Professor, Internal Diseases Department

**Klimova N. V.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Multidisciplinary Clinical Education Department

**Mazayshvili K. V.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Surgical Pathology Department

**Meshcheryakov V. V.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Children's Diseases Department

**Naumova L. A.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, General Pathology and Pathophysiology Department

**Poborsky A. N.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Physiology Department

**Rusak Yu. E.** – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Multidisciplinary Clinical Education Department

**Translator:**

**Benskaya M. O.**

**Publishing Editor**

**Ashirova A. V.**

**Editor:**

**Manaeva L. I.**

**Editorial Board Address:**

Energetikov St., 22, Surgut, 628412.  
Tel.: 8 (3462) 76-30-50

E-mail: anzkasparova@yandex.ru

Site: <http://www.surgu.ru>

**Layout:**

LLC Pechatnymir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

E-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

**Printed by:**

LLC Pechatnymir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo, 14

Tel.: +7 (3462) 37-56-40, 37-55-40

e-mail: [surgut@pm-tipograf.ru](mailto:surgut@pm-tipograf.ru)

Release date: 20.03.2019. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 403.

Joint The Russian Press catalog index: 15133.

The journal is included in the List of Leading Peer-Reviewed Scientific Journals Published in the RF, which publishes main scientific results of doctor's and candidate's theses since 28.12.2018 on the following subject groups: 14.01.00 – Clinical Medicine; 14.03.00 – Life Science.

The journal is included in the base citation RISC (license agreement with Scientific Electronic Library No. 572-09/2013).

For reprints a reference to Vestnik SurGU. Medicina is obligatory.

© Vestnik SurGU. Medicina

© The authors

## Editorial Council:

**Batrashov V. A.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);*

**Goleva O. P.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Public Health, Omsk State Medical University, Russian Public Health Ministry (Omsk);*

**Gorbach N. A.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Healthcare Management, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);*

**Gudymovich V. G.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Chest and Cardiovascular Surgery, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);*

**Dvoryansky S. A.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical University, Russian Public Health Ministry (Kirov);*

**Dergilev A. P.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Radiology, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk);*

**Dolgikh V. T.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Leading Researcher, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology (Moscow);*

**Dosmagambetova R. S.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Rector, Karaganda State Medical University (Karaganda, Kazakhstan);*

**Dorovskikh G. N.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Honored Doctor of the Russian Federation, Professor, Department of Radiology, Institute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);*

**Zemlyanoy V. P.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of Surgical Diseases Department, I. I. Mechnikov North West State Medical University, Russian Public Health Ministry (St. Petersburg);*

**Karacheva Yu. V.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Dermatovenereology with Cosmetology Course and Postgraduate Education n.a. Prof. V. I. Prokhorenkov, Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (Krasnoyarsk);*

**Kazachkov E. L.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, South Urals State Medical University (Chelyabinsk);*

**Kovtun O. P.** –

*Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, First Vice Rector, Department of Polyclinic Pediatrics and Pediatrics, Continuous Education School, Urals State Medical University, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg);*

**Kondratyeva Yu. S.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University (Barnaul);*

**Krasnov V. V.** –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);*

### **Editorial board:**

- Linchak R. M. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Deputy Director, National Medical Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow);*
- Lukushkina E. F. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Nizhny Novgorod);*
- Mizernitsky Yu. L. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Physician, Department of Chronic Inflammation and Allergic Lung Diseases, Yu.E. Veltichev Pediatrics Research Clinical Institute; N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Public Health Ministry (Moscow);*
- Nadeev A. P. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pathologic Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk);*
- Otarbaev N. K. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Republic Air Ambulance Center, Ministry of Health and Social Development, Republic of Kazakhstan (Astana, Kazakhstan);*
- Petrovsky F. I. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Clinical Immunology Course, Khanty-Mansiysk State Medical Academy (Khanty-Mansiysk);*
- Proshina L. G. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Human Morphology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod);*
- Sidorchuk L. P. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Family Medicine, Bukovina State Medical University (Chernivtsi, Ukraine);*
- Stoiko Yu. M. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Head, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Extension Course Institute for Medical Practitioners, Surgeon-in-Chief, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow);*
- Tarakanov I. A. –** *Doctor of Sciences (Biology), Professor, Leading Researcher, General Cardiorespiratory System Pathology Laboratory, Institute of General Pathology and Pathophysiology (Moscow);*
- Tuleutaev E. V. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Pediatrics, University Medical Center Corporate Foundation Office, National Research Center for Maternity and Childhood (Astana, Kazakhstan);*
- Fedonyuk L. Ya. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Medical Biology Institute for Biology and Medicine, I.Ya. Gorbachevsky State Medical University, Ukrainian Public Health Ministry (Ternopol, Ukraine);*
- Tsarkova S. A. –** *Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Department of Polyclinic Pediatrics FPK and PP, Urals State Medical Academy, Russian Public Health Ministry (Yekaterinburg).*

## СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ..... 7

### КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### Обзор литературы

*И. П. Кушникова, В. Е. Граудина*  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ:  
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
И ДИАГНОСТИКА ..... 8

#### Оригинальные исследования

*А. Я. Ильканич, В. В. Дарвин, Ю. С. Воронин*  
ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ  
БОЛЬНЫХ С КИШЕЧНЫМИ СТОМАМИ ..... 14

*Ю. М. Стойко, М. Н. Замятин,  
М. В. Хруслов, И. В. Пономарева*  
ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ  
СИСТЕМЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО МОНИТОРИНГА  
МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО  
ОТНОШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИСКУССТВЕННЫМИ  
КЛАПАНАМИ СЕРДЦА ..... 21

*Л. Д. Белоцерковцева, А. Э. Каспарова, Л. В. Коваленко,  
И. И. Мордовина, Л. А. Наумова*  
ХРОМОСОМНАЯ ПАТОЛОГИЯ И РАННЯЯ  
ПРЕЭКЛАМПСИЯ В ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТИ  
С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ..... 26

#### Клинический случай

*Л. П. Смертина, Л. Н. Колбасин*  
ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРФАННЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО  
СЛУЧАЯ ГЛИКОГЕНОЗА II ТИПА С ПОЗДНИМ  
НАЧАЛОМ У ВЗРОСЛОГО ..... 34

### ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

#### Обзор литературы

*А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова,  
Н. С. Брынза, Н. Н. Княжева*  
НАВИГАЦИОННАЯ СИСТЕМА КАК КРИТЕРИЙ  
ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРОСТРАНСТВА МЕДИЦИНСКОЙ  
ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ  
МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ ..... 39

#### Оригинальные исследования

*А. Х. Хасанов, Р. А. Давлетшин, Ф. З. Асфандияров,  
Э. М. Колчина, Д. И. Мехдиев, А. М. Амирова*  
КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ  
КОМОРБИДНОЙ СОСУДИСТОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ  
У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ... 44

*А. М. Рюмин, О. Л. Соболевская, Н. Е. Волский*  
ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ  
ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ..... 51

## CONTENTS

EDITORIAL ..... 7

### CLINICAL MEDICINE

#### Reviews

*I. P. Kushnikova, V. E. Graudina*  
CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS  
WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE:  
CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES  
AND DIAGNOSTICS ..... 8

#### Original Research

*A. Ya. Ilkanich, V. V. Darvin, Yu. S. Voronin*  
SURGICAL REHABILITATION  
OF PATIENTS WITH INTESTINAL STOMATA ..... 14

*Yu. M. Stoiko, M. N. Zamyatin,  
M. V. Khruslov, I. V. Ponomareva*  
EVALUATION OF CLINICAL EFFICIENCY  
OF CENTRALIZED MONITORING SYSTEM  
OF INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO  
IN PATIENTS WITH ARTIFICIAL HEART VALVES ..... 21

*L. D. Belotserkovtseva, A. E. Kasparova, L. V. Kovalenko,  
I. I. Mordovina, L. A. Naumova*  
CHROMOSOME ABNORMALITY AND EARLY  
PREECLAMPSIA IN PREGNANCY OUTCOMES  
WITH WORSENING PLACENTAL INSUFFICIENCY ..... 26

#### Clinical Case

*L. P. Smertina, L. N. Kolbasin*  
ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT  
OF ORPHAN DISEASES. CLINICAL CASE  
OF LATE-ONSET GLYCOGENOSIS  
TYPE II IN AN ADULT ..... 34

### PREVENTIVE MEDICINE

#### Reviews

*A. A. Kurmangulov, Yu. S. Reshetnikova,  
N. S. Brynza, N. N. Knyazheva*  
NAVIGATION SYSTEM AS QUALITY ASSESSMENT  
CRITERION OF MEDICAL ORGANIZATION'S  
SPACE PROVIDING PRIMARY HEALTH CARE ..... 39

#### Original Research

*A. Kh. Khasanov, R. A. Davletshin, F. Z. Asfandiyarov,  
E. M. Kolchina, D. I. Mekhdiev, A. M. Amirova*  
CLINICAL AND INSTRUMENTAL INDICATORS  
OF VASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS  
WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS ..... 44

*A. M. Ryumin, O. L. Soboлевskaya, N. E. Volskii*  
GASTROINTESTINAL FORMS  
OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION ..... 51

## СОДЕРЖАНИЕ

*А. П. Божченко, В. И. Ригонен, А. Н. Чистикин*  
ЛАДОННАЯ ДЕРМАТОГЛИФИКА РУССКИХ И НЕНЦЕВ:  
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ, ВОЗМОЖНОСТИ  
УСТАНОВЛЕНИЯ РАСОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ .....57

*А. Н. Гвоздецкий, Н. Н. Петрова, И. М. Акулин*  
ВЛИЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА КАЧЕСТВО  
ЖИЗНИ ПРИ РЕМИССИИ РЕКУРРЕНТНОЙ  
ДЕПРЕССИИ .....61

### МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

#### Обзор литературы

*Е. А. Кривых, А. Е. Гуляев, Л. В. Коваленко*  
ПОТЕНЦИАЛ ГЕРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ  
ПОЛИФЕНОЛОВ ТИПИЧНЫХ СЕВЕРНЫХ ЯГОД .....65

#### Оригинальные исследования

*Л. В. Тарасова, В. Н. Диомидова, Ю. В. Цыганова*  
SECRETED FRIZZLED RELATED PROTEIN-4  
КАК ОДИН ИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ .....73

*Д. П. Телицын, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко,  
И. И. Мордовина, А. Э. Каспарова, Л. А. Наумова*  
ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ  
И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ  
НА РАЗВИТИЕ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ .....78

#### Экспериментальные исследования

*В. В. Корнякова, В. Т. Долгих, В. Д. Конвай*  
АКТИВАЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ  
ЭРИТРОЦИТОВ И УРОВЕНЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ  
У КРЫС ПРИ ФИЗИЧЕСКОМ УТОМЛЕНИИ .....85

*Л. Я. Федонюк, О. Ю. Лобода, В. О. Хавтур*  
МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ И СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ  
ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА  
К КЛЕТОЧНОМУ ОБЕЗВОЖИВАНИЮ .....90

ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА. ПРАВИЛА  
НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ  
И ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ АВТОРОВ .....97

## CONTENTS

*A. P. Bozhchenko, V. I. Rigonen, A. N. Chistikin*  
PALM DERMATOGLYPHICS OF THE RUSSIANS  
AND NENETS: A COMPARATIVE ANALYSIS,  
POSSIBILITIES FOR ESTABLISHING ETHNICITY .....57

*A. N. Gvozdetsky, N. N. Petrova, I. M. Akulin*  
COGNITIVE FUNCTIONS EFFECT ON QUALITY  
OF LIFE DURING REMISSION OF RECURRENT  
DEPRESSION .....61

### LIFE SCIENCES

#### Reviews

*E. A. Krivykh, A. E. Gulyaev, L. V. Kovalenko*  
THE POTENTIAL OF GEROPROTECTIVE ACTIVITY  
IN POLYPHENOLS TYPICAL OF NORTHERN BERRIES .....65

#### Original Research

*L. V. Tarasova, V. N. Diomidova, Yu. V. Tsyganova*  
SECRETED FRIZZLED-RELATED PROTEIN-4  
AS ONE OF THE INDICATORS OF DIFFERENTIAL  
DIAGNOSIS OF FATTY LIVER DISEASES .....73

*D. P. Telitsyn, L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko,  
I. I. Mordovina, A. E. Kasparova, L. A. Naumova*  
INFLUENCE OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION  
AND POLYMORPHISM OF THROMBOPHILIA GENES  
ON DEVELOPMENT OF EARLY AND LATE PREECLAMPSIA ...78

#### Experimental Research

*V. V. Kornyakova, V. T. Dolgikh, V. D. Conway*  
ACTIVATION OF FREE RADICAL OXIDATION  
OF ERYTHROCYTES AND THYROID HORMONES  
LEVEL IN RATS WITH PHYSICAL FATIGUE .....85

*L. Ya. Fedonyuk, O. Yu. Loboda, V. O. Khavtur*  
MICROSCOPIC AND SUBMICROSCOPIC CHANGES  
IN KIDNEYS DURING ORGANISM ADAPTATION  
TO CELLULAR DEHYDRATION .....90

VESTNIK SURGU. MEDICINA.  
MANUSCRIPT FORMAT GUIDELINES,  
REVIEW AND PUBLICATION PROCEDURE .....97

## ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ, ЧИТАТЕЛИ И АВТОРЫ СТАТЕЙ ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»

В очередной раз приветствую всех и представляю 39-й выпуск нашего журнала. В период реализации государственной программы «Развитие здравоохранения», в которой определен объем мероприятий в сфере охраны здоровья и указано на необходимость обеспечения системы здравоохранения высококвалифицированными и мотивированными кадрами, роль научно-практического медицинского журнала неопределима. Мы стараемся в полной мере соответствовать современным стратегиям развития медицинской науки и образования с целью выполнения поставленных государством задач.

В этом номере журнала в разделе «Клиническая медицина» опубликованы материалы, описывающие сердечно-сосудистую патологию с позиции доказательной медицины (Сургут), а также профилактику тромбоэмболических осложнений при использовании централизованного мониторинга международного нормализованного отношения у пациентов с искусственными клапанами сердца (Москва). Авторами из г. Сургута освещены преимущества метода видеостириванного доступа при проведении хирургического лечения больных с кишечными стомами, затронут вопрос социальной значимости диагностики и лечения орфанных заболеваний, опубликованы результаты выполненных за счет средств гранта научных исследований о механизмах развития ранней преэклампсии и плацентарных нарушений.

В разделе «Профилактическая медицина» в рамках программы «Бережливая поликлиника» приведено исследование эффективности средств визуализации и навигационных систем в качестве критериев новой модели организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь (Тюмень). В номере описаны разнообразные аспекты медицинской профилактики у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и коморбидной сосудистой патологией (Уфа). В условиях антибиотикорезистентности и распространенности вирусных инфекций весьма интересным представляется научный материал, посвященный гастроинтестинальным проявлениям цитомегаловирусной инфекции (Приволжск). Группой авторов (Санкт-Петербург, Петрозаводск, Тюмень) проведен сравнительный анализ ладонной дерматоглифики русских и ненцев для установления в судебно-медицинской практике расовой принадлежности. Авторами из Санкт-Петербурга представлен материал о влиянии когнитивных функций на качество жизни у пациентов с рекуррентной депрессией.

В разделе «Медико-биологические науки» опубликован обзор современной литературы о потенциале геропротекторной активности полифенолов



типичных северных ягод (Астана, Казахстан; Ханта-Мансийск; Сургут). Авторами из Чебоксар и Сургута предложено использование клинического показателя крови, который может быть эффективно применен в медицинской практике как новый индикатор при дифференциальной диагностике жировых болезней печени. Результаты экспериментальных исследований, размещенных на страницах нашего журнала, затрагивают вопросы активации свободно-радикального окисления эритроцитов и уровня тиреоидных гормонов у крыс при физическом утомлении (Москва, Омск), а также микроскопических и субмикроскопических изменений почек при адаптации организма к клеточному обезвоживанию (Тернополь, Украина).

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству как научных работников, так и практикующих врачей.

*Главный редактор журнала «Вестник СурГУ. Медицина», доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет», заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии*

Л. В. Коваленко

# СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ДИАГНОСТИКА

И. П. Кушникова, В. Е. Граудина

**Цель** – провести обзор современной литературы для определения распространенности и ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких, выявления условий и факторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в контексте механизмов формирования коморбидной заболеваемости. **Материалы и методы.** Проведен анализ литературных источников по базам данных eLIBRARY и Scopus за последние 10 лет, изучены материалы Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (GOLD 2018). Поиск проводился по ключевым словам: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидная патология. **Результаты.** В рекомендации по диагностике и лечению больных с хронической обструктивной болезнью легких необходимо включить методы диагностики сердечно-сосудистой системы, такие как эхокардиография, холтеровское мониторирование электрокардиограммы и суточное мониторирование артериального давления и др.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, нарушения сердечного ритма, хроническая сердечная недостаточность, обструктивная болезнь легких.

## ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее частых заболеваний в мире, распространенность которого варьируется в разных странах от 6 % до 26 % [1]. В Российской Федерации недавно проведено поперечное популяционное эпидемиологическое исследование по распространенности ХОБЛ в 12 регионах страны. Согласно данным этого исследования, ХОБЛ среди лиц с респираторными симптомами составила 21,8 %, а в общей популяции – 15,3 %. По причинам смертности ХОБЛ в настоящее время вышла на третье место и уступает только смертности от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. У большинства пациентов ХОБЛ ассоциируется с клинически

значимой сопутствующей хронической патологией, которая увеличивает заболеваемость и смертность от обструктивной болезни легких. Кроме того, коморбидные состояния создают экономическое бремя для системы здравоохранения, увеличивая экономические затраты на фармакотерапию и госпитализацию. В последнем пересмотре Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD 2017), вышедшем в 2018 г., уделяется большое внимание информированности лечащих врачей о возможных коморбидных состояниях при ХОБЛ и важности их ранней диагностики [1–3].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – самая частая и серьезная сопутствующая патология, кото-

## CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES AND DIAGNOSTICS

I. P. Kushnikova, V. E. Graudina

**The aim** of the study is to review modern literature for specifying prevalence and early diagnosis of cardiovascular pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease, as well as conditions and development factors of unfavorable cardiovascular events within the formation of comorbid disease. **Materials and methods.** The analysis of literature sources posted on the eLIBRARY.RU and Scopus for the last 10 years is conducted. The documents of the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD 2018) are studied. The used keywords are chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease, and **comorbidity**.

**Keywords:** arterial hypertension, coronary heart disease, cardiac rhythm disturbances, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease.

рая развивается у больных ХОБЛ и влияет на качество и продолжительность их жизни. Известно, что 50 % от общего количества смертельных случаев больных ХОБЛ обусловлены наличием ССЗ, и риск смерти, таким образом, оказывается выше в 2–3 раза, что подтверждается рядом крупных популяционных исследований [5–6]. По данным разных авторов, частота встречаемости ССЗ у больных ХОБЛ составляет 28–42 % и значительно увеличивается у больных в старших возрастных группах до 50,0–56,5 %. Так, в Британии одним из первых было опубликовано исследование, основанное на анализе 5 млн историй болезни, свидетельствующее о возрастных закономерностях проявления ССЗ и ХОБЛ. Было установлено, что риск инфаркта миокарда у молодых пациентов с ХОБЛ возрастает в 12 раз; в возрасте 35–45 лет развитие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при наличии ХОБЛ выше в 7,6 раза; в целом пациенты с ХОБЛ имеют диагноз ССЗ в 5 раз чаще [7].

Согласно исследованию J. Finkelstein et al. установлен статистически значимый высокий риск развития коронарной болезни сердца у больных ХОБЛ (отношение шансов 2,0 при 95 %, доверительный интервал от 1,5 до 2,5) и сердечной недостаточности (отношение шансов – 3,9 при 95 %, доверительный интервал от 2,8 до 5,5) [6]. Среди больных, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, более 50 % имеют ССЗ [8].

По данным Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества [9] среди пациентов с ХОБЛ артериальная гипертензия (АГ) диагностируется в 62,2 % случаев, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – в 27 %, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – в 23,6 % случаев.

Такое частое сочетание ХОБЛ и ССЗ обусловлено рядом общих факторов риска: курение, гиподинамия, избыточная масса тела, обструктивное апноэ-гипопноэ сна, генетическая предрасположенность [6, 9]. Дополнительный вклад в развитие сердечно-сосудистой патологии при ХОБЛ вносит медикаментозная терапия: прием глюкокортикостероидов и бета-2-агонистов.

Еще одним сильным предиктором сердечно-сосудистой летальности является прогрессирующее снижение функции легких. The Lung Health Study продемонстрировало увеличение общей смертности на 14 %, сердечно-сосудистой – на 28 %, а риск развития ИБС на 20 % при уменьшении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) на 10 % [2]. В среднем у больных ХОБЛ смертность от ССЗ варьировалась от 25 до 48,8 % [2, 6, 8].

В основе ХОБЛ лежит хроническое системное воспаление с привлечением нейтрофилов, макрофагов, иммунокомпетентных клеток, выделяющих большое количество цитокинов, хемокинов, белков острой фазы воспаления. У больных ХОБЛ значительно увеличены провоспалительные интерлейкины (1, 2, 6, 8, 9, 12, 18), фактор некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивный белок. Хронический воспалительный процесс у больных ХОБЛ выходит за рамки местного и приобретает характер системного, что проявляется воспалительной реактивностью эндотелиоцитов и микроциркуляторными расстройствами в других органах и тканях, сопровождающимися нарушением метаболических процессов и в последующем полиорганной недостаточностью [10–11].

Считается, что в основе развития кардиоваскулярной патологии у больных ХОБЛ лежит тесная ана-

томическая и функциональная связь сердца и легких, наличие общих факторов риска, а также эндотелиальная дисфункция и окислительный стресс, приводящие к повышению сосудистого тонуса, вазоконстрикции, пролиферации гладкомышечных клеток. Все это способствует увеличению жесткости артерий и еще больше усугубляет сосудистые нарушения. При этом избыточная ригидность сосудов значительно влияет на гемодинамику, увеличивая постнагрузку на миокард и ухудшая коронарную перфузию [12, 13].

Таким образом, сосуществование ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии формирует синдром взаимногоотягощения, что значительно снижает качество жизни пациента уже на ранних стадиях болезни, изменяет клиническую картину заболеваний и создает трудности диагностики и лечения коморбидных состояний, а также увеличивает риск неблагоприятных исходов. Изучение основных механизмов развития коморбидной патологии и особенностей ее клинического течения, своевременная диагностика и рациональная фармакотерапия позволят значительно улучшить прогноз у таких пациентов.

**Цель** – провести обзор современной литературы для определения распространенности и ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ, выявления условий и факторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в контексте механизмов формирования коморбидной заболеваемости.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных источников по базам данных eLIBRARY и Scopus за последние 10 лет, изучены материалы Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких, изданных в 2018 г. Поиск проводился по ключевым словам: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидная патология.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Артериальная гипертензия и ХОБЛ

Сочетание АГ и ХОБЛ представляет одно из самых частых коморбидных состояний и выявляется у больных ХОБЛ с частотой от 6,8 до 76,3 %, составляя в среднем 34,3 %, как правило, с увеличением распространенности данной патологии у пациентов более старшей возрастной группы. ХОБЛ выявляется у каждого четвертого пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [14]. В одном из последних эпидемиологических исследований ХОБЛ была диагностирована у 22,9 % лиц, страдающих АГ, и у 14,3 % лиц без нее [15].

Взаимосвязь АГ и ХОБЛ в настоящее время объясняют двумя механизмами развития гипертензии. Первый механизм – возникновение АГ на фоне уже существующей ХОБЛ через 4–11 лет (ее называют «пульмогенная АГ» – термин, который был предложен в 1966 г. Н. М. Мухорлямовым). К основным характеристикам данного типа АГ относят повышение артериального давления (АД) в момент обострения ХОБЛ, снижение или нормализацию АД по мере разрешения бронхообструктивного синдрома даже на фоне длительного применения симпатомиметиков и глюкокортикостероидов.

Второй вариант развития гипертензии объясняет существование у больных АГ как самостоятельного заболевания. Обычно она выявляется в более молодом возрасте до появления симптомов ХОБЛ.

По мнению большинства исследователей, основным механизмом системной и легочной АГ на фоне ХОБЛ является хроническая артериальная гипоксемия, приводящая к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатоадреналовой систем. Гипоксия является одной из причин активизации процессов свободнорадикального и перекисного окисления с формированием оксидативного стресса, который приобретает системный характер и приводит к повреждению сосудистой стенки и формированию эндотелиальной дисфункции, развитию реологических и агрегационных нарушений.

Во многих исследованиях доказана роль эндотелиальной дисфункции в механизме развития АГ на фоне ХОБЛ. При этом подтверждена прямая зависимость между степенью повышения артериального давления, ухудшением бронхиальной проходимости и выраженностью системного воспаления и эндотелиальной дисфункции [16]. У больных ХОБЛ в сочетании с АГ отмечаются нарушение эластических свойств артерий, повышение ригидности артериальной стенки. У пациентов с ХОБЛ и АГ как с нормальной, так и с повышенной ригидностью артерий отмечается тенденция к повышению параметров суточного мониторинга АД (циркадные ритмы, средние значения АД, индексы нагрузки) [14, 17].

По данным ряда авторов, выделены клинико-функциональные особенности АГ у больных ХОБЛ. В первую очередь, это нарушение суточного профиля АД с превалированием типов non-dipper и night-picker и, соответственно, с недостаточной степенью ночного снижения АД. Также у таких пациентов отмечена значительная вариабельность систолического и диастолического АД в течение суток и значительное повышение среднего диастолического АД [14, 16]. У пациентов с коморбидной патологией отмечено более частое поражение органов-мишеней – сердца и почек. В ряде исследований получены данные о более выраженных нарушениях диастолической функции левого и правого желудочков, преобладание патологических типов геометрии (концентрическая гипертрофия). Поражение почек проявляется у пациентов с АГ и ХОБЛ в более раннем значимом снижении скорости клубочковой фильтрации и высокой частоте и степени альбуминурии [14, 16, 17].

Эти особенности АГ у больных ХОБЛ должны учитываться при назначении гипотензивной терапии, а именно – усиление гипотензивной терапии в вечерние и ночные часы. Необходимо обучать пациентов с ХОБЛ длительностью более 4 лет самоконтролю АД в домашних условиях, проводить самоконтроль с целью выявления АГ на ранней стадии.

#### **Ишемическая болезнь сердца и ХОБЛ**

Распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) у больных ХОБЛ колеблется по данным разных авторов от 12 % до 60 %. Такие различия связаны с использованием разных методов диагностики ИБС в исследованиях и различием больных по возрасту. Частота выявления ИБС значительно повышается с возрастом, зависит от тяжести ХОБЛ, достигая 60 % при ее тяжелом течении.

Патогенез развития ИБС у больных ХОБЛ связан с вовлечением сразу нескольких механизмов – хронического системного воспаления, гипоксии и оксидативного стресса, которые способствуют прогрессированию атеросклероза. Так, повышение в крови

маркеров системного воспаления (интерлейкинов 6,8, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивного белка) ассоциируется с развитием ИБС. Провоспалительные цитокины запускают целый каскад реакций, способствующих усилению формирования атеросклеротической бляшки, развитию в ней воспаления, дестабилизации, повышению агрегации тромбоцитов, тромбообразованию и, как следствие, развитию острого коронарного синдрома [4, 18].

Более того, целый ряд авторов в своих исследованиях показали, что у больных ХОБЛ нарушается как эндотелийзависимая, так и эндотелийнезависимая вазодилатация в сравнении со здоровыми лицами с формированием повышенной жесткости стенки артерий. Данный фактор играет значимую роль, особенно в период обострения ХОБЛ, способствует разрыву атеросклеротической бляшки и развитию инфаркта миокарда. При этом в исследованиях ECLIPSE и индексе BODE отмечено, что наличие ИБС у пациентов с ХОБЛ ассоциировано с повышенной смертностью пациентов [19]. На фоне обострения ХОБЛ отмечается повышение концентрации маркеров дисфункции миокарда, таких как тропонин и натрийуретический пептид. Данный факт является предиктором смерти в течение 30 дней после обострения ХОБЛ [20]. В этой связи необходимо указать на Фрамингемское и Готенбургское исследования, выполненные на большой выборке пациентов на протяжении длительного времени [20]. По их результатам было установлено, что снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1) на 10 % увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности на 28 %, а нефатальных коронарных событий – на 20 %.

По данным исследований, самым частым клиническим вариантом течения ИБС у больных ХОБЛ является безболевая форма (47–58 %). Это приводит к гиподиагностике ИБС, манифестации ИБС с развитием острого инфаркта миокарда. Зачастую появление кардиалгий не всегда может быть расценено врачами как проявление ишемии миокарда, особенно при наличии симптомов легочного сердца. Диагностика ИБС у пациентов с ХОБЛ затруднена в связи со стертой клинической симптоматикой, часто безболевым течением заболевания, невозможностью проводить нагрузочные тесты из-за наличия выраженной одышки [18, 21]. При прогрессировании степени тяжести ХОБЛ частота эпизодов безболевого ишемии миокарда возрастает [21].

У пациентов с частыми обострениями ХОБЛ отмечено более тяжелое поражение коронарного русла (высокая частота и протяженность стенозов). Согласно исследованиям, острый коронарный синдром у пациентов с ХОБЛ имеет ряд особенностей: высокая частота атипичных форм (в основном за счет астматического варианта), увеличение относительного риска пароксизмальной фибрилляции предсердий [4, 22]. Также у коморбидных пациентов с инфарктом миокарда в 2 раза чаще возникает ранняя постинфарктная стенокардия, а рецидив инфаркта миокарда развивается в 4 раза чаще. В исследованиях была показана более высокая внутрибольничная летальность у больных, перенесших острый инфаркт миокарда на фоне ХОБЛ. Таким образом, ХОБЛ следует рассматривать как предиктор смертности от инфаркта миокарда, причем наиболее вероятный период развития фатальных сердечно-сосудистых событий при обострении

ХОБЛ – это первые 5 дней [18, 23], поэтому в этот период необходимо более тщательное наблюдение за пациентами такой группы.

Улучшение диагностики ИБС у больных ХОБЛ с целью раннего проведения профилактических и лечебных мероприятий будет способствовать снижению риска фатальных состояний.

#### Нарушения ритма сердца и ХОБЛ

Согласно ряду эпидемиологических исследований, у больных ХОБЛ имеет место высокая частота аритмий. Отмечено, что возникновение аритмий находится в прямой зависимости от степени тяжести вентиляционных нарушений. Развитие нарушений ритма обусловлено целым рядом патогенетических факторов: это наличие сопутствующей ИБС, АГ, увеличение уровня катехоламинов, дисэлектролитные нарушения, респираторный алкалоз и дисфункция проводящей системы сердца [18]. Возникновение аритмий провоцируют также некоторые лекарственные препараты, используемые в лечении ХОБЛ. Так, короткодействующие  $\beta$ 2-адреномиметики обладают проаритмогенным эффектом за счет удлинения времени проведения импульса через атриовентрикулярный узел, удлинения интервала Q-T, а также способны вызывать гипокалиемию и снижение концентрации хлора в крови. Еще одним нежелательным эффектом приема препаратов этой группы является развитие синусовой тахикардии, что ведет к развитию сердечной недостаточности [18, 24].

Применение метилксантинов также способствует развитию нарушений ритма даже при содержании этих препаратов в крови в терапевтических концентрациях. Усиливать проаритмогенный эффект метилксантинов может прием макролидов, антигистаминных лекарственных средств.

Показано, что частота развития разных форм аритмий значительно варьируется и зависит от тяжести течения ХОБЛ, наличия симптомов легочного сердца, сопутствующей ИБС. Так, у пациентов с тяжелыми формами ХОБЛ чаще наблюдается наджелудочковые нарушения ритма, такие как синусовая тахикардия, предсердная экстрасистолия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ частота наджелудочковых нарушений ритма аритмии составляет около 70 %. Установлено, что у больных с ХОБЛ фибрилляция предсердий зависит от нарушения вентиляционной функции легких и встречается чаще, чем в популяции. Также установлено, что у больных с ХОБЛ фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще при  $ОФВ_1 < 60\%$  [18].

При развитии хронического легочного сердца в структуре нарушений ритма преобладают желудочковые аритмии. В 68–83 % случаев это желудочковые аритмии высоких градаций, которые могут быть причиной внезапной смерти у больных ХОБЛ [2, 3, 18]. Развитие выраженной гипоксемии на фоне обострения ХОБЛ сопровождается увеличением частоты аритмий до 83 % [18]. Внезапная смерть больных ХОБЛ отмечается относительно часто в период обострения заболевания и составляет 14 %. Логистический регрессионный анализ позволил выявить 4 независимых фактора риска внезапной смерти у больных ХОБЛ: возраст, альвеолярно-артериальный градиент выше 41 мм рт. ст., желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий.

Проведение холтеровского мониторирования электрокардиографии (ЭКГ) показано всем пациентом с ХОБЛ в период обострения, особенно при наличии сопутствующей кардиоваскулярной патологии и симптомов хронического легочного сердца. Своевременное выявление жизнеугрожающих аритмий позволит снизить риск внезапной смерти у этих больных.

#### Хроническая сердечная недостаточность и ХОБЛ

Распространенность ХСН, по данным различных исследований, в популяции составляет 1,8–2,0 % и значительно увеличивается у лиц старше 65 лет, достигая 6–10 %.

По данным Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), в Российской Федерации ХОБЛ является причиной развития ХСН в 13 % случаев [25]. Частота развития ХСН у больных ХОБЛ, по данным разных источников, составляет в среднем 36,2 %, а у больных в старшей возрастной группе достигает 62 % [26, 27].

Определенные трудности представляет диагностика сердечной недостаточности у больных ХОБЛ, т. к. она в значительной степени маскируется проявлениями острой и хронической дыхательной недостаточности. На формирование ХСН влияют выраженность бронхообструкции, гипоксемия и табакокурение. Так, длительная гипоксемия приводит к повышению потребности миокарда в кислороде, развитию миокардиодистрофии и со временем к снижению сократительной функции левого желудочка. Табакокурение ассоциируется на фоне ХОБЛ с 50 %-м риском развития ХСН [27]. Тахикардия, согласно целому ряду исследований, способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений. Доказано, что повышение частоты сердечных сокращений на 1 удар в минуту ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу ХСН через 2 года на 3 %, а при увеличении частоты сердечных сокращений на 5 ударов выше нормы – на 16 % (исследование SHIFT).

У пациентов с ХОБЛ встречается как гиподиагностика, так и гипердиагностика ХСН. Клинические симптомы (одышка, кашель) похожи при обоих состояниях и имеют низкую специфичность, к тому же наличие у больных ХОБЛ выраженной эмфиземы затрудняет выявление ряда патогномичных признаков (влажные хрипы в легких, расширение границ сердца). Наличие одышки, являющейся ранним и характерным симптомом ХОБЛ, создает сложности в проведении нагрузочных тестов и уточнения функционального класса ХСН.

Основными методами диагностики ХСН являются определение лабораторных маркеров (концентрация натрийдиуретического пептида – BNP и его N-концевого предшественника – NT-proBNP) и проведение визуализирующих исследований (эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной томографии).

Определение в плазме крови уровня натрийуретических пептидов носит отрицательный прогностический характер и может использоваться у больных ХСН в качестве начального диагностического теста. Для верификации диагноза ХСН у пациентов должны быть использованы разные пороговые значения. Так, у пациента с известной ХОБЛ и прогрессирующей одышкой уровень BNP более 500 пг/мл свидетельствует о наличии у него левожелудочковой недостаточно-

сти вне зависимости от того, была ли она диагностирована ранее. Указанный уровень BNP только констатирует факт наличия сердечной недостаточности и не позволяет дифференцировать респираторный или кардиальный генез одышки как причину клинического ухудшения состояния больного [25]. Уровень BNP 100–500 пг/мл может свидетельствовать о правожелудочковой недостаточности, умеренной левожелудочковой недостаточности или их сочетании [27, 28]. Соответственно, уровень NT-proBNP более 450 пг/мл (для пациентов моложе 50 лет) и 900 пг/мл (для пациентов 50 лет и старше) свидетельствует о наличии декомпенсированной ХСН у пациентов с ХОБЛ и нарастанием одышки [24, 25].

Повышение уровня BNP и NT-proBNP у больных ХОБЛ также может быть следствием легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточностью при хроническом легочном сердце [29, 30]. Согласно рекомендациям BNP Consensus Panel 2004 для хронического легочного сердца характерен уровень BNP 100–500 пг/мл. В стабильном периоде у больных ХОБЛ уровень BNP выше, чем у здоровых людей, но в среднем не превышает 50 пг/мл [29].

ЭхоКГ позволяет оценить размер камер сердца, состояние клапанного аппарата, систолическую и диастолическую функции желудочков и является методом выбора при подозрении на ХСН. По разным данным, сниженную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка имеют 10–46 % больных с ХСН. Возникают сложности при постановке диагноза сердечной недостаточности с сохраненной ФВ левого желудочка. В этом случае в пользу данного диагноза свидетельствует изменение массы миокарда левого желудочка или расширение левого предсердия и нарушение диастолического наполнения, выявленные при доплероэхокардиогра-

фии. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ при ЭхоКГ визуализация может быть неудовлетворительной у 35 %, в этом случае для диагностики ХСН предпочтительнее использование магнитно-резонансной томографии [25, 28].

Таким образом, стандартом диагностики ХСН является ЭхоКГ, особенно в случаях со сниженной ФВ левого желудочка. Повышение уровня BNP в плазме крови свыше 100 пг/мл у больных ХОБЛ может быть свидетельством наличия у пациента ХСН.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких часто ассоциируется с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Достаточно изучены клинические и патогенетические особенности коморбидной кардиоваскулярной патологии у больных ХОБЛ, а также определены предикторы неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Но в реальной клинической практике отсутствуют стандарты диагностики коморбидных состояний, лечащие врачи не всегда нацелены на поиск сопутствующей патологии, что влечет за собой позднее выявление сердечно-сосудистой патологии и, следовательно, увеличивает частоту осложнений и смертность. Предикторами развития неблагоприятных событий являются тяжелые обструктивные нарушения дыхания, частые обострения ХОБЛ, наличие дисфункции желудочков и хронического легочного сердца. Возможно, в рекомендации по диагностике и лечению больных ХОБЛ, особенно при обострении и тяжелом течении, необходимо включить методы диагностики сердечно-сосудистой системы, такие как ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ и суточное мониторирование АД, что позволит своевременно выявить патологические состояния.

### ЛИТЕРАТУРА

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease // GOLD 2018. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. URL: <http://goldcopd.org/> (дата обращения: 21.10.2018).
- Будневский А. В., Малыш Е. Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2016. Т. 15. № 3. С. 69–73.
- Остроумова О. Д., Кочетков А. И. Хроническая обструктивная болезнь легких и коморбидные сердечно-сосудистые заболевания: взгляд с позиций рекомендаций // Consilium Medicum. 2018. № 1. С. 54–61.
- Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания // Терапевт. архив. 2013. № 8. С. 43–48.
- Sin D. D., Man S. F. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor For Cardiovascular Morbidity and Mortality // Proc Am Thorac Soc. 2005. Vol. 2 (1). P. 8–11.
- Finkelstein J., Cha E., Scharf S. M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Morbidity // Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009. Vol. 4. P. 337–349.
- Feary J., Barnes N. Abstract, ERS, 19 Annual Congress. Sept.13. 2009. P. 962.
- Cui H., Miao D.-M., Wei Z.-M. et al. Prevalence of Cardiovascular Disease in Subjects Hospitalized Due to Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Beijing from 2000 to 2010 // J Geriatr Cardiol. 2012. Vol. 9 (1). P. 5–10.
- Чазова И. Е., Чучалин А. Г., Зыков К. А. Диагностика и лечение пациентов с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких: рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Российского респираторного общества // Системные гипертензии. 2013. № 1. С. 5–34.
- Верткин А. Л., Скотников А. С., Тихоновская Е. Ю., Оралбекова Ж. М., Губжокова О. М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких: роль хронического системного воспаления // Рос. мед. журн. 2014. № 11. С. 811–816.
- Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J. B. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study // Respir Res. 2010. № 11. P. 63–67.
- Танченко О. А., Нарышкина С. В. Клинико-функциональные особенности артериальной ригидности при сочетанной кардиопульмональной пато-

- логии // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2018. № 67. С. 83–92.
13. Мамаева М. Г., Демко И. В., Салмина А. Б., Собко Е. А., Малиновская Н. А., Крапошина А. Ю., Гордеева Н. В., Соловьева И. А. Клинико-патогенетические особенности формирования эндотелиальной дисфункции и артериальной ригидности у больных хронической обструктивной болезнью легких // Клинич. медицина. 2016. Т. 94. № 2. С. 113–120.
  14. Задионченко В. С., Ли В. В., Адашева Т. В. Артериальная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких: 20-летний опыт изучения // Мед. совет. 2012. № 10. С. 10–17.
  15. Kim S. H., Park J. H., Lee J. K. et al. Chronic obstructive pulmonary disease is independently associated with hypertension in men: A survey design analysis using nationwide survey data // *Medicine*. 2017. Vol. 96 (19). P. 6826. DOI: 10.1097/MD.0000000000006826.
  16. Овчаренко С. И., Нерсесян З. Н., Морозова Т. Е. Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с артериальной гипертензией: оценка системного воспаления и эндотелиальной дисфункции // Пульмонология. 2015. Т. 25. № 5. С. 561–565.
  17. Farsang C., Kiss I., Tykarski A., Narkiewicz K. Treatment of Hypertension in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Update on Hypertension Management in COPD // *Scientific Newsletter*. 2016. Vol. 17. № 62. URL: <http://www.eshonline.org/> (дата обращения: 21.10.2018).
  18. Куценко М. А., Чучалин А. Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС // *Рос. мед. журн.* 2014. № 5. С. 389–392.
  19. Miller J., Edwards L. D., Agustí A et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, Systemic Inflammation and Outcomes in the ECLIPSE Cohort // *Respir Med*. 2013. Vol. 107 (9). P. 1376–1384. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.001.
  20. Chang C. L., Robinson S. C., Mills G. D. et al. Biochemical Markers of Cardiac Dysfunction Predict Mortality in Acute Exacerbations of COPD // *Thorax*. 2011. № 66 (9). P. 764–768. DOI: 10.1136/thx.2010.155333.
  21. Павленко В. И., Нарышкина С. В. Особенности проявления без болевой ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Кардиология*. 2012. № 2. С. 36–40.
  22. Зафирова В. К., Намитоков А. М., Космачева Е. Д., Шульженко Л. В., Романова А. А., Рамазанов Д. М., Першуков И. В. Изменение клинической картины острого коронарного синдрома при хронической обструктивной болезни легких // *Кардиология*. 2016. Т. 56. № 5. С. 30–36.
  23. Donaldson G. C., Hurst J. R., Smith C. J. et al. Increased Risk of Myocardial Infarction and Stroke Following Exacerbation of COPD // *Chest*. 2010. Vol. 137. P. 1091–1097.
  24. Леонова Е. И., Шехян Г. Г., Задионченко В. С., Богатырова К. М. Фибрилляция предсердий у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Рационал. фармакотерапия в кардиологии*. 2014. № 10 (3). С. 328–333.
  25. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности // *Рос. кардиол. журн.* 2017. № 1 (141). С. 7–81.
  26. Hawkins N. M., Petrie M. C., Jhund P. S., Chalmers G. W., Dunn F. G., McMurray J. J. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology // *Eur J Heart Fail*. 2009. Vol. 11 (2). P. 130–139.
  27. De Miguel Díez J., Chancafe Morgan J., Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review // *Int J Chron Obstruct Pulm Dis*. 2013. Vol. 8. P. 305–312.
  28. Кароли Н. А., Бородкин А. В., Ребров А. П. Хроническая сердечная недостаточность различного генеза // *Пульмонология*. 2016. № 26 (1). С. 38–45.
  29. Wang Q. P., Cao X. Z., Wang X. D. et al. Utility of NT-proBNP for identifying LV failure in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis // *PLoS One*. 2013. № 8 (1). P. 525–553.
  30. Кароли Н. А., Бородкин А. В., Ребров А. П. Диагностика хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Клинич. медицина*. 2015. № 5. С. 50–56.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кушникова Ирина Павловна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: ira222052@mail.ru.

**Граудина Виктория Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: kudryashova-viktoriy@mail.ru.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Irina P. Kushnikova** – PhD (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: ira222052@mail.ru.

**Viktoriya E. Gaudina** – PhD (Medicine), Associate Professor, Therapy Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: kudryashova-viktoriy@mail.ru.

# ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ С КИШЕЧНЫМИ СТОМАМИ

А. Я. Ильканич, В. В. Дарвин, Ю. С. Воронин

**Цель** – оценка эффективности и улучшение результатов лечения больных с кишечными стомами. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ хирургической реабилитации 107 пациентов, которым в период 2012–2017 гг. выполнено восстановление непрерывности кишечника с ликвидацией стомы. **Результаты.** При проведении восстановительного вмешательства лучшие результаты хирургического лечения показал видеоассистированный доступ. Установлено, что при использовании видеоассистированного доступа перистальтика кишечника восстанавливается к первым (1–1) суткам, доля осложнений не превышает 2,8 %, до 10,5 суток сокращается период нахождения в стационаре.

**Ключевые слова:** реабилитация, стома, восстановление непрерывности, ускоренное восстановление, видеоассистированный доступ.

## ВВЕДЕНИЕ

В связи с неуклонным ростом заболеваний кишечника увеличивается число операций, одним из этапов которых становится выведение участка кишки на переднюю брюшную стенку. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2001 г. опубликовала данные о том, что число стомированных пациентов на 100 000 населения составляет 100–150 человек [1]. Государственный научный центр колопроктологии Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГНЦК МЗ РФ) приводит сведения о 180 тысячах стомированных пациентов [2]. В крупных городах нашей страны создаются реестры стомированных больных – в Москве и Московской области в него уже включены не менее 12 тысяч человек, в Санкт-Петербурге и Ленинградской области – около 5 тысяч [3]. В докладе European Ostomy Association (EOA) указано, что в странах Европейского Союза (ЕС) и Великобритании насчитывается около 700 тысяч стомированных пациентов (0,14 % численности населения этих стран) [4]. По данным United Ostomy Association of America (UOAA) на 2017 г. в Соединенных Штатах Америки числится от 725 тысяч до 1 млн пациентов со стомой. Ежегодно в США проводится около 100 тысяч операций, завершающихся наложением искусственного кишечного свища [5].

Общемировая статистика причин выполнения стомирующих операций указывает на то, что от 43 до 76 % таких операций выполняют по поводу злокачественных новообразований кишечника и анального канала. Помимо этого, выведением стомы завершаются операции при дивертикулярной болезни и ее осложнениях – в 12–27 % наблюдений, при острой кишечной непроходимости неопухолевой этиологии – в 6–18 % случаев, при осложненном течении воспалительных заболеваний кишечника – почти у 10 % оперированных [6]. В развивающихся странах остается высокой доля травматических повреждений кишечника различной этиологии, достигая 55,2 % среди всех наблюдений выведения искусственного кишечного свища [7].

В настоящее время для выполнения восстановительной операции используются лапаротомный (в том числе локальный) доступ и видеоассистированные методы. Восстановление непрерывности пищеварительного тракта путем чревосечения применяется в течение пятидесяти лет в Российской Федерации и за рубежом [8–11]. По данным литературы, число осложнений при операциях, выполняемых лапаротомным доступом, составляет от 4 до 43 %. Летальность, по различным данным, варьируется в пределах

## SURGICAL REHABILITATION OF PATIENTS WITH INTESTINAL STOMATA

A. Ya. Ilkanich, V. V. Darvin, Yu. S. Voronin

**The aim** of the study is to evaluate the effectiveness and improve the results of treatment of patients with intestinal stomata. **Materials and methods.** A retrospective analysis of surgical rehabilitation of 107 patients is carried out. These patients had a restoration of intestinal continuity with ostomy takedown in 2012–2017. **Results.** The best results of surgical treatment are achieved by video access during the reversal procedure. It is established that using video-assisted access the intestinal peristalsis is restored during 1st (1-1) day, the rate of complications does not exceed 2.8 %, and the inpatient period is reduced to 10,5 days.

**Keywords:** rehabilitation, stoma, restoration of continuity, enhanced recovery, video-assisted.

4–10 %. Первые результаты применения видеоассистированного метода восстановления непрерывности пищеварительного тракта были опубликованы в 1993 г. [12–13]. Множество работ отечественных и зарубежных специалистов, а также мультицентровые исследования свидетельствуют о том, что видеоассистированные операции имеют ряд преимуществ в сравнении с традиционной методикой – меньшее число осложнений (5,0–15,7 %), низкая летальность (0,7–3 %), короткий период восстановления (6,1–6,7 дней) [14–16].

Неудовлетворенность результатами лечения и поиск путей улучшения результатов хирургической реабилитации пациентов с кишечными стомами остаются по-прежнему актуальными задачами научных исследований.

**Цель** – оценка эффективности и улучшение результатов лечения больных с кишечными стомами.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов хирургической реабилитации 107 стомированных пациентов, поступивших в Сургутскую окружную клиническую больницу за период 2012–2017 гг. В анализируемой группе 51 (47,7 %) мужчина и 56 (52,3 %) женщин. Средний возраст составил  $54,9 \pm 12,1$  лет. Длительность ношения стомы в среднем была равна  $54,3 \pm 111,9$  неделям.

Причинами наложения стомы были: проведение хирургического лечения по поводу злокачественных новообразований толстой кишки – 69 (64,5 %); осложнения дивертикулярной болезни – 7 (6,5 %); ятрогенные травмы толстой кишки при проведении операций и эндоскопической полипэктомии – 11 (10,3%); травмы толстой кишки – 7 (6,5 %); осложнения заболеваний поджелудочной железы и желчного пузыря – 3 (2,8 %); несостоятельность толстокишечного анастомоза – 4 (3,7 %); осложнения воспалительных заболеваний кишечника – 2 (1,9 %); заворот долихосигмы – 2 (1,9 %); разрыв промежности при родоразрешении – 2 (1,9 %) больным.

Оперативные вмешательства были завершены: выведением концевой стомы – 65 (60,7 %); петлевой – 40 (37,0 %); пристеночной – 2 (1,9 %) больным.

80 (74,8 %) больным восстановительное хирургическое вмешательство проведено по поводу толстокишечного свища, 27 (25,2 %) – по поводу тонкокишечной стомы.

Предоперационное обследование выполнялось в амбулаторных условиях и включало подробный сбор жалоб и анамнеза пациента, физикальный осмотр, клинические и биохимические анализы крови. Для оценки состояния кишечника перед восстановительным вмешательством проводилось эндоскопическое обследование. Видеоэндоскопия – ректороманоскопия и колоноскопия – выполнена 12 (11,2 %) и 95 (88,8 %) пациентам соответственно [19].

Определение длины дистальной культи кишки, выявление признаков рецидива или прогрессирования злокачественных новообразований, оценка спаечного процесса в брюшной полости проведены при помощи лучевых методов исследования: ирригоскопия – 65 (60,7 %); проктография – 43 (40,2 %); ультразвуковое исследование (УЗИ) – 77 (71,9 %); компьютерная томография органов брюшной полости (КТ) – 69 (64,5 %); магнитно-резонансная томография (МРТ) – 39 (36,4 %) больным. Прочие обследования назначались по пока-

заниям. Пациентам онкологического профиля дополнительные исследования проводились в соответствии с регламентом [17–18]. Оценка функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки выполнена перед операцией и спустя 4–12–24 недели после операции 76 (71 %) больным аппаратом «Sphinctometer S4401» (MSM ProMedico GmbH) в соответствии с рекомендациями по выполнению исследования [20].

С 2016 г. в клинике при оказании помощи больным колопроктологического профиля используется протокол ускоренного восстановления после хирургических вмешательств, основанный на рекомендациях Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society [21]. За период 2016–2017 гг. 51 (47,7 %) пациент пролечен в соответствии с протоколом. В него включены: дооперационное информирование пациента; отказ от полного голодания перед оперативным вмешательством; предоперационная подготовка кишечника; антибиотикопрофилактика; адекватный объем инфузионной терапии в периоперационном периоде; минимизация разреза (применение видеоассистированного доступа, мини-лапаротомии); применение неопиоидных анальгетиков и пролонгированной перидуральной анестезии в послеоперационном периоде; отказ от длительного использования назогастрального зонда, дренажей, мочевого катетера; раннее начало послеоперационного питания; ранняя мобилизация больного и пр. [22–23].

Восстановительная операция с ликвидацией стомы выполнена 99 (92,5 %) больным: из лапаротомного доступа – 37 (34,6 %); косоперемежного (парастомального доступа) – 28 (25,9 %); видеоассистированная – 34 (32,0 %) оперированным пациентам. 8 (7,5 %) больным с «порочными» стомами и парастомальными осложнениями реконструктивные операции с оставлением свища на прежнем месте проведены из локального доступа. На выбор хирургического вмешательства влиял характер первичного заболевания, объем предыдущих оперативных вмешательств, тип стомы, наличие парастомальных осложнений, возраст, наличие сопутствующей патологии, риск анестезии и пр. [22–23].

Проведен сравнительный анализ эффективности лечения больных после восстановительных операций, выполненных различными методами. В основную группу ( $n = 34$ ) вошли пациенты, которым была выполнена видеоассистированная операция. В контрольных группах операции были выполнены из лапаротомного и косоперемежного ( $n = 37$ ) и ( $n = 28$ ) доступа соответственно. Проведенный с помощью критерия Краскела – Уоллиса анализ позволил установить статистически значимые различия сравниваемых групп по длительности операции ( $p < 0,001$ ), сроку нахождения в РАО ( $p = 0,001$ ), срокам отхождения газов ( $p = 0,002$ ) и первого стула ( $p < 0,001$ ), а также длительности госпитализации ( $p = 0,001$ ). Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета Microsoft Office Excel 2013. Оценка эффективности реабилитации стомированных пациентов проведена на основании анализа результатов течения послеоперационного периода.

Исследование выполнено на базе отделений БУ «Сургутская окружная клиническая больница» с одобрением этического комитета, при соблюдении этических норм, изложенных в Хельсинской декларации

и Директивах Европейского Союза (8/609ЕС), с получением добровольного информированного согласия на проведение хирургических вмешательств и участие в комплексном исследовании.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты предоперационного обследования влияли на выбор методики проведения восстанови-

тельной операции. Хронические заболевания в анамнезе имелись у 101 (94,4 %) пациента, при этом сочетание двух и более нозологических единиц наблюдалось у 80 (74,8 %) пациентов. Наиболее часто отмечены заболевания сердечно-сосудистой, пищеварительной, эндокринной системы, заболевания почек и мочевыводящих путей, грыжи передней брюшной стенки (табл. 1).

Таблица 1

**Характер и частота сопутствующих заболеваний**

Сопутствующие заболевания	Абс.	%
Гипертоническая болезнь	64	59,8
Ишемическая болезнь сердца	20	18,7
Сахарный диабет	18	16,8
Заболевания щитовидной железы	6	5,6
Ожирение различной степени	18	16,8
Дивертикулярная болезнь толстой кишки	12	11,2
Злокачественные новообразования	4	3,7
Грыжи передней брюшной стенки	15	14,0
Воспалительные заболевания кишечника	4	3,7
Заболевания дыхательной системы	8	7,5
Заболевания почек и мочевыделительной системы	16	14,9
Заболевания органов пищеварения (гастрит, ЯБЖ, ЯБДПК, ЖКБ, панкреатит)	22	20,6
Анемия	10	9,3
Гельминтозы (описторхоз, аскаридоз)	8	7,5

Эндоскопическое исследование позволило выявить у 99 (92,5 %) стомированных больных признаки диверсионного колита отключенного сегмента. Воспалительные изменения слабой степени активности обнаружены у 25 (23,3 %), умеренной степени – у 60 (56,1 %), признаки выраженного активного воспаления – у 14 (13,1 %) обследованных.

Проведение проктографии 43 (40,2 %) больным позволило установить, что длина дистальной от-

ключенной культи кишки составляла: до 10 см – у 10 (9,3 %); от 10 до 15 см – у 11 (10,3 %); от 15 до 20 см – у 13 (12,1 %); более 20 см – у 9 (8,4 %) пациентов [24].

У всех исследованных перед восстановительным вмешательством пациентов выявлена недостаточность анального сфинктера (НАС): у 26 (18,7 %) – НАС I степени; у 33 (30,8 %) – НАС II степени; у 17 (15,9 %) – НАС сфинктера III степени (табл. 2).

Таблица 2

**Оценка состояния замыкательного аппарата до операции и в послеоперационном периоде у пациентов с кишечными стомами**

Параметр	До операции	Через 4 нед.	Через 12 нед.	Через 24 нед.
Норма	0	3 (2,8 %)	16 (14,9 %)	31 (28,9 %)
НАС I степени	26 (18,7 %)	39 (36,4 %)	37 (34,6 %)	34 (31,8 %)
НАС II степени	33 (30,8 %)	24 (22,4 %)	18 (16,8 %)	10 (9,3 %)
НАС III степени	17 (15,9 %)	10 (9,3 %)	3 (2,8 %)	1 (0,9 %)
Всего		76		

После выписки из стационара через 4 недели проводилась повторная сфинктерометрия: НАС не установлена – 3 (2,8 %); НАС I степени – 39 (36,4 %); НАС II степени – 24 (22,4 %); НАС III степени – 10 (9,3 %) больных. Через 12 недель получены следующие результаты сфинктерометрии: 16 (14,9 %) оперированных – нормальные показатели; 37 (34,6 %) – НАС I степени; 18 (16,8 %) – НАС II степени; 3 (2,8 %) – НАС III степени. Повторная оценка замыкательного аппарата прямой кишки проведена через 24 недели: нормальные показатели – у 31 (28,9 %); НАС I степени – у 34 (31,8 %); НАС II степени – у 10 (9,3 %); НАС III степени – у 1 (0,9 %) больного.

Всем пациентам с длиной культи менее 20 см выполнялась попытка восстановления непрерывности кишечника видеоассистированным способом. Нами определены противопоказания для этой методики: наличие грыж передней брюшной стенки или парастомальной области; наличие гнойно-инфекционных осложнений передней брюшной стенки (наружных свищей и пр.); ожирение; наличие тяжелой сопутствующей патологии; наличие выраженного спаечного процесса. После снятия проксимального конца анастомозируемой кишки и наложения карбоксиперитонеума проводилась контрольная лапароскопия с целью оценки спаечного процесса брюшной полости. При наличии массивного спаечного процесса, разделение которого могло повлечь риск возникновения интраоперационных осложнений, видеоассистированная методика не выполнялась.

Восстановление непрерывности кишечника лапаротомным методом выполнено 37 (34,6 %) пациентам. Средняя продолжительность операции составила 100 (70–140) мин. Длительность пребывания в отделении анестезиологии и реанимации в послеоперационном периоде была равна 2 (1–3) суткам. Восстановление функциональной активности кишечника в виде появления перистальтики происходило у этой группы пациентов в срок 1-е (1–2) сутки после операции. Отхождение газов отмечалось к 3-м (1–4) суткам, а первый стул – к 6-м (5–7) суткам. После появления самостоятельного стула пациентам удалялся трансанальный дренаж. В группе больных, которым была выполнена открытая методика, наблюдалось 11 (29,7 %) осложнений: 3 (8,1 %) во время операции и 8 (21,6 %) в послеоперационном периоде. Интраоперационные осложнения, возникшие у 3 (8,1 %) пациентов данной группы, – десерозирование петли тонкой кишки при проведении адгезиолизиса. Послеоперационные осложнения, наблюдавшиеся в этой группе: частичная несостоятельность межкишечного анастомоза – у 3 (8,1 %); серомы послеоперационной раны – у 2 (5,4%); острая кишечная непроходимость, разрешившаяся консервативно – у 2 (5,4 %) больных; 2 раневых осложнения: у 1 (2,7 %) – нагноение и у 1 (2,7 %) – кровотечение из раны. Острый цистит развился у 1 (2,7 %) пациента.

Видеоассистированным доступом оперированы 34 (32,0 %) больных. В эту группу не включены 10 (9,3 %) пациентов, которым выполнена конверсия на лапаротомию. Продолжительность видеоассистированной операции была равна 140 (125–160) мин. Большая длительность видеоассистированных операций связана с временем, необходимым для лапароскопического адгезиолизиса. Период нахождения больных в отделении анестезиологии и реанимации

оказался меньше, чем в группе пациентов, оперированных открытым доступом, и был равен 0 (0–1) суток. К первым (1–1) суткам послеоперационного периода происходило появление перистальтики кишечника, отхождение газов отмечено на вторые (1–2) сутки, первый самостоятельный стул на четвертые (4–5) сутки. У 3 (8,8 %) больных этой группы отмечены осложнения интра- и послеоперационного периода. У 1 (2,9 %) пациента при проведении лапароскопического адгезиолизиса произошло десерозирование участка тонкой кишки, интимно спаянной с дистальной культей прямой кишки, конверсии не потребовалось. У 1 (2,9 %) пациентки на третьи сутки развились признаки частичной несостоятельности межкишечного анастомоза. В экстренном порядке выполнена лапаротомия, ревизия, санация брюшной полости, петлевая илеостомия. Также у 1 (2,9 %) пациента на вторые сутки после операции диагностирована острая спаечная кишечная непроходимость, потребовавшая хирургического вмешательства в экстренном порядке.

Восстановительное вмешательство из косопоперечного доступа проведено 28 (25,9 %) больным. Продолжительность оперативного вмешательства составила 75 (65–95) мин. В реанимационном отделении пациенты находились 0 (0–1) суток. К концу первых (1–1) суток появилась активная перистальтика, на вторые (1–2) сутки начиналось отхождение газов, к четвертым (4–5) суткам – самостоятельное опорожнение кишечника. Интраоперационно у одного (3,6 %) оперированного – десерозирование петли тонкой кишки при ее выделении из спаечного процесса.

Реконструктивные вмешательства по поводу «порочных» стом выполнены 8 (7,5 %) больным. Средняя продолжительность операции составила 72,5 (55–97,5) мин. Длительность пребывания в отделении анестезиологии и реанимации составила  $0,8 \pm 0,7$  суток. Восстановление функциональной активности кишечника в виде появления перистальтики к  $0,9 \pm 0,7$  суткам, отхождения газов к  $1,2 \pm 0,6$  суткам, стула по колостоме к  $4,0 \pm 1,0$  суткам. У 2 (25,0 %) пациенток, оперированных по поводу сочетания стеноза стомы и параклостомической грыжи, течение послеоперационного периода осложнилось нагноением послеоперационной раны. Лечение не потребовало повторного хирургического вмешательства.

Средняя длительность госпитализации равна: 10,5 (9–13) суткам в группе пациентов, оперированных видеоассистированным способом; оперированных открытым методом – 18 (12–21) суткам; из парастомального доступа – 11,5 (9–13,5) суткам. Средняя продолжительность лечения в условиях стационара группы больных после реконструктивных вмешательств составила 13,5 (8–21) суток (табл. 3).

С 2016 г. в лечении пациентов внедрен протокол ускоренного восстановления после хирургического вмешательства. Согласно этому протоколу пролечен 51 (47,7 %) пациент – первая группа. 56 (52,3 %) пациентов пролечены в условиях Сургутской окружной клинической больницы до принятия протокола – вторая группа.

Антибиотикопрофилактика производилась у всех пациентов путем однократного внутривенного введения препарата за 30 мин до начала операции. В соответствии с результатами мониторинга чувствительности флоры Сургутской окружной

Результаты хирургических вмешательств, Ме (Q1–Q3)

Критерий оценки	Вид хирургического вмешательства				P
	Лапаротомия (n = 37)	Видеоасси-сти- рованное вме- шатель-ство (n = 34)	Косопере- менный доступ (n = 28)	Реколостомия (n = 8)	
Длительность операции, мин	100 (70–140)	140 (125–160)	75 (65–95)	72,5 (55–97,5)	< 0,001*
Койко-дней в РАО	2 (1–3)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,001*
Появление перистальтики, сут.	1 (1–2)	1 (1–1)	1 (1–1)	1 (1–1)	0,061
Отхождение газов, сут.		3 (1–4) 2 (1–2) 2 (1–2) 1 (1–1)			0,002*
Первый стул, сут.	6 (5–7)	4 (4–5)	4 (4–5)	1 (1–1)	< 0,001*
Длительность госпитализации, сут.	18 (12–21)	10,5 (9–13)	11,5 (9–13,5)	13,5 (8–21)	0,001*
Количество осложнений, абс. (%)	11 (29,7)	3 (8,8)	1 (3,6)	2 (25,0)	0,017*

**Примечание:** \* – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

больницы, препаратами выбора были полусинтетические антибиотики широкого спектра действия группы ингибитор-защищенных пенициллинов (амоксциллин + сульбактам) в дозировке 1,5 г у 93 (86,9 %) пациентов или идентичные по спектру действия цефалоспорины III поколения в комбинации с ингибитором бета-лактамаз (цефоперазон + сульбактам) в дозировке 2,0 грамма у 12 (11,2 %) больных. В связи с наличием аллергической реакции на препараты пенициллинового ряда 2 (1,9 %) пациентам до операции внутривенно капельно введено 400 мг ципрофлоксацина и 500 мг метронидазола.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений у всех пациентов обеих групп применялась эластическая компрессия нижних конечностей.

Для подготовки кишечника в предоперационном периоде были использованы осмотические слабительные средства на основе макрогола. 64 (59,8 %) пациентам дополнительно потребовалась подготовка культи отключенной кишки очистительными клизмами.

Среднее время выполнения оперативного вмешательства в первой группе составило  $127,9 \pm 64,3$  мин, во второй группе операции длились  $102,2 \pm 45,7$  мин. В послеоперационном периоде больные из первой группы находились в отделении анестезиологии и реанимации в среднем  $0,7 \pm 0,8$  суток, а пациенты второй группы –  $1,4 \pm 0,9$  суток.

Протокол ускоренного восстановления предполагает удаление назогастрального зонда в операционной сразу после пробуждения. Нутритивная поддержка начиналась через 5 ч после окончания операции: больной получал 100 мл смеси для парентерального питания и 250 мл воды с целью стимуляции работы кишечника. Кормление повторялось через 5 ч. Перистальтика становилась активной в течение  $1,0 \pm 0,8$  суток после операции, самостоятельное отхождение газов отмечалось через  $0,8 \pm 0,6$  суток, появление самостоятельного стула на  $4,0 \pm 1,1$  сутки.

Во второй группе назогастральный зонд у всех 56 (52,3 %) больных удалялся не ранее чем через 24 ч после вмешательства. Для активизации работы желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде per os применялось вазелиновое масло до начала самостоятельного питания. Активная перистальтика появлялась к  $1,4 \pm 0,5$  суткам после операции, самостоятельное отхождение газов отмечалось через  $1,5 \pm 0,5$  суток, появление самостоятельного стула – на  $4,9 \pm 1,5$  сутки.

В первой группе пациентов осложненное течение интра- и послеоперационного периода отмечено у 5 (9,8 %) пациентов. Среди 56 (52,3 %) больных второй группы отмечено 11 (19,6%) осложнений. Летальных исходов ни в одной группе не отмечено.

Продолжительность госпитализации составила соответственно  $12,6 \pm 4,2$  суток в группе пациентов, лечение которых проводилось согласно протоколу, и  $16,3 \pm 9,4$  суток у пациентов, пролеченных до января 2016 г. (табл. 4).

Таким образом, реабилитация стомированных больных является сложной задачей, решение которой складывается из соблюдения многих факторов. Частота сопутствующей патологии у пациентов с кишечными стомами, которая может негативно повлиять на успешность хирургической реабилитации, достигает 94,4 %, нарушение функции замыкательного аппарата, связанное с ношением стомы, наблюдается у 71 % больных, распространенность диверсионного колита достигает 92,5 %. Выбор способа хирургического вмешательства зависит от наличия грыжевых дефектов передней брюшной стенки или парастомальной области, гнойно-инфекционных осложнений передней брюшной стенки после первичного вмешательства, ожирения и тяжелой сопутствующей патологии, а также длины дистальной культи кишки. Учет всех негативных факторов и минимизация их влияния, выбор минимально травматичного способа хирургического восстановительного лечения, применение современ-

Результаты применения протокола ERAS

Критерий оценки	ERAS (n = 51)	Обычное ведение (n = 57)
Длительность операции, мин	127,9 ± 64,3	102,2 ± 45,7
Койко-дней в РАО	0,7 ± 0,8	1,4 ± 0,9
Появление перистальтики, сут	1,0 ± 0,8	1,4 ± 0,5
Отхождение газов, сут	0,8 ± 0,6	1,5 ± 0,5
Первый стул, сут	4,0 ± 1,1	4,9 ± 1,5
Длительность госпитализации, сут	12,6 ± 4,2	16,3 ± 9,4
Количество осложнений абс. (%)	5 (9,8 %)	11 (19,6 %)

ных технологий ведения больных в периоперационном периоде, направленных на ускоренное выздоровление, являются залогом успеха при оказании помощи стомированным пациентам.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предоперационное обследование больных должно включать в себя помимо традиционных обследований исследование замыкательного аппарата прямой кишки для оценки его состояния.

При выборе способа хирургического восстановительного вмешательства предпочтение должно быть отдано видеоассистированному методу, применение которого возможно у 32 % стомированных больных.

Методика видеоассистированного вмешательства обладает лучшими результатами хирургической реабилитации пациентов: восстановление перистальтики достигается на первые (1–1) сутки; длительность пребывания пациента в палате интенсивной терапии сокращается до 0 (0–1) суток; количество осложнений не превышает 2,8 %; сроки госпитализации сокращаются до 10,5 (9–13) суток.

Применение технологии ERAS (ускоренное восстановление после хирургического вмешательства) обеспечивает более раннюю активизацию функциональной активности кишечника в послеоперационном периоде, достоверно снижает риск развития осложнений и сокращает длительность пребывания больного в стационаре.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Программа ВОЗ CINDI. М., 2001. 340 с.
2. Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю. А. Шельгина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 528 с.
3. Суханов В. Г. Социологическая модель инновационного управления социальной реабилитацией стомированных инвалидов : дис. ... д-ра социолог. наук. М., 2015. 335 с.
4. Ineke C., Rosalind R. et al. The Ostomy Life Study: the everyday challenges faced by people living with a stoma in a snapshot // *Gastrointestinal Nursing*. 2015. Vol. 13 (5). P. 18–25.
5. United Ostomy Association of America. URL: <https://www.ostomy.org/> (дата обращения: 04.06.2018).
6. Vonk-Klassen S. M., de Vocht H. M. et al. Ostomy-related problems and their impact on quality of life of colorectal cancer ostomates: a systematic review // *Quality of Life Research*. 2016. Vol. 25. P. 125–133.
7. Khan S. Alvi R., Zara A., Naveed H. Morbidity of colostomy reversal // *Journal Of Pakistan Medical Association*. 2016. Vol. 66 (9). P. 1081–1083.
8. Гатауллин И. Г., Халиков М. М. Анализ непосредственных и отдалённых результатов реконструктивно-восстановительного этапа после операций типа Гартмана // *Колопроктология*. 2016. № 1 (55). С. 22–26.
9. Гиберт Б. К., Матвеев И. А., Хасия Д. Т. Особенности освоения лапароскопически-ассистированных восстановительных операций у больных после экстренных обструктивных резекций толстой кишки в региональной больнице // *Колопроктология*. 2015. № 3 (53). С. 80–83.
10. Ринчинов М. Б., Ачкасов С. И. Лапароскопически-ассистированные реконструктивно-восстановительные вмешательства у больных с одноствольными колостомами : обзор лит. // *Колопроктология*. 2010. № 3 (33). С. 50–57.
11. Richards C. H., Roxburgh S. D. On behalf of the Scottish Surgical Research Group (SSRG) The surgical outcome in patients undergoing reversal of Hartmann's procedures: a multicentre study Scottish Surgical Research Group (SSRG) // *Colorectal Disease*. 2015. Vol. 17 (3). P. 242–249.
12. Anderson C., A., Fowler D. L., White S. et al. Laparoscopic colostomy closure // *Surgery Laparoscopy Endoscopy*. 1993. Vol. 3. P. 69–72.
13. Gorey T. F., O'Connell P. R., Waldron D. et al. Laparoscopically assisted reversal of Hartmann's procedure // *The British journal of surgery*. 1993. Vol. 80 (1). P. 109.
14. Huynh H., Trottier D. C., Soto C. M. et al. Laparoscopic colostomy reversal after a Hartmann procedure: a prospective series, literature review and an argument

- against laparotomy as the primary approach // Canadian Journal of Surgery. 2011. Vol. 54 (2). P. 133–137.
15. Toro A., Ardirdi A., Mannino M. et al. Laparoscopic Reversal of Hartmann's procedure: State of the Art 20 Years after the First Reported Case // Gastroenterology Research and Pracice. 2014. Vol. 2014. P. 1–8.
  16. Yetişir F., Şarer A., Acar H. Z., Çiftçiler E. The Reversal of Stoma Following Open Abdomen Management // Indian Journal of Surgery. 2016. Vol. 78 (3). P. 182–186.
  17. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» : приказ Министерства здравоохранения Рос. Федерации от 15.12.2012 № 915н. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 04.06.2018).
  18. Об организации оказания медицинской помощи жителям Ханты-Мансийского автономного округа – Югры при онкологических заболеваниях : приказ Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского округа – Югры от 28.12.2015 № 1610. URL: <https://dzhmao.ru/> (дата обращения: 04.06.2018).
  19. Дарвин В. В., Ильканич А. Я., Алиев Ф. Ш., Лобанов Д. С. Модель маршрутной карты больного с осложнениями дивертикулярной болезни толстой кишки // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 4. С. 22–26.
  20. Шельгин Ю. А., Фоменко О. Ю., Титов А. Ю., Веселов В. В., Белоусова С. В., Алешин Д. В. Сфинктерометрические показатели в анальном канале в норме // Колопроктология. 2016. № 2 (56). С. 32–37.
  21. Gustafson O. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery // Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. URL: <http://erassociety.org/specialties/specialty-2/> (дата обращения: 04.06.2018).
  22. Воронин Ю. С., Ильканич А. Я. Профилактика осложнений при проведении реконструктивно-восстановительных операций на толстой кишке // Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. 2017. С. 302–305.
  23. Воронин Ю. С., Ильканич А. Я. Реконструктивные операции у пациентов с кишечными стомами // Север России – стратегии и перспективы развития : материалы III Всерос. науч.-практ. конф. 2017. С. 311–312.
  24. Султанмурадов М. И. Комплексный подход к восстановлению непрерывности толстой кишки после выполнения обструктивной резекции: клинические, морфологические и микробиологические исследования : дис. ... канд. мед. наук : Ростов-н/Д, 2015. 193 с.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Ильканич Андрей Яношевич** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: [aikanich@yandex.ru](mailto:aikanich@yandex.ru).

**Дарвин Владимир Васильевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: [e.suhojckova2012@yandex.ru](mailto:e.suhojckova2012@yandex.ru).

**Воронин Юрий Сергеевич** – врач-колопроктолог, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: [yvboronin2402@gmail.com](mailto:yvboronin2402@gmail.com).

**ABOUT THE AUTHORS**

**Andrey Ya. Ilkanich** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: [aikanich@yandex.ru](mailto:aikanich@yandex.ru).

**Vladimir V. Darvin** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: [e.suhojckova2012@yandex.ru](mailto:e.suhojckova2012@yandex.ru).

**Yuri S. Voronin** – Coloproctologist, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: [yvboronin2402@gmail.com](mailto:yvboronin2402@gmail.com).

# ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ЦЕНТРАЛИЗОВАННОГО МОНИТОРИНГА МЕЖДУНАРОДНОГО НОРМАЛИЗОВАННОГО ОТНОШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИСКУССТВЕННЫМИ КЛАПАНАМИ СЕРДЦА

Ю. М. Стойко, М. Н. Замятин, М. В. Хруслов, И. В. Пономарева

**Цель** – оценить клиническую эффективность централизованного мониторинга в крови международного нормализованного отношения у пациентов с искусственными клапанами сердца. **Материалы и методы.** Проведено сравнение разных подходов к организации мониторинга показателя международного нормализованного отношения. Первая группа (136 пациентов) наблюдалась в системе централизованного мониторинга показателя, вторая (62 человека) – врачами лечебных учреждений по месту жительства. Оценивались тромбоэмболические и геморрагические осложнения. **Результаты.** Среднее время нахождения международного нормализованного отношения в крови в терапевтическом диапазоне у пациентов первой группы составило 73,2 %, у второй – 40,1 %. Зарегистрировано достоверно больше тромбоэмболических и геморрагических осложнений у пациентов вне системы централизованного мониторинга.

**Ключевые слова:** клапаны сердца, тромбопрофилактика, варфарин, непрямые антикоагулянты, терапевтический диапазон централизованного мониторинга международного нормализованного отношения.

## ВВЕДЕНИЕ

Пациенты с имплантированными протезами сердечных клапанов относятся к категории больных с очень высоким риском тромбоэмболических осложнений. Основную опасность для их жизни представляют тромбы, образующиеся на поверхности протеза клапана. Борьба с тромбозами и эмболиями стоит во главе стратегии ведения таких пациентов, и именно ее успешность во многом определяет прогноз для больного. Поэтому к наиболее актуальным аспектам веде-

ния пациента, перенесшего такое вмешательство, на сегодняшний день относится адекватная профилактика тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтов.

При отсутствии адекватной тромбопрофилактики риск тромбоза искусственного клапана сердца достигает 8–26 % в год [1–3], а риск системных тромбоэмболий у пациентов после протезирования клапанов существенно возрастает и составляет 10–20 % в год [4].

## EVALUATION OF CLINICAL EFFICIENCY OF CENTRALIZED MONITORING SYSTEM OF INTERNATIONAL NORMALIZED RATIO IN PATIENTS WITH ARTIFICIAL HEART VALVES

*Yu. M. Stoiko, M. N. Zamyatin, M. V. Khruslov, I. V. Ponomareva*

**The aim** of the study is to evaluate the clinical efficacy of centralized blood monitoring of the internationally normalized ratio in patients with artificial heart valves. **Materials and methods.** Comparison of different approaches to the organization of monitoring indicators of the international normalized ratio is made. The first group of 136 patients is observed in the system of centralized monitoring of the indicator, the second group of 62 people is observed by the doctors of medical institutions at the place of residence of patients. Thromboembolic and hemorrhagic complications are evaluated. **Results.** The average time for an international normalized ratio in the blood in the therapeutic range in patients of the first group is 73.2 %, in the second it is 40.1 % respectively. Significantly more thromboembolic and hemorrhagic complications in patients outside the centralized monitoring system are recorded.

**Keywords:** heart valves, thromboprophylaxis, warfarin, indirect anticoagulants, therapeutic range of centralized monitoring of the international normalized ratio.

Непрямые антикоагулянты, в частности варфарин, остаются безальтернативными препаратами у пациентов с искусственными клапанами сердца [5]. При этом клинический эффект непрямых антикоагулянтов у конкретного больного достаточно вариабелен. Его нельзя принимать без контроля уровня коагуляции, и методом такого контроля является определение международного нормализованного отношения (МНО). Только адекватный мониторинг анализа крови МНО и своевременная коррекция дозы препарата позволяют существенно снизить риск развития тромбоэмболических осложнений у пациентов, принимающих варфарин [6–7].

Однако в реальной жизни очень сложно удерживать должный уровень МНО и обеспечивать достаточную безопасность и эффективность антитромботической терапии непрямими антикоагулянтами. Во многом это сопряжено с тем, что в ряде случаев невозможно организовать адекватное определение МНО по месту жительства пациентов, особенно проживающих в сельской местности [8–10]. Таким образом, необходим поиск эффективных организационных технологий, нацеленных на улучшение качества медицинской помощи, повышение эффективности и безопасности антитромботической терапии непрямими антикоагулянтами.

Одним из способов решения проблемы мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, является развитие технологий телемедицины, которые могут объединять в своей структуре централизованные антикоагулянтные клиники и специализированные компьютерные системы, позволяющие дистанционно мониторить пациента [11–12]. Подобный подход – наиболее перспективное направление, так как позволяет сохранить все плюсы специализированных клиник при одновременном удешевлении всего процесса. При подобной организации пациент получает полноценную консультативную помощь без непосредственного контакта с врачом [13]. Одним из примеров данного решения является разработанная и внедренная в лечебный процесс «Система централизованного мониторинга МНО», являющаяся новым направлением в области телемедицины, в основе которой лежит содружественная работа централизованной антикоагулянтной клиники и специализированных компьютерных систем, базирующихся на протоколе сетевого уровня (Internet Protocol) [14].

**Цель** – оценить клиническую эффективность централизованного мониторинга в крови МНО у пациентов с искусственными клапанами сердца.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 198 обследуемых лиц с искусственными клапанами сердца, получавших варфарин. Ни у кого из пациентов не были имплантированы биологические клапаны сердца.

Исследование носило проспективный и частичный ретроспективный характер. Все исследуемые были разделены на две группы: 1-я группа – 136 человек, которые принимали варфарин и наблюдались в системе централизованного мониторинга МНО; 2-я группа – 62 человека, принимающих варфарин и находящихся под контролем врачей медицинских организаций по месту жительства пациентов. Сравнительная характеристика основной и контрольной групп приведена в табл. 1.

Срок наблюдения за пациентами составил 2 года (вторая половина 2013 г. – первая половина 2015 г.). Каждые полгода у пациентов проводили сбор анамне-

за на предмет выявления тромбоэмболических и геморрагических осложнений. Если был зафиксирован факт госпитализации пациента в стационар, то дополнительно анализировалась выписка пациента из стационара. Для классификации геморрагических осложнений был использован принцип, предложенный Fihn S. D. et al. [15]. Летальность оценивалась по данным, указанным в стационарных картах и/или медицинском свидетельстве о смерти. У пациентов обеих групп в конце каждого календарного года и по окончании исследования определялось среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) по методу Rosendaal F. R. et al. [16].

За все время наблюдения никто из пациентов не выбыл из исследования (за исключением летальных исходов). Проведение исследования было одобрено этическим комитетом учреждения. При проведении проспективного исследования все пациенты оформляли письменное согласие на участие в исследовании.

Анализ полученных данных проводился при помощи программы Microsoft Office Excel 2011 и общедоступных статистических онлайн-калькуляторов. Клинические характеристики представлены с помощью методов описательной статистики (средние, минимальные и максимальные значения, медианы, доли в процентах). Сравнение долей в группах проводили с помощью t-критерия Стьюдента, критерия  $\chi^2$  и U-критерия Манна – Уитни. Различия признавали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка качества антитромботической терапии у пациентов с искусственными клапанами сердца выявила низкую эффективность терапии у пациентов, наблюдавшихся вне системы стационарного наблюдения. Так, время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне составило 40,1 %, что было существенно ниже, чем в подгруппе пациентов, наблюдавшихся в условиях стационара – 73,2 % ( $p < 0,01$ ). Данный факт нашел отражение в частоте тромбоэмболических и геморрагических осложнений, которых было статистически значимо больше у пациентов, патронирующихся врачами по месту жительства. Общие данные по частоте осложнений представлены в табл. 2.

В группе пациентов, наблюдавшихся вне системы мониторинга, было гораздо больше тромбоэмболических осложнений – 8,06 % против 1,47 % в системе; ишемических инсультов – 8,06 % против 0,73 %; количество малых кровотечений – 16,13 % против 5,15 %.

За 2 года наблюдения в группе пациентов, наблюдавшихся амбулаторно, было зарегистрировано 2 летальных исхода, в отличие от пациентов, патронированных в условиях системы мониторинга МНО, где не было зарегистрировано летальных исходов.

Проведенный анализ проиллюстрировал низкую эффективность общепринятой организации патронажа пациентов с искусственными клапанами сердца в сравнении с пациентами, находящимися под наблюдением в системе мониторинга МНО. У пациентов, которые наблюдаются врачами общей практики по месту жительства, риск развития тромбоэмболических осложнений и геморрагических осложнений был гораздо выше. Как следствие – общая летальность в группе пациентов, наблюдавшихся вне системы мониторинга, была достоверно выше.

Сравнительная характеристика основной и контрольной групп

Признак		1-я группа (n = 136)	2-я группа (n = 62)	Значимость различий
Пол	Мужчины	72 (52,9 %)	30 (48,4 %)	p = 0,553
	Женщины	64 (47,1%)	32 (51,6%)	p = 0,553
Возраст (лет)	Мужчины	51,68 ± 13,86	54,21 ± 12,53	p ≥ 0,05
	Женщины	60,56 ± 9,98	55,04 ± 12,00	p ≥ 0,05
Митральный клапан		49 (36,03 %)	24 (38,71 %)	p = 0,717
Аортальный клапан		69 (50,74 %)	33 (53,23 %)	p = 0,746
Сочетание 2 клапанов (МК + АК; МК + ТК)		18 (13,23 %)	5 (8,06 %)	p = 0,293
ХСН ФК (NYHA)	II ФК	92(67,65 %)	46(74,19 %)	p = 0,353
	III ФК	44 (32,35 %)	16 (26,81 %)	p = 0,353
Сопутствующая патология	Артериальная гипертензия	70 (51,5 %)	37 (59,7 %)	p = 0,283
	Сахарный диабет	9 (6,6 %)	2 (3,2 %)	p = 0,334
	Инфаркт миокарда в анамнезе	2 (1,5 %)	1 (1,6 %)	p = 0,940
	ОНМК в анамнезе	2 (1,5 %)	–	p = 0,338
	Фибрилляция предсердий	52(38,2 %)	26 (41,9 %)	p = 0,622

**Примечание:** МК – митральный клапан; АК – аортальный клапан; ТК – трикуспидальный клапан; ХСН ФК – хроническая сердечная недостаточность, функциональный класс. Различия признаются статистически значимыми при p < 0,05.

Таблица 2

Общие данные по частоте осложнений

Событие	Вне системы (62)	В системе (136)	Значимость различий
Тромбоз клапанов сердца	1 (1,61 %)	–	p = 0,138
Тромбоэмболические осложнения	5 (8,06 %)	2 (1,47 %)	p = 0,020
Ишемические инсульты	5 (8,06 %)	1 (0,73 %)	p = 0,006
Транзиторные ишемические атаки	2 (3,22 %)	1 (0,73 %)	p = 0,184
Летальность от острого нарушения мозгового кровообращения	1 (1,61 %)	–	p = 0,138
Малые кровотечения	10 (16,13 %)	7 (5,15 %)	p = 0,011
Большие кровотечения	3 (4,84 %)	1 (0,74 %)	p = 0,057
Летальность от больших кровотечений	1 (1,61 %)	–	p = 0,138
Общая летальность	2 (3,22 %)	–	p = 0,036

**Примечание:** различия признаются статистически значимыми при p < 0,05.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты подтверждают данные зарубежных работ, в которых наглядно иллюстрируется прямая зависимость между снижением эффективности профилактики тромбоэмболических осложнений и временем нахождения МНО в терапевтическом диапазоне [17]. Известно,

что адекватной антикоагулянтная терапия считается при значении времени терапевтического диапазона 70 % и выше [18–19]. В ходе проведенного исследования была проиллюстрирована крайне низкая эффективность и безопасность патронажа пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты, врачами

общей практики медицинских организаций в условиях сложившегося алгоритма. Итоговое время нахождения пациентов в терапевтическом диапазоне МНО за два года наблюдения составило 40,1 %, что практически полностью нивелирует положительный эффект от приема антикоагулянтов, увеличивая при этом риск возникновения осложнений. Практика доказала, что эффективным методом патронажа пациентов, принимающих варфарин, является система централизованного мониторинга МНО. Именно при

такой организации вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов разных групп риска можно достигнуть эффективного снижения сердечно-сосудистых катастроф независимо от удаленности пациента от лечебного учреждения. Среднее время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (73,2 %), полученное в условиях системы, соответствует лучшим мировым показателям [17, 20], что позволяет сохранять большое количество человеческих жизней ежегодно.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дземешкевич С. Л., Панченко Е. П. Антикоагулянтная терапия у пациентов с клапанными пороками сердца // РМЖ. 2001. Т. 9. № 10. С. 427–430.
2. Задионченко В. С., Шехян Г. Г., Щикота А. М., Ялымов А. А. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбоэмболий // РМЖ. Кардиология. 2011. № 26. С. 1648–1658.
3. Guyatt G. H., Akl E. A., Crowther M. et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis. 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. № 2. P. 48–52.
4. Vongpatanasin W., Hillis L. D., Lange R. A. Prosthetic heart valves // N Engl J Med. 1996. Vol. 335. Iss. 6. P. 407–416.
5. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В. Варфарин и его значение в эру новых оральных антикоагулянтов. Вопросы контроля эффективности и безопасности лечения // Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13. № 5. С. 699–705.
6. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии. 2014 // Рос. кардиол. журн. 2015. Т. 20, № 8. С. 67–110.
7. Черняков А. В., Варданян Д. М. Использование препарата варфарин в хирургической практике // РМЖ. Хирургия. 2013. № 26. С. 1747–1750.
8. Напалкова О. С., Эмануэль В. Л., Карпенко М. А., Лапин С. В. Использование программного обеспечения «DAWN AC» для контроля назначения варфарина в условиях специализированной антикоагулянтной клиники // Учен. зап. СПбГМУ им. И. П. Павлова. 2015. № 2. С. 32–35.
9. Сычев Д. А., Кукуев В. Г. Отечественный опыт применения фармакогенетического тестирования для персонализации дозирования варфарина: реальная возможность для российского врача // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 10. С. 111–115.
10. Neu M. K., Welborn T., Nagykaldi Z. Clinical Question: In Adult Patients on Warfarin, does-Home-Self-Testing of Prothrombin Time and/or International Normalized Ratio Provide the Same Outcomes Compared to Testing by a Home Health Nurse or in a Clinical Setting? // J Okla State Med Assoc. 2016. № 109 (3). P. 99–100.
11. Poller L., Keown M., Ibrahim S., Lowe G. et al. A Multicentre Randomised Assessment of the DAWN AC Computer-Assisted Oral Anticoagulant Dosage Program // Thromb Haemost. 2009. Vol. 101. № 3. P. 487–494.
12. Connock M., Stevens C., Fry-Smith A. et al. Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Different Models of Managing Long-Term Oral Anticoagulation Therapy: A Systematic Review and Economic Modeling // Health Technol Assess. 2007. Vol. 11. № 38. P. iii-iv, ix-66.
13. Jowett S. et al. The Cost-Effectiveness of Computer-Assisted Anticoagulant Dosage: Results from the European Action on Anticoagulation (EAA) Multicentre Study // J Thromb Haemost. 2009. Vol. 7. № 9. P. 1482–1490.
14. Хруслов М. В., Лобачев В. И., Уханова И. Ю. Эффективность централизованного мониторинга международного нормализованного отношения при лечении варфарином // Тромбоз, гемостаз и реология. 2014. № 1 (57). С. 36–40.
15. Fihn S. D. et al. Risk Factors for Complications of Chronic Anticoagulation. A Multicenter Study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group // Ann Intern Med. 1993. Vol. 118. № 7. P. 511–520.
16. Rosendaal F. R. et al. A method to Determine the Optimal Intensity of Oral Anticoagulant Therapy // Thromb Haemost. 1993. Vol. 69. № 3. P. 236–239.
17. Sjogren V. et al. Safety and Efficacy of well Managed Warfarin. A Report from the Swedish Quality Register Auricula // Thromb Haemost. 2015. Vol. 113. № 6. P. 1370–1377.
18. De Caterina R. et al. Vitamin K Antagonists in Heart Disease: Current Status and Perspectives (Section III). Position paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease // Thromb Haemost. 2013. Vol. 110. № 6. P. 1087–1107.
19. Новикова Н. А., Воловченко А. Н. Варфарин: место в современной антикоагулянтной терапии // Атеротромбоз. 2016. № 1. С. 50–58.
20. Lader E. et al. Warfarin Therapeutic Monitoring: is 70 % Time in the Therapeutic Range the Best we can do? // J Clin Pharm Ther. 2012. Vol. 37. № 4. P. 375–377.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Стойко Юрий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии с курсами травматологии, ортопедии и хирургической эндокринологии Института усовершенствования врачей, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, заслуженный деятель науки РФ, г. Москва.

**Замятин Михаил Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института усовершенствования врачей, главный анестезиолог-реаниматолог, Национальный медико-хирургический Центр им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва.

**Хруслов Максим Владимирович** – кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой хирургии, Курская областная клиническая больница; e-mail: khruslov@mail.ru.

**Пономарева Ирина Владимировна** – ассистент кафедры хирургических болезней № 1, Курский государственный медицинский университет.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Yuri M. Stoiko** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Surgery Department with the Course of Traumatology, Orthopedics and Surgical Endocrinology, Extension Course Institute for Medical Practitioners, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Honoured Science Worker of the Russian Federation, Moscow.

**Mikhail N. Zamyatin** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Anesthesiology and Reanimation Department, Extension Course Institute for Medical Practitioners, Chief Anaesthesiologist-reanimatologist, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow.

**Maksim V. Khruslov** – PhD (Medicine), Cardio-vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery, Kursk Regional Clinical Hospital; e-mail: khruslov@mail.ru.

**Irina V. Ponomareva** – Assistant Professor, Surgical Diseases Department No 1, Kursk State Medical University.

# ХРОМОСОМНАЯ ПАТОЛОГИЯ И РАННЯЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ В ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТИ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л. Д. Белоцерковцева, А. Э. Каспарова, Л. В. Коваленко,  
И. И. Мордовина, Л. А. Наумова

**Цель** – оценить исходы беременности у пациенток с прогрессирующей декомпенсированной плацентарной недостаточностью и определить этиологическую роль хромосомной патологии и преэклампсии в формировании плацентарных нарушений. **Материалы и методы.** Ретроспективно изучены исходы гестации 49 пациенток с первичной плацентарной недостаточностью, среди которых 15 пациенток с первичной плацентарной недостаточностью и прерыванием беременности по медицинским показаниям до 22 недель составили первую группу, 34 пациентки с первичной плацентарной недостаточностью и пролонгированной беременностью – вторую. **Результаты.** Выявлено, что в 41 % случаев развитие декомпенсированной плацентарной недостаточности сопровождается высоким уровнем (41 %) хромосомной патологии и врожденных пороков развития плода, высокой частотой (35 %) синдрома задержки роста плода, развития преэклампсии (29 %), преждевременных родов (62 %), а также высоким риском перинатальной смертности (175,5 ‰).

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, преэклампсия, хромосомные аномалии, пороки развития плода.

## ВВЕДЕНИЕ

Среди патогенетических механизмов развития плацентарной недостаточности (ПН) выделяют нарушения инвазии трофобласта, неполную трансформацию спиральных артерий, морфофункциональные нарушения плаценты, развитие эндотелиальной дисфункции и тромбообразование [1–2]. ПН может быть компенсированной и прогрессирующей декомпенсированной. Среди ведущих причин развития ПН с ранних сроков беременности рассматривают хромосомные аномалии, преэклампсию (ПЭ) и наличие инфекционного воспаления [3–5], а к ее последствиям относят нарушение течения беременности, в частности нарушение состояния плода [6].

Нормальное функционирование плаценты напрямую зависит от генетической полноценности трофобласта. Доказано, что хромосомные аномалии ведут к нарушению формообразования плаценты и гемодинамическим нарушениям в плодово-плацентарном кровотоке, увеличению частоты врожденных пороков развития [7–8].

В качестве еще одного важного фактора формирования ПН рассматривается наличие восходящего инфицирования на ранних этапах гестации, приводящее к нарушениям ангиогенеза и гемодинамики в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном кровотоке, к развитию гипоксии, отставанию в ро-

## CHROMOSOME ABNORMALITY AND EARLY PREECLAMPSIA IN PREGNANCY OUTCOMES WITH WORSENING PLACENTAL INSUFFICIENCY

L. D. Belotserkovtseva, A. E. Kasparova, L. V. Kovalenko, I. I. Mordovina, L. A. Naumova

**The aim** of the study is to evaluate pregnancy outcomes in female patients with worsening decompensated placental insufficiency and to define the causation of chromosome abnormality and preeclampsia in placental damages. **Materials and methods.** Gestation outcomes of 49 patients with primary placental insufficiency are retrospectively investigated. These patients are divided into two groups: 1) 15 patients with therapeutic abortion before 22 weeks; 2) 34 patients with prolonged pregnancy. **Results.** The study shows that placentation defects are accompanied by a high level of complications during pregnancy in 41 % of cases. These complications include: chromosome abnormality and congenital malformation of the fetus (41 %), intrauterine growth restriction (35 %), preeclampsia (29 %), preterm birth (62 %), and increased risk of perinatal mortality (175,5 ‰).

**Keywords:** placental insufficiency, preeclampsia, chromosomal abnormalities, fetal malformations.

сте и высокой частоте внутриутробной гибели плода [9–10].

Инфекционно-воспалительные изменения в плаценте приводят к системному воспалительно-му ответу с развитием облитерационной ангиопатии и гипертензивных расстройств у матери, что обуславливает высокий риск материнской смертности и заболеваемости [2, 6, 11]. Структурно хроническая ПН может проявляться преждевременным, замедленным или диссоциированным созреванием ворсин хориона [2, 12].

В свою очередь, ведущей теорией возникновения ранней ПЭ является плацентарная теория, последовательность патогенетических этапов которой схематично может быть представлена следующим образом: нарушения инвазии трофобласта в спиральные артерии миометрия на фоне генетических и иммунных нарушений, в том числе обусловленных инфекцией, → нарушение эластолиза мышечного слоя спиральных артерий миометрия → развитие гипоксии плацентарной ткани → нарушения ангиогенеза и развитие эндотелиальной дисфункции. Повреждение эндотелия начинается в плацентарной зоне, затем приобретает распространенный характер с вовлечением в процесс всей сердечно-сосудистой системы и наиболее васкуляризованных органов (печень, почки и др.) [2, 6].

Несмотря на внедрение современных технологий пренатальной диагностики – эхографии, неинвазивных и инвазивных методов, а также разработку персонализированных методов лечения некоторых осложнений беременности, до сих пор остро стоит вопрос о методах своевременного выявления декомпенсации ПН и прогнозирования развития ПЭ, без которых невозможно проведение адекватной коррекции, что делает изучаемую тему актуальной.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе БУ ХМАО – Югры «Сургутский клинический перинатальный центр» проведено ретроспективное изучение исходов беременности у 49 пациенток с первичной плацентарной недостаточностью. Из их числа 15 пациенток с первичной прогрессирующей декомпенсированной плацентарной недостаточностью, проявляющейся гемодинамическими нарушениями II и III ст., выраженным маловодием и синдромом задержки роста плода, составили 1-ю группу. У пациенток этой группы при появлении дополнительных осложнений произошло прерывание беременности до 22 недель беременности. Во вторую группу вошли 34 пациентки с прогрессирующей первичной ПН и пролонгированной беременностью после 22 недель гестации. Группа сравнения (n = 15) была представлена пациентками с условно физиологически протекающей беременностью.

При расчете скрининга 1-го триместра в первой группе выявлен высокий риск развития пренатальной патологии, но от инвазивного пренатального обследования пациентки отказались с оформлением письменного отказа. При дальнейшем наблюдении и развитии признаков декомпенсированной ПН повторно была предложена цитогенетическая диагностика и получено письменное согласие на проведение процедуры от беременной или семейной пары.

В исследуемых группах изучены особенности анамнеза жизни, характер неблагоприятных социально-биологических факторов, сопутствующей ги-

некологической и экстранитальной патологии, исходы предыдущих беременностей. Пренатальная диагностика первого триместра выполнена в сроки беременности (11+3 нед. – 13+6 нед.), она включала эхографию (ультразвуковой аппарат экспертного класса «Voluson E-8»), биохимический скрининг и комплексный расчет риска хромосомной патологии по принципу диагностики «одного дня». Инвазивная пренатальная диагностика – хорионбиопсия, плацентобиопсия с последующим цитогенетическим исследованием – проводилась по показаниям. Для установления этиологии хронической урогенитальной инфекции использовали посевы на неспецифическую микрофлору, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуноферментный анализ (ИФА).

Для уточнения характера патологии плаценты во всех случаях проведено морфологическое исследование последов.

Сравнительный статистический анализ качественных показателей проводили с использованием углового преобразования Фишера (φ), количественные показатели представлены в виде медианы (Me) 25-го и 75-го процентилей, для оценки их различий использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни, результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При наличии статистически значимых различий между основными группами и группой контроля вычисляли коэффициент отношения шансов (ОШ).

Исследование выполнялось в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации и Директивах Европейского союза (8/609ЕС), при получении добровольного информированного согласия пациенток на участие в комплексном исследовании и при наличии одобрения этического комитета.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках темы «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонализированной терапии», поддержанной грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 18-415-860006.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин, длительность проживания на Севере, характер менструальной функции в группах исследования были сопоставимы. Повторнобеременные женщины составляли большинство при наибольшем их удельном весе в основной группе (86,7 %, n = 13 и 69,2 %, n = 23). Хронической никотиновой зависимостью страдали 6,7 %, 2,8 % и 6,7 % беременных всех групп.

Многофакторность причин в развитии тяжелых осложнений беременности не вызывает сомнения. Клиницисты по-прежнему не знают до конца всех механизмов формирования первичной ПН, невынашивания беременности, ПЭ. Среди этиологических причин спорадических выкидышей выделяют хромосомную патологию, инфекционные, эндокринные, иммунологические и др. факторы. Эти же причины лежат в основе ПН. Первичная ПН является исходом неполноценной трансформации спиральных артерий и гипоперфузии плаценты, эти же механизмы лежат в основе развития ранней ПЭ. При развитии ПЭ действие

микробного фактора и системного воспалительного ответа, по мнению В. Е. Радзинского и соавт. [11], является одним из ведущих.

При анализе уровня невынашивания во всех группах с сопоставимой частотой выявлялись репродуктивные потери: медицинские аборт до 12 нед. – 33,3 % (n = 5), 25,6 % (n = 9), 26,7 % (n = 4), самопроизволь-

ное прерывание беременности до 22 недель – 26,7 % (n = 4); 32,3 % (n = 11), 26,7 % (n = 4) и преждевременные роды – 6,7 % (n = 1), 8,8 % (n = 5), 6,7 % (n = 1) (рис. 1). В основных подгруппах исследования пациентки имели перинатальные потери (6,7 % и 5,1 %) и ПЭ (6,7 % и 5,1 %). В контрольной группе вышеназванных осложнений выявлено не было (рис. 1).

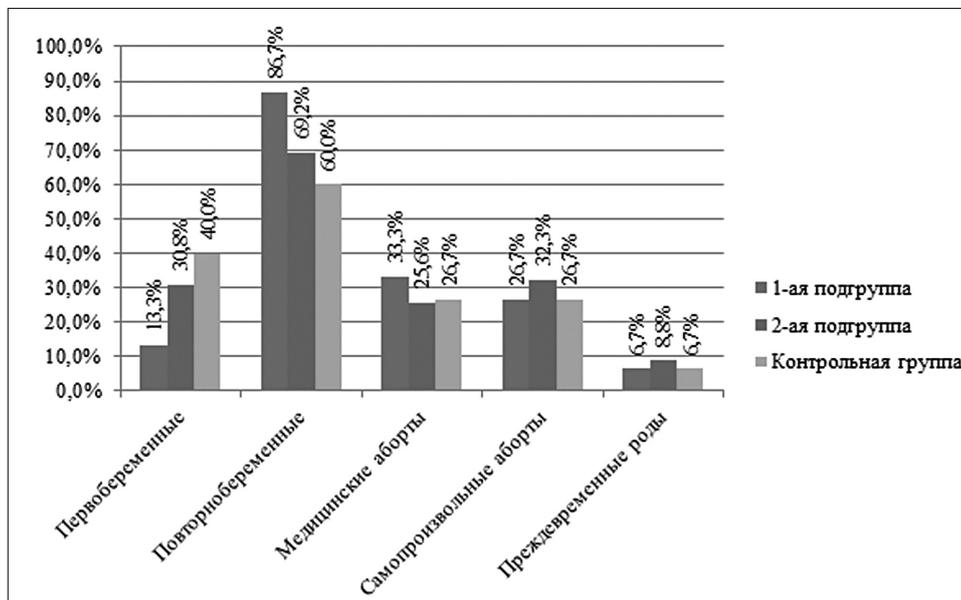


Рис. 1. Наиболее значимые анамнестические факторы риска развития плацентарных нарушений

Структура урогенитальных инфекций при обследовании беременных в 1-м триместре имела широкий спектр, была ассоциативной во 2-й подгруппе женщин с максимальной частотой выявления с ранних сроков гестации – 64,7 % (n = 22) и статистически значимо преобладала в группе пациенток с прогрессирующими декомпенсированными формами ПН (p < 0,01) по отношению к показателям 1-й клинической подгруппы и к группе контроля (табл. 1).

К сожалению, здоровые беременные встречаются все реже. За последние десятилетия отмечается ухудшение как репродуктивного здоровья женщин, так и их соматического статуса. Увеличение частоты встречаемости хронической соматической патологии у беременных женщин вызывает повышенный интерес к изучению данной проблемы, так как экстрагенитальные заболевания (ЭГЗ) вносят значимый вклад в развитие осложнений беременности. Доказано, что наличие анемии, хронических заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринной системы и т. д. приводит к циркуляторно-метаболическим и инфекционным нарушениям в плаценте. При истощении этих механизмов чаще всего беременность осложняется невынашиванием, внутриутробной гипоксией, задержкой роста плода, гибелью плода или рождением ребенка с низким индексом здоровья [4, 9].

Изучение состояния соматического статуса пациенток в исследуемых группах выявило, что общая частота встречаемости ЭГЗ была высокой, в том числе и в группе контроля, но не имела статистически значимых различий между группами и составила 53,3 % (n = 8), 74,8 % (n = 26), 66,7 % (n = 10) (p > 0,05). При этом обращает на себя внимание, что артериальная гипертензия отмечалась только в подгруппах пациенток с развитием тяжелых декомпенсированных форм

ПН (33,3 %, n = 5 и 23,5 %, n = 8) (p > 0,05; ОШ = 1,9; ДИ 95 % 0,5–7,2); заболевания почек выявлялись у каждой четвертой и третьей беременной основных подгрупп с ПН – у 26,7 % (n = 4), 64,7 % (n = 22), в группе контроля у 13,3 % (n = 2) (p > 0,05; ОШ = 8,4; ДИ 95 % 1,7–42,42 и 3).

С 2000 по 2016 год произошел рост частоты врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомной патологии (ХП). У женщин с осложненным течением беременности, по многочисленным данным последних лет, значительно чаще встречаются гомозиготные и гетерозиготные варианты мутации генов. В связи с этим, по данным многочисленных исследований, в объеме предгравидарной подготовки рекомендуется дотация фолатов с целью снижения уровня ВПР, ХП, привычного невынашивания, артериальной гипертензии и других осложнений беременности [9], однако проведение подготовки к беременности до сих пор не получило широкого распространения при планировании беременности. Физиологическое развитие последа в основном зависит от генетической полноценности трофобласта и полноценной трансформации спиральных и плацентарных сосудов. При ХП с нарушением формирования плаценты и эмбриона беременность, как правило, прерывается. Характер структурных изменений плаценты при прогрессирующей беременности на фоне ХП очень широк и представлен уменьшением объема, снижением васкуляризации, гипотрофией и гипоплазией трофобласта, аномальным кровотоком в венозном протоке и признаками тяжелой ПН [3, 13].

Частота аномалий развития и нарушений кариотипа в 1-й подгруппе у беременных с прогрессирующими ПН (рис. 2) была максимальной (53,3 %, n = 8). При этом клинические признаки ПН в 1-й группе исследования начинали диагностироваться рано – в первой половине гестации. Так, гемодинамические наруше-

**Нозологическая структура урогенитальных инфекций у беременных с прогрессирующими плацентарными нарушениями**

Группы / показатели / возбудители	Основная группа		Контрольная группа	Критерий Фишера $\phi$	Коэф. отношения шансов  ОШ ДИ 95 %
	1-я подгруппа n = 15	2-я подгруппа n = 34	3-я группа n = 15		
	% (абс)	% (абс)	% (абс)		
Хроническая урогенитальная инфекция во время беременности	26,7 % (4)	64,7 % (22)	6,7 % (1)	1,5 ( $p > 0,05$ ) <sup>1и3</sup> 4,3 ( $p < 0,01$ ) <sup>2и3</sup> 2,5 ( $p < 0,01$ ) <sup>1и2</sup>	5,1 (0,5–52,3) <sup>1и3</sup> 25,7 (3,0–219,7) <sup>2и3</sup> 5,0 (1,3–19,3) <sup>1и2</sup>
<b>Структура возбудителей урогенитальных инфекций специфической и неспецифической этиологии</b>					
Ureaplasma urealiticum > 10*4КОЕ/	13,3 % (2)	23,5 % (8)	–	0,9 ( $p > 0,05$ ) <sup>1и2</sup>	2,2 (0,3–8,9) <sup>1и2</sup>
Mycoplasma hominis > 10*4КОЕ/	–	5,8 % (2)	–	–	–
Streptococcus agalactiae	6,7 % (1)	17,6 % (6)	–	1,1 ( $p > 0,05$ ) <sup>1и2</sup>	3,2 (0,4–29,5) <sup>1и2</sup>
Enterococcus faecalis	6,7 % (1)	5,8 % (2)	–	0,1 ( $p > 0,05$ ) <sup>1и2</sup>	0,7 (0,1–9,0) <sup>1и2</sup>
Candida albicans	–	8,8 % (3)	6,7 % (1)	0,3 ( $p > 0,05$ ) <sup>2и3</sup>	1,2 (0,1–12,2) <sup>2и3</sup>
Gardnerella vaginalis	–	2,9 % (1)	–	–	–
Trichomonas vaginalis	–	2,9 % (1)	–	–	–

**Примечание:** статистически значимые различия показателей при  $p < 0,05$ .

ния (ГДН) маточного и плодового кровотока выявлялись в этой группе в 66,7 % (n = 10), синдром задержки роста плода (СЗРП) – в 46,5 % (n = 7), маловодие и отсутствие околоплодных вод – в 60,0 % (n = 9) случаев. Наличие сочетанной патологии (ВПР, ХП и прогресси-

рующей ПН) послужило показанием для прерывания беременности при добровольном письменном согласии беременной или супружеской пары. Общее количество ХП и ВПР в двух подгруппах основной группы исследования составило 40,9 % (n = 17).

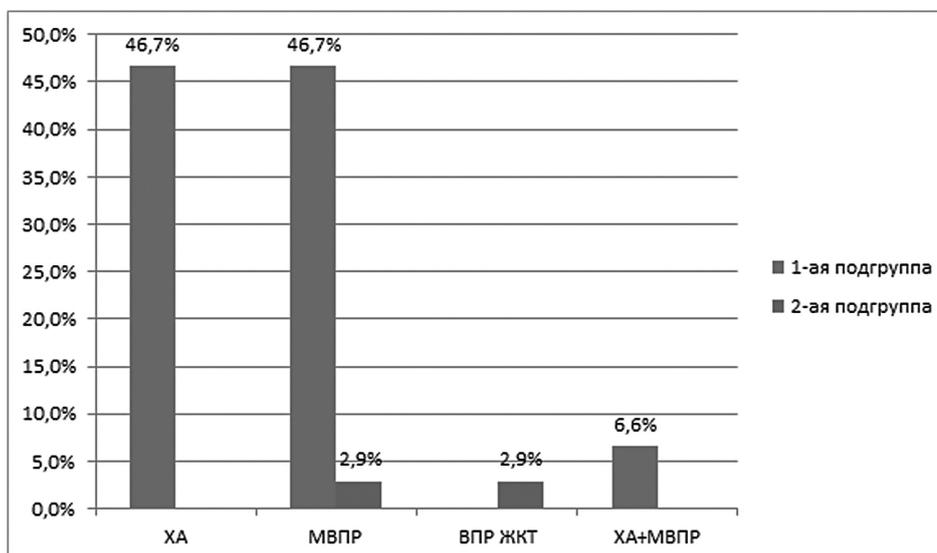


Рис. 2. Частота аномалий развития и нарушений кариотипа в подгруппах с прогрессирующими плацентарными нарушениями

Сочетание клинических форм ПН, таких как ГДН и СЗРП, в первой подгруппе диагностировалось в 46,7 % случаев (n = 7), что было чаще, чем у пациенток с пролонгированной беременностью на фоне ПН – 23,1% (n = 9) ( $\varphi = 1,7$ ;  $p < 0,05$ ; ОШ = 2,9; ДИ 95 % 0,8–10,3) (рис. 3). ГДН 2-й степени и СЗРП 2-й степени статистически чаще отмечались в группе пациенток с прерыванием беременности по медицинским показаниям до 22 недель ( $\varphi = 1,9$ ;  $p < 0,05$ ; ОШ = 4,4; ДИ 95 % 0,8–22,3 и  $\varphi = 1,9$ ;  $p < 0,05$ ; ОШ = 9,5; ДИ 95 % 0,9–100,1).

Изменение количества околоплодных вод при ультразвуковом исследовании во 2-м триместре отмечалось в обеих подгруппах с тяжелыми формами ПН. Маловодие во 2-м триместре в группе пациенток с первичной ПН и прерыванием беременности по медицинским показаниям диагностировалось статистически чаще (маловодие в 46,7 %, отсутствие околоплодных вод – 13,3 %), чем в группе пациенток с пролонгированной беременностью (маловодие в 5,9 %) на фоне тяжелых форм ПН ( $\varphi = 3,4$ ;  $p < 0,05$ ; ОШ = 4,4; ДИ 95 % 0,8–22,3). В 1-й и 2-й подгруппах также выявлялось многоводие в 6,7 % и 8,8 % соответственно.

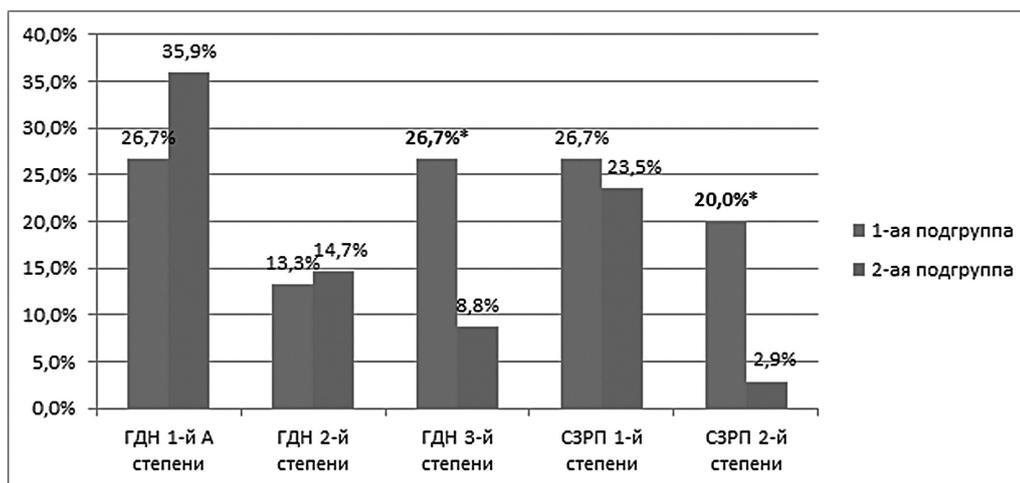


Рис. 3. Структура клинических проявлений прогрессирующих плацентарных нарушений в первой половине беременности

Течение беременности, учитывая неблагоприятный фон, имело высокую частоту осложнений на фоне декомпенсированной формы ПН (рис. 4). Клинические признаки ПЭ выявлены у 29,4 % (n=10) беременных,

в том числе ранней – у 26,5 % (n=9). Аномальные прикрепления плаценты статистически чаще отмечались в группе пациенток с ПН и прерыванием беременности по медицинским показаниям ( $\varphi=3,31$ ;  $p<0,01$ ).

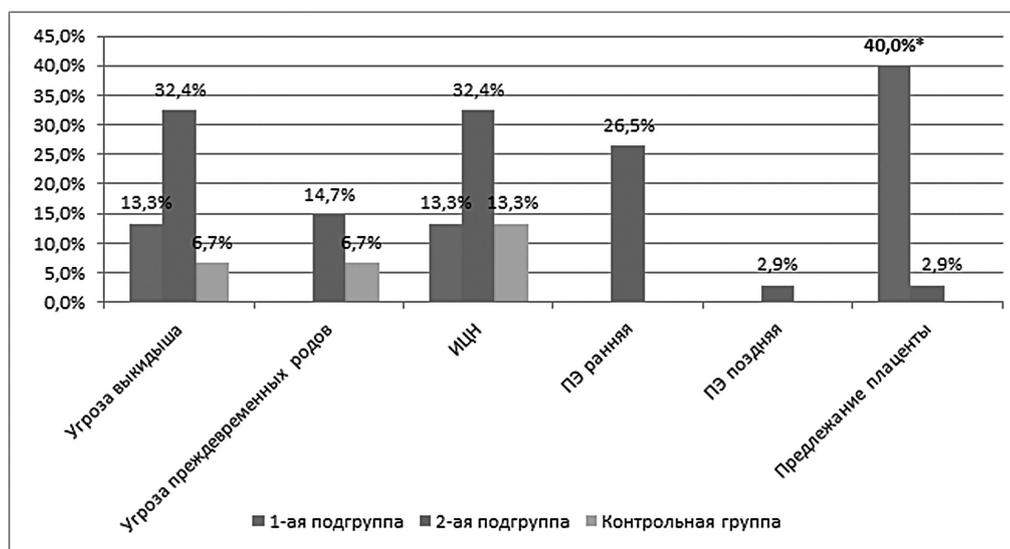


Рис. 4. Структура осложнений беременности у пациенток с клиническими признаками декомпенсированной плацентарной недостаточности

Также при ультразвуковом исследовании во втором триместре в группе пациенток с тяжелыми формами ПН и прерыванием беременности по медицинским показаниям диагностировались гиперплазия плаценты в 53,3 % случаев (n = 8), гиперэхогенный кишечник плода – в 26,7 % (n = 4). Во второй подгруппе данные маркеры до 22 недель гестации выявлены не были.

В третьем триместре в группе с ПН и пролонгированной беременностью нарастало количество пациенток с ГДН (52,6 %, n = 18), с сочетанием клинических форм ГДН и СЗРП – до 35,3 % пациенток (n = 12) (рис. 5). У пациенток контрольной группы признаков ПН во время беременности выявлено не было.

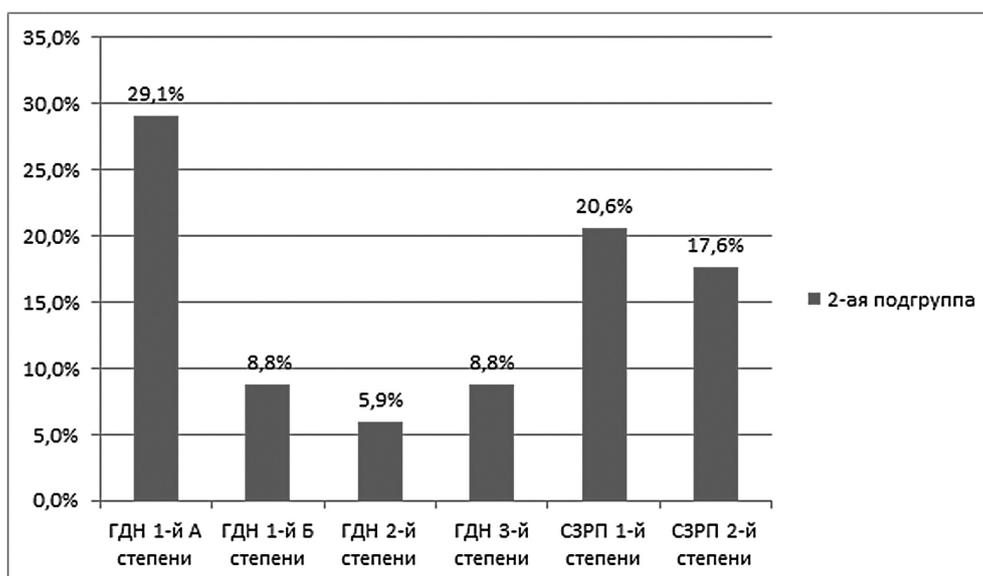


Рис. 5. Признаки прогрессирующих плацентарных нарушений после 22 недель у пациенток, пролонгирующих беременность

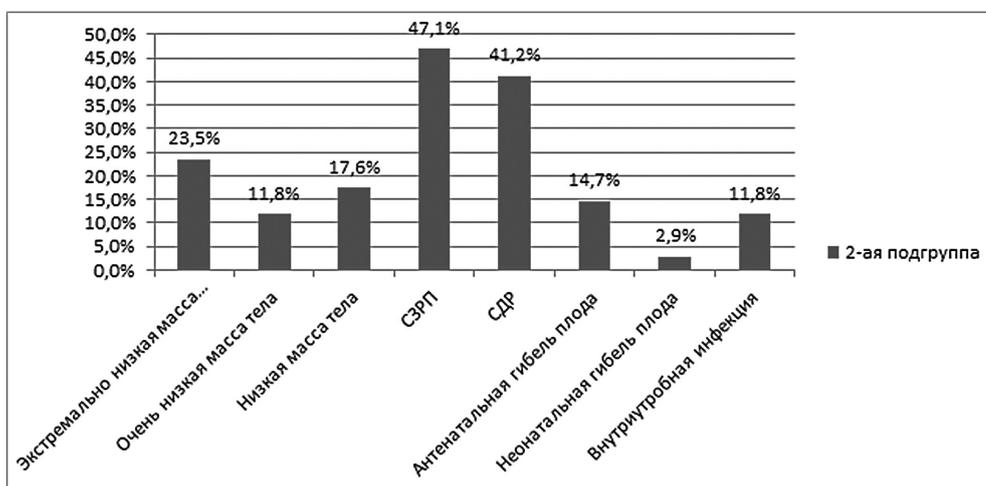


Рис. 6. Состояние новорожденных в группе с прогрессирующими плацентарными нарушениями и пролонгированной беременностью

Исходы родов и состояние новорожденных были наихудшими в группе пациенток с пролонгированной беременностью на фоне тяжелых форм ПН. Так, ПЭ ранняя и поздняя осложнила беременность у 29,4 % (n = 10), у 61,8 % пациенток (n = 21) произошли преждевременные роды, 55,9 % пациенток (n = 19) были родоразрешены путем операции кесарева сечения в плановом и экстренном порядке по показаниям: ПЭ ранняя и поздняя, декомпенсация ПН. Вакуум-экс-

тракция плода была проведена во 2-м периоде родов в 8,8 % случаев (n = 3) по поводу угрожающей асфиксии. В группе условно здоровых беременных все пациентки были родоразрешены в срок консервативным способом без осложнений.

Весо-ростовые показатели новорожденных в группе пациенток с тяжелыми формами ПН и пролонгированной беременностью статистически значимо были хуже, чем в группе контроля (p < 0,001) (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели веса и срок гестации при рождении**

Группы / Показатели	2-я подгруппа n = 34	3-я группа n = 15	Критерий Манна – Уитни, p-уровень
	Median (Q25–Q75)	Median (Q25–Q75)	
Масса тела при рождении, г	2075 (1179–3140)	3550 (3450–3950)	p = 0,000025
Срок гестации при рождении, нед.	34+5 (30+5–39+0)	39+6 (39+1–40+4)	p = 0,000032

При оценке патологии новорожденных выявлена высокая частота заболеваемости и смертности в группе пациенток с пролонгированной беременностью на фоне ПН (рис. 6). Так, показатель перинатальной смертности в этой группе составил 175,5 на 1 000 родившихся живыми и мертвыми (n=6).

Патогистологическое исследование является «золотым» стандартом диагностики внутриутробной патологии [14–15]. По результатам анализа данных патогистологического исследования последов в группе пациенток с пролонгированной беременностью на фоне тяжелых форм ПН, признаки хронической плацентарной недостаточности выявлены в 100 % случаев (табл. 3).

В 70,6 % (n = 24) случаев наблюдались нарушения созревания ворсин хориона. Выявлена высокая частота морфологических критериев субкомпенсированной формы ПН (47,1 %, n = 16) и воспалительных процессов (52,9 %, n = 18). Обращал на себя внимание факт увеличение частоты инфицирования плаценты с нарастанием тяжести плацентарной недостаточности с 41,2 % (n = 7) при компенсированной форме до 87,5 % (n = 14) при декомпенсированной форме. Также изменился характер воспалительного процесса от серозного к гнойному. В группе контроля признаков ПН выявлено не было.

Таблица 3

**Патогистологическая характеристика последов в группе с прогрессирующими плацентарными нарушениями и пролонгированной беременностью**

Показатели	2-я подгруппа n = 34
	% (abc)
Задержка созревания ворсин хориона	35,5 % (12)
Преждевременное созревание ворсин хориона	29,4 % (10)
Диссоциированное развитие ворсин хориона	5,9 % (2)
Своевременное созревание ворсин хориона	29,4 % (10)
Хроническая плацентарная недостаточность	100 % (34)
Компенсированная форма	50,0 % (17)
Субдекомпенсированная форма	50,0 % (17)
Гиперпластическая форма	17,6 % (6)
Ангиоспатическая форма	20,6 % (7)
Гипопластическая форма	52,9 % (18)
Ишемическая форма	8,8 % (3)
Восходящее инфицирование	41,2 % (14)
Смешанное инфицирование	11,8 % (4)

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании проведенного исследования этиологическими значимыми причинами развития декомпенсированной плацентарной недостаточности явились хромосомная патология, преэклампсия и инфекция. Предрасполагающими причинами прогрессирующих плацентарных нарушений являются патология эндометрия, заболевания почек и артериальная гипертензия.

Появление ранних клинических признаков плацентарных нарушений в первой половине беременности может быть маркером хромосомных аномалий, врожденных пороков развития плода и требует уточ-

няющей инвазивной диагностики с введением данного обследования в алгоритм пренатального обследования.

Нарушение плацентации при декомпенсированной плацентарной недостаточности с ранних сроков беременности сопровождается формированием осложнений беременности – хромосомной патологии и врожденных пороков развития плода (40,9 %), синдрома задержки роста плода (35,3 %), преэклампсии (29,4 %), развитием преждевременных родов (61,8 %), а также повышенным риском перинатальной смертности (175,5 ‰).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Каспарова, А. Э. Прогрессирующая плацентарная недостаточность и внутриутробная патология плода. Механизмы формирования кардиоплацентарной недостаточности при беременности высокого риска. М.: ЛитТерра. 2016. 208 с.
2. Серов В. Н., Сухих Г. Т. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.
3. Глуховец Б. И., Глуховец Н. Г. Патология последа. СПб.: Грааль, 2002. 448 с.
4. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М.: Медпресс-информ, 2008. 272 с.
5. Долгушина В. Ф., Курносенко И. В., Сипок А. П., Ахматова А. Н., Востренкова С. А., Смольникова Л. А., Летягина Н. П., Абрамовских О. С. Инфекционная патология гениталий у женщин с плацентарной недостаточностью // Вестник ЮУрГУ. Сер. Образование, здравоохранение, физическая культура. 2013. Т. 13. № 2. С. 89–91.
6. Aagaard K., Ma J., Antony K. M. et al. The placenta harbors a unique microbiome // *Sci Transl Med*. 2014. Vol. 6. № 237. P. 237.
7. Андропова Н. В. Зарецкая Н. В., Ходжаева З. С., Щеголеве А. И., Храменко Н. В., Воеводин С. М. Патология плаценты при хромосомных аномалиях у плода // Акушерство и гинекология. 2014. № 3. С. 4–9.
8. Коломбет Е. В., Кравченко Е. Н., Любавина А. Е. Врожденные пороки развития плода, несовместимые с жизнью, структура, их сочетание с изменениями в плаценте // *Мать и дитя в Кузбасе*. 2018. № 1 (72). С. 8–11.
9. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации / под ред. В. Е. Радзинского, А. А. Оразмурадова. 3-е изд., перераб. и доп. М.: StatusPraesens, 2018. 800 с.
10. Redman C. W. Currens topic: Pre-eclampsia and the placenta // *Placenta*. 1991. Vol. 12. № 4. P. 301–308.
11. Радзинский В. Е., Бриль Ю. А. Инфекционная преэклампсия? Новое слово в этиопатогенезе преэклампсии: инфекция как триггер // *StatusPraesens*. 2017. № 11. С. 89–96.
12. Bin C., Molly J. S., Iris L., Indira U. Mysorekar Placental Microbiome and Its Role in Preterm Birth // *Neo-reviews*. 2014. Vol. 15 (12). P. 537–545. DOI: 10.1542/neo.15-12-e537.
13. Галкина О. Л. особенности кровотока в венозном протоке у плодов с врожденными аномалиями развития, диагностированными в I триместре беременности // *Пренатальная диагностика*. 2018. № 3. С. 211–214.
14. Долгушина В. Ф., Сюдюкова Е. Г. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии // *Акушерство и гинекология*. 2015. № 2. С. 12–19.
15. Зайналова С. А., Синчихин С. П., Степанян Л. В. Плацентарная недостаточность – вопросы этиопатогенеза, диагностики, клиники и терапии // *Астрахан. мед. журн*. 2014. Т. 9. № 2. С. 15–23.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Белоцерковцева Лариса Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; главный врач Сургутского клинического перинатального центра; заслуженный врач Российской Федерации; e-mail: ag\_kpc@admsurgut.ru.

**Каспарова Анжелика Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

**Коваленко Людмила Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей патологии и патофизиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

**Мордовина Инна Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: mar-mariot@yandex.ru.

**Наумова Людмила Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: naumovala@yandex.ru.

## ABOUT THE AUTHORS

**Larisa D. Belotserkovtseva** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre, Honored Doctor of the Russian Federation; e-mail: ag\_kpc@admsurgut.ru.

**Angelika E. Kasparova** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

**Lyudmila V. Kovalenko** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of General Pathology and Pathophysiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

**Inna I. Mordovina** – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: mar-mariot@yandex.ru.

**Lyudmila A. Naumova** – Doctor of Science (Medicine), Professor Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: naumovala@yandex.ru.

# ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОРФАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ ГЛИКОГЕНОЗА II ТИПА С ПОЗДНИМ НАЧАЛОМ У ВЗРОСЛОГО

Л. П. Смертина, Л. Н. Колбасин

**Цель** – представить анализ ведения пациентки с болезнью Помпе, относящейся к группе орфанных заболеваний, для улучшения диагностики, лечения, качества жизни и снижения уровня летальности от данной патологии.

**Материалы и методы.** Представлен клинический случай гликогеноза II типа с поздним началом у взрослого – болезни Помпе, приведены результаты медико-генетического консультирования, а также описаны проблемы лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями. **Результаты.** Симптомы заболевания были представлены развитием у пациентки медленно нарастающей мышечной слабости прежде всего параспинальных мышц, мышц тазового и плечевого пояса. Трудность постановки диагноза болезни Помпе врачами первичного звена была связана с редкостью гликогеноза II типа. Особенностью являлось отсутствие миографических признаков поражения мышц нижних конечностей при объективной слабости в ногах, превалирование заинтересованности параспинальных мышц, подтвержденное игольчатой электромиографией.

**Ключевые слова:** орфанные заболевания, гликогеноз II типа.

## ВВЕДЕНИЕ

В практике врачей орфанные заболевания встречаются по определению редко. Орфанными болезнями в России считаются заболевания, распространенность которых составляет менее 10 случаев на 100 000 населения. Такие заболевания в США называли «сиротами», поскольку из-за малой распространенности эти болезни не представляли социальной проблемы, им уделялось мало внимания. Изучение редких заболеваний, поиск и производство лекарственных средств для них требуют государственной поддержки, в частности, в США в 1983 г. был принят федеральный закон об орфанных препаратах (Orphan Drug Act). Точное количество орфанных болезней неизвестно, предполагается,

что их более 7 000, при этом в медицинской литературе регулярно описываются новые заболевания [1].

Среди орфанных заболеваний представлены как генетически детерминированные, так и инфекционные и дизимунные болезни, при этом первых – около 80 %. В России Министерством здравоохранения в Перечень орфанных заболеваний, опубликованный на официальном сайте ведомства, включены 153 группы болезней и 73 нозологии; из них к болезням нервной системы относятся 23 заболевания, хотя редких заболеваний с поражением нервной системы намного больше. Так, болезни эндокринной системы, расстройства и нарушения обмена веществ обуславливают

## ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ORPHAN DISEASES. CLINICAL CASE OF LATE-ONSET GLYCOGENOSIS TYPE II IN AN ADULT

L. P. Smertina, L. N. Kolbasin

**The aim** of the study is to present management analysis of a patient with Pompe disease belonging to the group of orphan diseases in order to improve its diagnostics, treatment, quality of patient life and reduce the level of mortality from the pathology. **Materials and methods.** The clinical case of glycogen storage disease type II (Pompe disease) with a late-onset in an adult is presented. The results of medical genetic counseling are quoted, as well as the problem of providing drug treatment to patients with orphan diseases is discussed. **Results.** The disease symptoms as slowly increasing muscular weakness primarily in paraspinal, pelvic and shoulder girdle muscles are presented. The difficulty of establishing a diagnosis of Pompe disease by primary care physicians is the rarity of glycogen storage disease type II. The characteristics of the disease are the absence of myographic signs of lower limb muscles damage and the prevalence of paraspinal muscles involvement confirmed by needle electromyography.

**Keywords:** orphan diseases, glycogen storage disease type II.

выраженный неврологический дефицит. Многие симптомы, особенно в начальной стадии заболевания, неспецифичны и требуют достаточно широкого дифференциально-диагностического поиска, на периферии которого обычно и остаются наследственные «заболевания-сироты», особенно если дебют заболевания имеет место у взрослого пациента (примерно у каждого второго, страдающего редкой болезнью).

В Европе общая численность пациентов, страдающих орфанными заболеваниями, составляет около 30 млн человек [2]. В России, по экспертным оценкам, количество пациентов с редкими заболеваниями может достигать 2 млн человек [3], но в регистре Минздрава РФ этих пациентов зарегистрировано гораздо меньше.

В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре ко времени написания этой статьи зарегистрировано 322 случая орфанных заболеваний, в том числе 141 – у детей, и это только болезни так называемой обязательной регистрации. Безусловно, орфанных болезней в Югре значительно больше – только за три последних года установлено более 200 новых случаев редких болезней. Ввиду редкости заболеваний врачи первичного звена, впрочем, как и отделений специализированной медицинской помощи, мало ориентированы на диагностику этих часто неизлечимых болезней.

Вместе с тем диагностика наследственных заболеваний очень актуальна, так как среди них есть курбельные, с хорошим результатом при своевременной начатой терапии. Кроме того, правильная диагностика заболевания позволяет определить риск наследования болезни для семьи пациента с проведением пренатальной диагностики. Наконец, точная диагностика наследственного заболевания может положить конец безуспешной и иногда затратной терапии ранее некорректно диагностированной патологии.

Следует отметить, что в 2012 г. из огромного количества существующих орфанных болезней в России был выделен и утвержден постановлением Правительства Российской Федерации от 26.04.2012 № 403 Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, лечение которых возложено на региональные бюджеты. Это означает, что проблемы лечения многих других нозологических форм, не включенных в данный перечень, остаются нерешенными на законодательном уровне, что требует привлечения внимания как соответствующего комитета Государственной Думы, так и Министерства здравоохранения РФ. К таким заболеваниям относится болезнь Помпе, или гликогеноз II типа.

Болезнь Помпе является аутосомно-рецессивной болезнью накопления, при которой имеется генетически детерминированный дефицит альфа 1,4-глюкозидазы (GAA, или кислой мальтазы). Ген данного фермента картирован на длинном плече 17-й хромосомы (локус 17q25.2-3). Наиболее часто встречаются инфантильная форма болезни и форма с поздним началом. Инфантильная форма протекает тяжело и характеризуется кардиомегалией, генерализованной мышечной слабостью, снижением мышечного тонуса, гепатомегалией и смертью в течение первого года жизни от респираторных осложнений. Клиническая картина инфантильной формы болезни Помпе достаточно однородна, именно эту форму заболевания описал И. К. Помпе в 1932 г. [4]. Существует менее тяжело протекающая неклассическая форма заболевания, описан-

ная Г. Херс [5]. Форма с поздним началом, которую еще называют ювенильной формой, или взрослой формой, возникает после первого года жизни и вызывает прогрессирующую мышечную слабость и нарастающую дыхательную недостаточность. У формы с поздним началом респираторные осложнения часто имеют серьезные клинические проявления. Различные формы в основном коррелируют с активностью GAA, которая у младенцев младше года обычно ниже 1 % от нормы, в то время как при ювенильной форме – менее 10 %, а у взрослых менее 40 %. Распространенность болезни Помпе с поздним началом составляет 1:57 000 [6].

Клинические симптомы формы с поздним началом с самого дебюта представлены, прежде всего, миопатией, природа которой может быть неясной длительное время, что может приводить к поздней диагностике заболевания. Мышечная слабость преобладает в мышцах тазового пояса, что затрудняет бег, ходьбу по лестнице, вставание со стула; слабость сопровождается болью в мышцах и спазмами (крампи). Половина пациентов с поздним началом заболевания испытывает боль в одной или нескольких частях тела [7]. Мышечные гипотрофии соответствуют степени парезов. Также в начале заболевания у части пациентов могут быть выявлены трудности жевания из-за слабости мышц нижней челюсти, снижение глоточного рефлекса и затруднения при глотании [8].

Снижение функции внешнего дыхания за счет вовлечения мышц диафрагмы при болезни Помпе с поздним началом может быть небольшим и потому незамеченным. Другим серьезным осложнением болезни Помпе могут быть аневризмы мозговых артерий [9]. У взрослых пациентов клиническая картина может быть гетерогенной, может имитировать другие нервно-мышечные заболевания [8]. Дифференциальный диагноз может потребоваться с другими заболеваниями с симптомами миопатии – мышечными дистрофиями, синдромом жесткой терминальной нити, миотонической дистрофией, генерализованной миастенией, спинальной амиотрофией, митохондриальными миопатиями, полимиозитом. Поскольку ранние симптомы болезни Помпе с поздним началом неспецифичны, на постановку диагноза требуется, по имеющимся данным, от 5 до 30 лет в одной трети случаев [10].

О болезни Помпе надо задуматься врачам на первичном приеме, врачам общей практики в тех ситуациях, когда у пациента имеется мышечная слабость, слабость дыхательной мускулатуры и/или повышение мышечных энзимов. За последние 5 лет в России выявлено 38 случаев болезни Помпе, из них 25 – с поздним началом, в том числе в 11 случаях – у взрослых. Следует отметить, что уже более 5 лет в России стала доступна бесплатная диагностика ряда энзимопатий (преимущественно из группы лизосомных болезней накопления), в том числе мукополисахаридозов I, II, VI типов, болезни Гоше, болезни Краббе, болезни Нимана – Пика, тип С, болезни Фабри, болезни Помпе и некоторых других заболеваний. При этом практически любой врач, подозревающий лизосомную болезнь накопления, может обратиться на «горячую линию» [11], бесплатно получить информацию об исследованиях, провести забор и отправку биологического материала за пределы региона для исследования. Энзимодиагностика проводится в течение 10–14 дней, молекулярная диагностика – около месяца.

Для диагностики непосредственно болезни Помпе в качестве скринингового теста используется оценка ак-

тивности фермента GAA, в качестве подтверждающего теста – оценка нуклеотидной последовательности гена GAA [12]. Оба теста проводятся из биологического материала, полученного путем нанесения нескольких капель капиллярной крови на специально подготовленную фильтровальную бумагу (метод сухого пятна, или DBS (dried blood spot)) [13]. Забор капиллярной крови проводится аналогично действующим правилам проведения неонатального скрининга новорожденных в России, и поскольку последний проводится во всех регионах страны, специальные бланки для забора и специально обученный медицинский персонал имеются практически в каждой медицинской организации, работающей с детским населением, а значит доступны для использования. После двух-трехчасового высушивания подписанный и упакованный в бумажный конверт бланк с информированным согласием пациента отправляется курьерской службой в ведущие федеральные медико-генетические центры страны для проведения лабораторных исследований. Для оценки активности кислой мальтазы в качестве лабораторного теста, как правило, применяется тандемная масс-спектрометрия – метод исследования вещества, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации компонентов пробы. Этот тест сочетает в себе простоту выполнения и высокую чувствительность, является оптимальным скрининговым тестом, так называемым «золотым стандартом», позволяющим малоинвазивно, быстро и довольно точно определить наличие дефицита активности фермента. Он может быть использован для скрининга большого числа пациентов многих болезней обмена. ДНК-диагностика проводится при наличии дефицита GAA в качестве дополнительного теста при подтверждающей диагностике болезни Помпе – она заключается в выявлении значимых вариантов (мутаций) в гене GAA методом секвенирования кодирующих и прилегающих интронных областей. Большинство больных являются компаунд-гетерозиготами. Мутации гена GAA, приводящие к развитию болезни Помпе, могут быть выявлены при исследованиях методами секвенирования нового поколения (next generation sequencing (NGS)) с последующим проведением направленного молекулярно-генетического анализа методом традиционного секвенирования по Сэнгеру. Полученные результаты позволяют проводить проспективное медико-генетическое консультирование и могут использоваться для пренатальной и преимплантационной диагностики в семье пробанда.

**Цель** – представить анализ ведения пациентки с болезнью Помпе, относящейся к группе орфанных заболеваний, для улучшения диагностики, лечения, качества жизни и снижения уровня летальности от данной патологии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен клинический случай гликогеноза II типа с поздним началом у взрослого – болезни Помпе. Пациентка С., 34 лет, обратилась к нам в 2017 г. с жалобами на общую мышечную слабость, боль в поясничном отделе позвоночника при длительном стоянии; затруднения при причесывании волос из-за слабости в руках; трудности при попытке лечь – приходится перекидывать ноги на кровать, при ходьбе по лестнице, при попытке сесть в транспорт; затруднения при разгибании туловища из положения «в наклон»; одышку при подъеме на один лестничный пролет или при ходьбе на 100 метров; трудности при вставании

с корточек. Во время сна пациентка просыпается, чтобы повернуться на бок (смена положения тела).

История заболевания: с 2008 г. пациентка стала отмечать трудности при выходе из машины, начала, по ее словам, запинаться и падать. Симптомы сохранялись на одном уровне до 2013 г., далее стала отмечать нарастание мышечной слабости, больше выраженной в ногах. Возникли трудности при вставании с корточек, со стула, вызывала затруднение ходьба по ступеням лестницы, при физических нагрузках отмечала возникновение одышки и усиление мышечной слабости. В январе 2017 г. при попытке сесть в автобус не смогла поднять вторую ногу на ступеньку, упала под автобус, но удалось благополучно подняться с посторонней помощью. С 2017 г. стала обращаться в медицинские организации, где жалобы и симптомы интерпретировались как проявления остеохондроза позвоночника и вегетативной дисфункции. В марте 2017 г. женщине было дано направление на стационарное лечение в неврологическое отделение Сургутской окружной клинической больницы. На отборе в стационар пациентке впервые был выставлен предварительный диагноз: пояснично-конечностная миопатия, генетически не уточненная форма. Было рекомендовано амбулаторное обследование: определение активности мышечных энзимов (креатинфосфокиназы, миоглобина в сыворотке крови), игольчатая электромиография (ЭМГ), медико-генетическое консультирование. В мае 2017 г. пациентке проведено медико-генетическое консультирование, в результате которого был взят образец крови методом DBS и направлен для проведения лабораторной диагностики (определение уровня фермента GAA и ДНК-диагностика при наличии дефицита GAA) в лабораторию наследственных болезней обмена Федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ) «Медико-генетический научный центр». Результаты ферментодиагностики были готовы на 14-й день, ДНК-диагностики – на 33-й день с момента поступления биологического материала пациентки в лабораторию.

В результате обследования было выявлено снижение активности альфа-глюкозидазы, составляющей 29 % от нижней границы референсного интервала. В гене GAA в результате полного анализа экзонов и прилегающих к ним интронных областей было выявлено изменение нуклеотидных последовательностей в белок-кодирующей части гена (с.): нуклеотидной последовательности с.-32-13T > G и нуклеотидной последовательности с.307T > G в гетерозиготном состоянии, что позволило установить наличие гликогеноза II типа. В период ожидания результата энзимо- и ДНК-диагностики пациентка прошла повторное игольчатое ЭМГ-исследование, но на этот раз областью исследования были выбраны не только мышцы конечностей, но и параспинальные мышцы. В мышцах конечностей по-прежнему был зарегистрирован нормальный ЭМГ-паттерн, но в параспинальных мышцах выявлены изменения, свидетельствующие о мышечном поражении: резкое укорочение длительности и снижение амплитуды потенциалов двигательных единиц по миогенному типу с умеренной спонтанной активностью.

После установления диагноза пациентка прошла полное обследование для определения степени заинтересованности всех органов и систем, результаты которого представлены далее.

Неврологический статус: сознание ясное. Когнитивные функции не страдают. Общемозговых симптомов нет. Зрачки равные. Фотореакция прямая и содружественная

сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Слабости жевательных мышц нет. Лицо симметричное. Фонация, глотание и артикуляция не нарушены. Глоточный рефлекс снижен. Язык по центру, без атрофий и фасцикулляций. Рефлексов орального автоматизма нет. Мышечная сила в руках 5 баллов в дистальных отделах и 4 балла в проксимальных отделах, в ногах в дистальных отделах 5 баллов и в проксимальных отделах 3 балла. Мышечный тонус в конечностях снижен. Гипотрофия мышц плечевого пояса в виде «крыловидных» лопаток; гипотрофия ягодичных мышц. Глубокие рефлексы снижены, равные. Патологических рефлексов нет. Брюшные рефлексы живые. Отмечается склонность к запорам. Расстройств координации и равновесия нет. Нарушений чувствительности нет. Отмечаются приемы «лестничного вставания». При переходе в горизонтальное положение руками вынуждена поднимать ноги на постель. Встать с корточек самостоятельно не может. По ровной поверхности передвигается самостоятельно, без посторонней помощи; походка не изменена. При вставании со стула прибегает к посторонней помощи.

В биохимическом анализе крови – увеличение креатининфосфокиназы (КФК) и миоглобина (КФК – 689,0 U/L при норме до 167 U/L; миоглобин – 390,7 мкг/л при норме до 76 мкг/л); умеренное повышение активности трансаминаз: аланинаминотрансфераза (АСТ) – 88,0 U/L при норме до 32 U/L; аспартатаминотрансфераза (АЛТ) – 101,0 U/L при норме 33 U/L; остальные показатели в пределах нормы. Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (компьютерная спирография) нарушений функции внешнего дыхания не выявило. Рентгенография легких – без патологии. Ультразвуковое исследование печени патологии не выявило.

По результатам эхокардиографии размеры камер сердца в пределах нормы. Систолическая функция желудочков хорошая. При игольчатой ЭМГ в нашем исследовании в большой ягодичной и параспинальной мышцах выявлялось резкое снижение длительности потенциалов двигательных единиц и снижение максимальной и средней амплитуды (в большой ягодичной мышце) по миогенному типу. Спонтанная активность не выявлена. По результатам обследования было сделано заключение, что в большой ягодичной и параспинальной мышцах слева выявляются признаки неактивного первично-мышечного процесса. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей бедер выявлены истончение мышечной ткани, нарушение архитектоники, чередование частично сохраненных мышц и фиброзно измененных тяжей, больше выраженные в левой конечности. Проведено МРТ-исследование мышц спины на поясничном уровне: отмечалось нарушение архитектоники мышц спины, больше выраженное слева, в виде чередования фиброзированных мышечных волокон с частично сохраненными. Магнитно-резонансная ангиография церебральных сосудов не выявила явных признаков аномалии их развития.

Исследование выполнялось на базе медицинских организаций г. Сургута при соблюдении этических норм, изложенных в Хельсинской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС), и с получением добровольного информированного согласия на участие в обследовании и лечении.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Симптомы у пациентки С. были представлены в дебюте заболевания развитием мышечной слабо-

сти, медленно нарастающей, с заинтересованностью прежде всего параспинальных мышц, а также мышц тазового и плечевого пояса. Симптомы нарастали настолько медленно, что пациентка длительное время не испытывала трудностей в быту и социальной жизни. Поводом для обращения в медицинские учреждения стали явные симптомы мышечной слабости, приведшие к падению в эпизоде, потребовавшем мобилизации мышечной силы, – подъем на ступеньку автобуса оказался невозможным, падение в аналогичном случае могло представлять угрозу для жизни. Обращение к врачам первичного звена не привело к диагностике миопатии. Врачи первичного звена, как оказалось, были мало знакомы с миопатией взрослых и интерпретировали симптомы как проявления остеохондроза, однако больные с поздним началом болезни нередко испытывают боли в тех или иных мышечных группах. Особенностью клинического случая является отсутствие мышечной заинтересованности при игольчатой миографии мышц нижних конечностей и выявление мышечного поражения по ЭМГ-паттерну только в параспинальных мышцах. Это диктует необходимость тщательного выбора мышц для проведения игольчатой электромиографии.

Если исследование мышц конечностей не выявляет первично-мышечного поражения, это не является основанием для исключения миопатии. При наличии мышечной слабости у пациентки не выявлено нарушений как функции внешнего дыхания, так и сердечной деятельности. Изменений со стороны внутренних органов на этапе нашего обследования не было выявлено. Это иллюстрирует относительно доброкачественное течение гликогеноза II типа с поздним началом у взрослых.

Несмотря на медленно прогрессирующее течение, болезнь постепенно приводит к осложнениям и инвалидизации пациента, в связи с чем актуально максимально раннее проведение специфического лечения, направленного на замедление прогрессирования болезни и поддержание оптимального качества жизни. До 2006 г. патогенетического лечения болезни Помпе не существовало, больным оказывалась только паллиативная помощь. Специфическая терапия оказалась возможной только с созданием препарата, замещающего дефицитный фермент – алглюкозидазы альфа [2]. В России препарат алглюкозидаза альфа (Майозайм®) зарегистрирован в 2013 г., однако обеспечение пациентов этим препаратом представляет большие сложности из-за его высокой стоимости. Гликогеноз II типа не относится к группе заболеваний из 7 нозологий, в случае которых обеспечение лекарственными препаратами относится к полномочиям федерального органа исполнительной власти. Поскольку не все субъекты Российской Федерации имеют возможность в полной мере обеспечить лекарственными препаратами очень высокой стоимости больных с орфанными заболеваниями, это приводит к судебным искам к региональным органам как со стороны граждан, так и инициированным в интересах граждан прокуратурой. Кроме того, болезнь Помпе не входит в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни гражданина или инвалидности, предусмотренных ч. 3 ст. 44 Федерального закона от 21.11.2011 № 323.

Таким образом, обеспечение лекарственными препаратами пациентов с болезнью Помпе законодательно не относится к полномочиям органов государ-

ственной власти субъектов РФ в сфере охраны здоровья. Внесенный в Госдуму законопроект, который рассматривает передачу на федеральный уровень полномочий по обеспечению лекарствами и специализированным медицинским питанием пациентов с орфанными заболеваниями, включенными в специальный перечень, не распространяется на болезнь Помпе. Алглюкозидаза альфа (Майозайм®) не входит и в список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Однако в настоящее время это единственный зарегистрированный в России препарат для ферментзаместительной терапии при данном заболевании. Фирма Санофи, производящая Майозайм®, проводит исследование Safari EFC14028 (COMET) для оценки эффективности другого препарата, пока названного Неозайм, но какие будут результаты исследования, какова будет стоимость нового препарата и будет ли он зарегистрирован в России – вопросы далекого будущего для нуждающихся пациентов и их лечащих врачей. В перспективе крайне важно, чтобы

источник финансирования лечения больных с болезнью Помпе был законодательно определен, и финансирование из федерального бюджета представляется наиболее реальным решением проблемы.

### ВЫВОДЫ

Орфанные заболевания являются редкими по определению, что обуславливает отсутствие клинического опыта в их диагностике и лечении у большинства врачей первичного звена.

Многие орфанные заболевания генетически детерминированы и не имеют эффективной терапии, но постепенно ситуация изменяется. Это должно стимулировать мотивацию врачей к ранней диагностике орфанных заболеваний, особенно курабельных. Для диагностики гликогеноза II типа разработан и доступен скрининг.

Одновременно существует проблема обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями дорогостоящим лечением пожизненно, поскольку источник финансирования при ряде нозологий законодательно не прописан.

### ЛИТЕРАТУРА

- Новиков П. В. Проблема редких (орфанных) заболеваний в Российской Федерации: медицинские и нормативно-правовые аспекты ее решения // Терапевт. архив. 2014. Вып. 2. С. 3–12.
- Orphanet : The portal for rare diseases and orphan drugs. URL: <https://www.orpha.net> (дата обращения: 19.10.2018).
- Куцев С. И. Путь пациента с редким диагнозом: нормативные документы и организация лечебно-диагностического процесса при орфанном заболевании в Российской Федерации // Нервно-мышеч. болезни. 2017. № 7 (4). С. 61–63.
- Pompe J. C. Over Idiopatische Hypertrophie van het hart // Ned Tijdschr Geneesk. 1932. Vol. 76. P. 304–325.
- Hers H. G. Alpha-glucosidase Deficiency in Generalized Glycogen Storage Disease (Pompe's disease) // Biochem J. 1963. Vol. 86. P. 11–17.
- American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine. Diagnostic criteria for late-onset (childhood and adult) Pompe disease // Muscle Nerve. 2009. Vol. 40. P. 149–209.
- Bembi B., Cerini E., Danesino C., Donatti M. A., Gasperini S., Morando L. et al. Diagnosis of Glycogenesis Type II // Neurology. 2008. Vol. 71 (Suppl. 2). P. 4–11.
- Kishnani P. S., Steiner R. D., Bali D., Berger K., Byrne B. J., Case L. E et al. Pompe Disease Diagnosis and Management Guideline // Genet Med. 2006. Vol. 8. P. 267–355.
- Winkel L. P., Hagemans M. L., Van Doorn P. A., Loonen M. C., Hop W. J., Reuser A. J. et al. The Natural Course of Non-Classic Pompe's Disease; a Review of 225 Published Cases // J Neurol. 2005. Vol. 252. P. 875–959.
- Kroos M. A., Pomponio R. J., Hagemans M. L., Keulemans J. L., Phipps M., DeRiso M. et al. Broad Spectrum of Pompe Disease in Patients with the Same c.-32-13T- > G Haplotype // Neurology. 2007. Vol. 68. P. 110–115.
- Aston Health : сайт. URL: <https://aston-health.com/> (дата обращения: 12.10.2018).
- Савостьянов К. В., Никитин С. С., Карпачева К. Е. Лабораторные исследования и болезнь Помпе: от подозрения до мониторинга терапии // Нервно-мышеч. болезни. 2016. № 6 (1). С. 54–62.
- Лаборатория наследственных болезней обмена веществ : сайт. URL: <http://labnbo.ru/> (дата обращения: 12.10.2018).

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Смертина Любовь Порфирьевна** – кандидат медицинских наук, врач-невролог, доцент кафедры кардиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: Smertina@yandex.ru.

**Колбасин Лев Николаевич** – кандидат медицинских наук, врач-генетик, заведующий медико-генетической консультацией, Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», г. Сургут; e-mail: kolbasin@cardioc.ru.

### ABOUT THE AUTHORS

**Lyubov P. Smertina** – PhD (Medicine), Neurologist, Associate Professor, Department of Cardiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: Smertina@yandex.ru.

**Lev N. Kolbasin** – PhD (Medicine), Genetics Doctor, Head, Genetic Consultation Unit, Surgut District Cardilogic Dispensary; e-mail: kolbasin@cardioc.ru.

# НАВИГАЦИОННАЯ СИСТЕМА КАК КРИТЕРИЙ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРОСТРАНСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, ОКАЗЫВАЮЩЕЙ ПЕРВИЧНУЮ МЕДИКО-САНИТАРНУЮ ПОМОЩЬ

*А. А. Курмангулов, Ю. С. Решетникова, Н. С. Брынза, Н. Н. Княжева*

**Цель** – оценить особенности новой модели организации медицинской помощи с использованием квалиметрии навигационных систем для повышения качества оказания медицинских услуг в медицинских организациях. **Материалы и методы.** Проведен обзор литературных источников в системе Российского индекса научного цитирования, Scopus, Pub Med по вопросу представления навигационных систем как средств визуализации медицинских организаций с глубиной исследования 10 лет. **Результаты.** Подробно отражена классификация навигационных систем, показаны возможности отдельных видов навигации и перспективы развития навигационных элементов как составных систем оптимизации системы здравоохранения с использованием принципов бережливого производства.

**Ключевые слова:** новая модель медицинской организации, бережливое производство, бережливые технологии, визуализация, навигация.

## ВВЕДЕНИЕ

Совершенствованию организации первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) населению за последние годы стало уделяться особо пристальное внимание как со стороны научного сообщества организаторов здравоохранения, так и со стороны органов исполнительной власти [1–3]. В мае 2018 г. президентом Российской Федерации В. В. Путиным был подписан Указ № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», в котором правительству РФ совместно с органами государственной власти субъектов РФ была поставлена задача подготовить двенадцать национальных проектов (программ) для «осуществления прорывного научно-технологического и социально-экономического развития РФ, увеличения численности

населения страны, повышения уровня жизни граждан, создания комфортных условий для их проживания, а также условий и возможностей для самореализации и раскрытия таланта каждого человека» [4].

В рамках национальной программы «Здравоохранение» профильным министерством определены восемь федеральных проектов, включая проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи», один из приоритетов которого – завершение формирования сети медицинских организаций (МО) первичного звена здравоохранения. Таким образом, указанный федеральный проект стал логичным продолжением другого приоритетного проекта 2017 г. Министерства здравоохранения РФ, поддержанного Советом по стратегическому развитию и приоритет-

## NAVIGATION SYSTEM AS QUALITY ASSESSMENT CRITERION OF MEDICAL ORGANIZATION'S SPACE PROVIDING PRIMARY HEALTH CARE

*A. A. Kurmangulov, Yu. S. Reshetnikova, N. S. Brynza, N. N. Knyazheva*

**The aim** of the study is to estimate the new model of medical organization's characteristics with qualimetry of navigation systems in order to improve health care delivery in medical organizations. **Material and methods.** The search of literature review in databases such as the Russian Science Citation Index, Scopus and Pub Med regarding the introduction of navigation systems as a means of visualization of medical organizations for the last 10 years is made. **Results.** The detailed classification of navigation systems is made. The possibilities of some navigation types and prospects of development of navigation elements as compound systems of healthcare optimization with principles of lean production are shown.

**Keywords:** new model of medical organization, lean production, lean technologies, visualization, navigation.

ным проектам при Президенте РФ, – «Создание новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [5]. Цель проекта по созданию новой модели МО состоит в повышении удовлетворенности населения качеством оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях до 60 % к 2020 году и до 70 % к 2022 году [2]. В свою очередь, основой данного приоритетного проекта стала управленческая концепция бережливого производства (lean production), активно внедряемая в систему здравоохранения с 2016 года при помощи национального пилотного проекта «Бережливая поликлиника» с участием государственной корпорации по атомной энергии «Росатом» [2, 6]. Однако эффективность системы оказания первичной медико-санитарной помощи с использованием квалиметрии навигационных систем в настоящий момент доказательно не представлена.

**Цель** – оценить особенности новой модели организации медицинской помощи с использованием квалиметрии навигационных систем для повышения качества оказания медицинских услуг в медицинских организациях.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников в системе Российского индекса научного цитирования, Scopus, Pub Med по вопросу представления навигационных систем как средств визуализации медицинских организаций с глубиной исследования 10 лет.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основоположниками концепции бережливого производства (БП) считаются японские инженеры Тайити Оно (Taiichi Ohno) и Сигео Синго (Shigeo Shingo), которые в 50-е годы XX века на автомобильном заводе Toyota стали трансформировать бизнес-процессы компании на основе повышения ценности для потребителя, выявления и сокращения потерь, постоянно улучшения всех видов деятельности и вовлечения персонала в развитие компании [7–8]. Постепенно БП стало внедряться в другие секторы экономики (оборонно-промышленный комплекс, авиастроение, металлургия, пищевая промышленность и др.) как в Японии, так и в других странах [8–9].

Расширение области применения БП способствовало добавлению к базовым принципам и методам новых средств (инструментов) и действий (шагов) из других управленческих концепций и практик [10]. В то же время эксперты рабочей группы от ведущих предприятий РФ в области внедрения бережливых технологий выделили в ГОСТ Р 56407-2015 «Бережливое производство. Основные методы и инструменты» всего восемь основных методов БП: стандартизация работы, организация рабочего пространства, картирование потока создания ценности, быстрая переналадка, защита от непреднамеренных ошибок, канбан, централизованное обслуживание оборудования и визуализация [11–12].

Метод визуализации занимает особое положение среди инструментария БП. В отличие от многих других методов визуализация признается, с одной стороны, как один из восьми основных методов БП, с другой – как один из двенадцати основных принципов БП, таких как приоритет обеспечения безопасности, сокращение потерь, постоянное улучшение, соблюдение стандартов и др. [9, 11].

В ГОСТ Р 56907-2016 «Бережливое производство. Визуализация» термин «визуализация» раскрывается как «расположение всех инструментов, деталей, производственных стадий и информации о результативности работы производственной системы таким образом, чтобы они были четко видимы, и чтобы каждый участник производственного процесса моментально мог оценить состояние системы» [13]. В связи с определенной смысловой полисемией и сложностью производственной лексики, в качестве возможного варианта трактовки метода визуализации для системы здравоохранения авторы статьи предлагают собственное определение термина «визуализация»: представление в наглядной форме информации для наилучшего зрительного восприятия и принятия верного решения.

Классическими способами и инструментами визуализации в БП считаются маркировка, оконтуривание, разметка, цветовое кодирование и информационные стенды [13–14]. Некоторые исследователи выделяют в отдельные элементы метод дорожных знаков, метод «было – стало», маркировку краской [15–16]. А. В. Сазонова с соавт. [14] добавляет к этому списку метод «графические рабочие инструкции».

Среди всех способов визуализации наибольшее распространение в МО получили информационные стенды, на которых размещается информация: о самой МО (структура, органы управления, контактные телефоны, график приема руководителем граждан и пр.); видах оказываемой медицинской помощи; страховых медицинских организациях, осуществляющих деятельность на территории субъекта РФ; оказании медицинской помощи отдельным категориям граждан в соответствии с законодательством РФ; льготном лекарственном обеспечении; правилах предоставления платных медицинских услуг (образец договора); здоровом образе жизни и др. К отдельной категории информационных стендов относятся навигационные стенды, являющиеся составной частью системы навигации МО.

Слово «навигация» имеет латинское происхождение от «navigo» – «плыть (на судне)» и изначально применялось к судовождению, поскольку в течение многих столетий основным видом перемещения людей на большие расстояния оставался водный транспорт [17]. По этой причине под навигацией понимали прежде всего теоретическое обоснование и практические приемы вождения судов в акваториях рек, водоемов, морей и океанов. В XX столетии с бурным развитием науки и техники стали появляться новые объекты и технологии навигации [18]. В отдельные виды были выделены автомобильная, воздушная, космическая, подземная, информационная навигации и др. [5]. Это привело к существенному расширению смыслового значения термина. В настоящий момент под навигацией понимают процесс управления объектом, имеющим собственные методы передвижения в определенном пространстве [19]. Система навигации состоит из теоретического обоснования и практического применения методов управления объектом – маршрутизации, выбора оптимального пути следования объекта в пространстве. При этом к объектам навигации стали относить не только технические средства передвижения, но и предметы, людей и информацию [19]. В частности, в настоящее время широко используется компьютерная навигация в области информационных ресурсов, электронных образовательных технологий и WEB-пространстве в целом [20].

Навигация является важной частью визуальной системы МО. Благодаря навигационным элементам пациенты могут ориентироваться среди помещений и коридоров, правильно определять необходимый маршрут и перемещаться на территории МО по выбранному маршруту без существенных отклонений [14]. Планирование перемещений и управление навигационной системой МО неразрывно связаны с необходимостью определения координат местоположения пациентов и параметров ориентации, осуществляемых в реальном масштабе времени [18]. Развитие средств навигационной системы МО так или иначе сопряжено с оценкой рассогласования текущего и заданного положения пациента, оценкой текущего отклонения пациента от заданной траектории движения, оценкой текущего значения скорости движения и с определением параметров пространственного расположения объектов внешней среды на пути движения пациента [21].

С точки зрения БП, навигационная система МО нацелена на исключение или сокращение лишних перемещений пациентов, относящихся к одному из семи основных видов потерь [22]. Результаты первых проектов, реализованных по программе «Бережливая поликлиника» в РФ, демонстрируют исходно избыточное количество перемещений пациентов по территории МО в процессе получения различных медицинских услуг из-за отсутствующей или несовершенной навигационной системы [1, 3]. В то же время следует отметить, что достаточно часто причинами этого являются неправильная логистика расположения кабинетов и структурных подразделений и несовершенная, а зачастую и полностью отсутствующая маршрутизация.

Создание новых систем навигации для МО и оценка действующих систем как средств создания современной модели поликлиники с ориентацией на формирование ценности для пациента и максимального уменьшения потерь приобретают все большую актуальность. 7 декабря 2018 г. в рамках видеоселекторного совещания всех 85 субъектов РФ с представителями Центра организации ПМСП и экспертами из госкорпорации «Росатом» впервые публично представлен проект перечня критериев новой модели МО, оказывающей ПМСП. Согласно данному проекту при оценке МО будут учитываться 9 критериев: потоки пациентов, качество пространства, управление запасами, стандартизация процессов, качество медицинской помощи, доступность медицинской помощи, вовлеченность персонала в улучшение процессов, формирование системы управления и эффективность использования оборудования. Качество пространства предлагается оценивать по показателям количества мест в зоне пребывания пациентов, системе навигации в МО, доле рабочих мест, обустроенных по системе 5С, и системе информирования в поликлинике. Для оценки системы навигации предлагается визуальный осмотр, движение по потоку и картирование процесса движения по потоку.

Появление критериев новой модели МО, оказывающей ПМСП, было прогнозируемо и даже ожидаемо. На фоне всеобщего концептуального понимания новой модели со стороны практического здравоохранения существовал запрос на объективные и измеримые критерии производимых изменений. В то же время предложенные в проекте критерии показатели, целевые значения и источники информации требуют определенных комментариев и пояснений. Рассмотрим более подробно критерий системы навигации МО.

Поиск в системе Российского индекса научного цитирования показал употребление термина «качество пространства» в подавляющем большинстве в контексте экономического или градостроительного пространства [23–24]. Так, под качеством городского пространства подразумевается способность городской среды удовлетворять объективные потребности и запросы жителей города в соответствии с общепринятыми в данный момент времени нормами и стандартами жизнедеятельности [25]. Очевидно, качество любого пространства в масштабах города, населенного пункта или здания, в частности – МО, является составным понятием. При его оценке необходимо учитывать не только навигацию, но и внутреннюю архитектуру здания, ремонт и дизайн помещений, инженерии и соответствующее меблирование.

Навигационная система МО состоит из трех основных уровней: архитектурно-планировочное решение, дизайн пространства и сами элементы навигации, такие как схемы, планы этажей, указатели, информационные панели, информеры и т. д.

Основой любой навигации является архитектурно-планировочное решение здания. С точки зрения БП, объемно-планировочная структура здания МО должна обеспечивать поточность (последовательность) основных и вспомогательных процессов, оптимизацию путей движения основных потоков пациентов и персонала, предметов и документов с целью сокращения основных потерь [26]. В РФ к настоящему времени сложилась ситуация смешанного типа архитектурных проектов МО, оказывающих ПМСП. Часть МО, построенных преимущественно еще в советское время, представляют собой классические архитектурные типовые (павильонные, блочные, централизованные) здания. В 90-е годы XX века основной вектор урбанистики сместился в направлении уплотнения уже застроенных районов, где использование типовых проектов было затруднительно, во-первых, из-за необходимости учитывать градостроительные особенности участка, во-вторых, в связи с тем, что внутренняя структура поликлиник, набор и мощность различных отделений должны быть приспособлены к потребностям конкретного района. Следует понимать, что именно архитектурный образ здания (расположение несущих стен, колонн, типы соединения помещений, варианты общих зон и т. п.) во многом определяет особенности перемещения пациентов и персонала МО внутри него. В случае сложного, запутанного планирования внутреннего пространства зданий МО с глобальными архитектурными просчетами даже самые современные технологические навигационные решения не смогут привести к приемлемому уровню ориентации пациентов внутри МО.

При рассмотрении вопроса под навигацией чаще всего понимается внутренняя система ориентации в МО (indoor-навигация): помещения, коридоры, холлы и др. [27–28]. В то же время другим уровням ориентации в навигации уделяется существенно меньшее внимание. Данные о промежуточной системе ориентации (движение по окружающей территории, парковка, выезды с территории МО и др.) и внешней системе ориентации (расположение на карте населенного пункта, других МО, структуры управляющих органов и др.) в настоящий момент в проектах БП не представлены. Самой вероятной причиной отсутствия аналитики по другим системам ориентации является особенность изучения выбираемых процессов – началом карти-

рования процесса служит физический вход пациента в здание МО без учета времени и маршрута перемещения пациента по прилегающей к МО территории [3].

Дизайн пространства МО заключается в создании условий, обеспечивающих удобное, функциональное и приятное с эстетической точки зрения взаимодействие пациента и персонала МО. Проектирование дизайна системы визуальной навигации состоит из анализа объекта и составления технического задания на оформление, включающих в себя: цветовое, графическое и технологическое решения, эскизы-чертежи типовых изделий, схему размещения элементов визуальной коммуникации на объекте [16]. Стилистическое оформление интерьера МО может включать в себя и стиль системы навигации. В этом случае навигационная система МО будет выполнять не только прямую функцию (ориентация в пространстве), но и дополнительную (информирование пациентов о бренде/образе МО).

Среди основных конструкций, используемых для создания системы навигации, можно назвать пилоны, световые панели, пластиковые таблички и другие напольные и подвесные конструкции [21]. При создании систем навигации часто используются изображения планов помещения и пиктограммы, размещаемые на указателях в целях упрощения восприятия информации. Навигационные элементы могут быть настенными, напольными, подвесными конструкциями или представлять собой отдельно стоящие конструкции (баннер-растяжка, стойка-путеводитель, световой стритбокс и др.) [16, 28].

Средства навигационных систем МО в настоящий момент представлены в основном визуальными устройствами, менее распространены тактильные устройства и являются большой редкостью звуковые устройства. В то же время возможности современных технологических решений позволяют воздействовать не только на зрительный анализатор, но и на другие ор-

ганы чувств [23]. Так, тактильные устройства в МО могут быть представлены информационными стендами с выпуклыми надписями или шрифтом Брайля при входах в помещения; направляющими поручнями в коридорах; рельефными поэтажными планами на лестничных площадках, в вестибюлях и лифтовых холлах; изменяемыми по фактуре типами покрытий пола перед препятствиями и местом изменения направления движения (входами, подъемами, лестницами, лифтами, поворотами коридоров и т. п.) [26]. Звуковыми устройствами навигационных систем являются звуковые маяки при входах, пересечениях путей движения, радиотрансляция в лифтовых кабинах, во вспомогательных помещениях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод визуализации, с одной стороны, находит широкое применение в различных сферах системы здравоохранения, с другой – признается одним из основных инструментариев и принципов БП. Навигационная система МО является важной частью системы визуализации и одним из критериев характеристики качества пространства. Основы навигации складываются из архитектурно-планировочного решения, дизайна пространства и элементов навигации. Основная функция навигационной системы заключается в создании комфортных условий пребывания пациентов в МО с быстрой ориентацией в пространстве и возможностью самостоятельно выбрать оптимальный маршрут своего передвижения по территории МО. В то же время квалиметрия систем навигации не только МО, но и любых других зданий и помещений в настоящий момент доказательно не представлена. Разработка количественных и качественных критериев оценки навигационных систем МО требует комплексного подхода с обязательным учетом особенностей сложившейся ситуации в области архитектурно-планировочных решений МО РФ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Валиуллина Л. А., Зайцева Е. А. Внедрение принципов бережливого производства в систему здравоохранения ХМАО – Югры // Вестник Сургут. гос. ун-та. 2017. № 2. С. 32–35.
2. Курмангулов А. А., Решетникова Ю. С., Багиров Р. Н., Фролова О. И., Брынза Н. С. Возможности диаграммы Исикавы в качестве инструментария бережливого производства в здравоохранении Российской Федерации // Забайкал. мед. вестн. 2018. № 3. С. 37–45.
3. Урванцева И. А., Мигунова С. Г., Кожокарь К. Г. Реализация концепции бережливого производства на примере работы поликлинической службы кардиологического диспансера: опыт БУ «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии» // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. 2018. № 2 (15). С. 3–14.
4. Ташбулатова А. Н., Ташбулатова Л. Р. SWOT-анализ современного состояния сферы здравоохранения в контексте обеспечения национальной безопасности Российской Федерации // Вектор экономики. 2018. № 6 (24). С. 58.
5. Карайланов М. Г. Внедрение бережливого производства в медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь // Интернаука. 2018. № 1 (35). С. 7–9.
6. Курмангулов А. А., Решетникова Ю. С., Багиров Р. Н. Фабрика процессов – новый формат организации образовательного процесса в высшем учебном заведении // Высшее образование в России. 2018. № 5. С. 37–41.
7. Гродзенский С. Я., Еманаков И. В., Овчинников С. А. Бережливое производство – прошлое и настоящее // Инновац., информац. и коммуникац. технологии. 2016. № 1. С. 204–207.
8. Погребняк С. И. Бережливое производство: формула эффективности. М.: Триумф, 2013. 99 с.
9. Давыдова Н. С. Бережливое производство: моногр. Ижевск: Изд-во Ин-та экономики и управления ГОУ ВПО «УдГУ», 2012. 138 с.
10. Полковникова Е. Е. Использование технологий бережливого производства в аэрокосмической отрасли // Актуал. проблемы авиации и космонавтики. 2017. Т. 3. № 13. С. 395–396.
11. ГОСТ Р 56407-2015. Бережливое производство. Основные методы и инструменты. М.: Стандартинформ, 2015. 16 с.
12. Латуха О. А. Применение международного опыта бережливого производства в концепции устойчивого развития медицинской организации // Вестн. Новосиб. гос. пед. ун-та. 2018. Т. 8. № 1. С. 239–254.

13. ГОСТ Р 56907-2016 Бережливое производство. Визуализация. М. : Стандартинформ, 2017. 7 с.
14. Сазонова А. В., Кудрявенкова О. Л. Визуальный менеджмент как решение проблемы аттестации рабочих мест на современных предприятиях // Экономика и управление: новые вызовы и перспективы. 2013. № 5. С. 196–198.
15. Бурыкин И. М., Вафин А. Ю., Хафизьянова Р. Х. Повышение эффективности менеджмента учреждений здравоохранения в современных условиях на основе принципов бережливого производства // Фундамент. исслед. 2013. № 7–3. С. 523–529.
16. Вахрушева А. А. Актуальные принципы наземной навигации // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2016. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/> (дата обращения: 24.12.2018).
17. Глазунов А. С. Спутниковые и компьютерные технологии для прикладной навигации // Интерактив. наука. 2017. № 3 (13). С. 12–15.
18. Матвеев В. В., Распопов В. Я. Основы построения бесплатформенных инерциальных навигационных систем. СПб. : ЦНИИ Электроприбор, 2009. 280 с.
19. Рейтор К. О сущности навигации // Межотраслевой журнал навигационных технологий : электрон. науч. журн. 2017. № 1. URL: <http://vestnik-ghonass.ru/> (дата обращения: 24.12.2018).
20. Курмангулов А. А., Фролова О. И., Соловьева С. В. Перспективы внедрения электронного обучения в образовательный процесс медицинского вуза // Высшее образование в России. 2017. № 8–9. С. 116–120.
21. Lee M. H., Chen Y. J., Li T. H. S. Sensor fusion design for navigation and control of an autonomous vehicle // Systems, Man, and Cybernetics (SMC), 2011 : IEEE International Conference on. IEEE. 2011. P. 2209–2214.
22. Жонс Д., Вумек Д. Бережливое производство. Как избавиться от потерь и добиться процветания вашей компании. М. : Олимп : Бизнес, 2016. 476 с.
23. Лазарева О. Д. Динамический подход в анализе качества городского пространства // Творчество и современность. 2017. № 1 (2). С. 79–86.
24. Устинова О. Е. Оценка состояния (качества) экономического пространства во взаимодействии участников инновационного процесса // Инновационное развитие экономики. 2018. № 3 (45). С. 110–117.
25. Петровская Е. И. Градостроительный регламент, средовые коды и критерии качества городского пространства // Architecture and Modern Information Technologies. 2017. № 2 (39). С. 268–283.
26. Свод правил 158.13330.2014. Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования (с изменением № 1). URL: <http://docs.cntd.ru/> (дата обращения: 24.12.2018).
27. Хворостов Д. А. Традиции и инновации в современном преподавании дизайна // Вестн. Омск. гос. пед. ун-та. Гуманитар. исслед. 2015. № 4 (8). С. 105–109.
28. Монгуш А. В., Кикин П. М. Обзор технологий indoor-навигации // Интерэкспо Гео-Сибирь. 2017. № 1. URL: <https://cyberleninka.ru/> (дата обращения: 24.12.2018).

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Курмангулов Альберт Ахметович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; e-mail: [kurmangulovaa@tyumsmu.ru](mailto:kurmangulovaa@tyumsmu.ru).

**Решетникова Юлия Сергеевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; e-mail: [reshetnikovays@tyumsmu.ru](mailto:reshetnikovays@tyumsmu.ru).

**Брынза Наталья Семеновна** – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; e-mail: [brynzans@tyumsmu.ru](mailto:brynzans@tyumsmu.ru).

**Княжева Наталья Николаевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Института непрерывного профессионального развития, Тюменский государственный медицинский университет; e-mail: [knyazhevann@tyumsmu.ru](mailto:knyazhevann@tyumsmu.ru).

#### ABOUT THE AUTHORS

**Albert A. Kurmangulov** – PhD (Medicine), Associate Professor, Public Health and Healthcare Department, Continuous Professional Development Institute, Tyumen State Medical University; e-mail: [kurmangulovaa@tyumsmu.ru](mailto:kurmangulovaa@tyumsmu.ru).

**Yuliya S. Reshetnikova** – PhD (Medicine), Associate Professor, Public Health and Healthcare Department, Continuous Professional Development Institute, Tyumen State Medical University; e-mail: [reshetnikovays@tyumsmu.ru](mailto:reshetnikovays@tyumsmu.ru).

**Natalya S. Brynza** – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Head, Public Health and Healthcare Department, Continuous Professional Development Institute, Tyumen State Medical University; e-mail: [brynzans@tyumsmu.ru](mailto:brynzans@tyumsmu.ru).

**Natalya N. Knyazheva** – PhD (Medicine), Associate Professor, Public Health and Healthcare Department, Continuous Professional Development Institute, Tyumen State Medical University; e-mail: [knyazhevann@tyumsmu.ru](mailto:knyazhevann@tyumsmu.ru).

# КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОМОРБИДНОЙ СОСУДИСТОЙ ОТЯГОЩЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

А. Х. Хасанов, Р. А. Давлетшин, Ф. З. Асфандияров, Э. М. Колчина, Д. И. Мехдиев, А. М. Амирова

**Цель** – определение особенностей коморбидной отягощенности у больных с мультифокальным атеросклерозом с учетом гетерогенности клинической симптоматики для определения топологии поражения и профилактики заболеваний. **Материалы и методы.** Методом иерархического анализа категориальных переменных больные были разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца (1-й – 96 человек), головного мозга (2-й – 96 человек) и артерий нижних конечностей (3-й – 96 человек), подтвержденного коронароангиографией, ультразвуковой доплероскопией магистральных артерий головы и нижних конечностей. У всех больных проводили оценку клинического состояния, ЭКГ, ЭХО-КГ. **Результаты.** У больных 1-го кластера установлено преобладание артериальной гипертензии III стадии и наличие стеноза в бассейне левой сонной артерии > 30 %. Гемодинамически значимый стеноз в бассейне правой общей сонной артерии, наличие атеросклеротической бляшки правой и левой общей сонной артерии преобладали среди больных 3-го кластера.

**Ключевые слова:** мультифокальный атеросклероз, коморбидная отягощенность, цереброваскулярное заболевание, артериальная ишемия нижних конечностей, артериальная гипертензия, перемежающаяся хромота, профилактика.

## ВВЕДЕНИЕ

Важной задачей развития мультидисциплинарной ангиологии является поиск путей точной диагностики, определение наиболее информативных признаков сосудистой коморбидной отягощенности, к числу которых относится раннее развитие мультифокального атеросклероза (МФА) с клинической манифестацией поражения брахиоцефальных артерий и артерий нижних конечностей (АНК) [1]. Сложность

своевременного выявления острых васкулярных событий заключается в необходимости правильно оценить возможности развития ремоделирования в этих сосудистых бассейнах с учетом коморбидного фона и установлением принадлежности к клиническому кластеру МФА, а также с учетом особенностей клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы [2–6].

## CLINICAL AND INSTRUMENTAL INDICATORS OF VASCULAR COMORBIDITY IN PATIENTS WITH MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

A. Kh. Khasanov, R. A. Davletshin, F. Z. Asfandiyarov, E. M. Kolchina, D. I. Mekhdiyev, A. M. Amirova

**The aim** of the study is to identify comorbidity characteristics in patients with multifocal atherosclerosis taking into account the heterogeneity of clinical symptomatology for estimation of disease topography and prevention. **Materials and Methods.** According to the hierarchical analysis of categorical variables patients are divided up into 3 clusters: cluster 1 (96 patients) – clinical manifestations of atherosclerotic cardiovascular disease; cluster 2 (96 patients) – cerebral atherosclerosis; cluster 3 (96 patients) – lower extremity arterial disease. The diseases are proved at coronary angiography, Doppler ultrasonography of the major artery of the head and lower extremities. Clinical state, electrocardiogram, and echocardiogram in all patients are evaluated. **Results.** Patients of the cluster 1 are diagnosed with a predominance of stage 3 arterial hypertension and stenosis > 30 % in the left internal carotid artery territory. Hemodynamically significant stenosis in the right common carotid artery territory, atherosclerotic plaques in the right and left common carotid arteries are dominant among patients of the cluster 3.

**Keywords:** multifocal atherosclerosis, comorbidity, cerebrovascular disease, chronic lower limb ischemia, arteriogenesis, arterial hypertension, intermittent lameness.

По данным исследований многососудистого поражения артерий, включенных в Фремингемский регистр (МФА), данная патология ассоциируется с повышенным риском таких осложнений, как наличие инсульта в анамнезе или перемежающейся хромоты, которые были сопряжены с двукратным увеличением риска развития инфаркта миокарда [7]. Около половины больных МФА с сосудистой коморбиднойотягощенностью умирают главным образом от инфаркта миокарда (ИМ) или инсульта в течение 7 лет после установления диагноза [8]. При этом в литературе отсутствуют единые общепринятые критерии оценки уровня стенозов, объемной скорости кровотока, наличия атеросклеротической бляшки и описание методов их оценки [9], а также определение гемодинамически значимых показателей поражения брахиоцефальных артерий (БЦА) и сосудов нижних конечностей у мужчин и женщин трудоспособного возраста с наличием МФА [10]. Кроме того, не рассмотрены вопросы топика поражения при коморбидности для профилактики заболеваний.

**Цель** – определение особенностей коморбидной отягощенности у больных с мультифокальным атеросклерозом с учетом гетерогенности клинической симптоматики для определения топика поражения и профилактики заболеваний.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В программу медицинского осмотра, ориентированную на МФА, включены 1 637 больных, находившиеся на стационарном лечении в Региональном сосудистом центре № 1 на базе «Больницы скорой медицинской помощи» г. Уфы в период с 2010 по 2017 годы, из них 288 человек – с наличием МФА. В зависимости от преимущественного поражения сосудистого бассейна больные методом иерархического анализа категориальных переменных были разделены на 3 кластера согласно клинической манифестации атеросклеротического поражения сердца (1-й – 96 человек), головного мозга (2-й – 96 человек) и артерий нижних конечностей (3-й – 96 человек), подтвержденных коронароангиографией (КАГ), ультразвуковой доплероскопией (УЗДС) магистральных артерий головы (МАГ) и нижних конечностей. Средний возраст больных 1-го

кластера составил  $50,06 \pm 8,49$  года, 2-го кластера –  $48,42 \pm 9,86$  года, 3-го кластера –  $55,06 \pm 4,11$  года.

Во время пребывания в стационаре пациенты были обследованы по единому протоколу, включавшему комплексный клинико-анамнестический и инструментальный мониторинг с анализом жалоб, сведений о наличии признаков МФА, подтвержденных проведением в разное время коронароангиографии (КАГ), УЗДС магистральных артерий головы, сосудов брюшной полости и нижних конечностей. При необходимости больных направляли на компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию (КТ, МРТ) головного мозга и органов грудной клетки (ОГК).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 2.2 для определения вида распределения (критерий Шапиро – Уилка). При сравнении более двух групп по качественному и количественному признакам использовался метод рангового анализа Краскела – Уоллиса. Для сравнения двух связанных выборок по количественным признакам при распределении, отличном от нормального, использован критерий Вилкоксона. Комбинацию значений категориальных переменных реализовывали с помощью иерархического алгоритма трехкластерной модели с использованием критерия  $\chi^2$ . На основании дендрограмм, диаграмм и цифровых характеристик выполняли стратификацию клинико-инструментальных данных на кластеры МФА с определением их количества и высчитыванием процентного соотношения. Статистическую значимость различия определяли при уровне значимости  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости артериальной гипертензии III стадии (АГ III) в 1-м кластере была высокой (табл. 1) и составила 95,8 % ( $n = 92$ ), во 2-м – 66,7 % ( $n = 64$ ) ( $p_{1-2} = 0,0012$ ). Инсульт в анамнезе у пациентов 2-го кластера определялся в 52,1 % случаев ( $n = 50$ ), у больных 3-го кластера – в 10,4 % ( $n = 10$ ), 1-го кластера – в 8,3 % случаев ( $n = 8$ ) ( $p_{2-1,3} = 0,0000$ ). Перемежающаяся хромота выявлена у пациентов 3-го кластера в 78,1 % ( $n = 75$ ), 2-го – 40,6 % ( $n = 39$ ) и 1-го – 33,3 % случаев ( $n = 32$ ) ( $p_{3-1,2} = 0,0000$ ).

Таблица 1

Общая клинико-сосудистая характеристика МФА высокого риска

Показатель	P	1-й кластер (n = 96)	2-й кластер (n = 96)	3-й кластер (n = 96)
Средний возраст, лет		$50,06 \pm 8,49$	$48,42 \pm 9,86$	$55,06 \pm 4,11$
Пол, мужчины/женщины	всего	48/48	48/48	48/48
Инфаркт миокарда в анамнезе, всего	$P_{1-2,3} = 0,0000$ $P_{3-2} = 0,0000$	49 (51,1 %)	4 (4,2 %)	14 (14,6 %)
Острое нарушение мозгового кровообращение в анамнезе, всего	$P_{2-1,3} = 0,0000$ $P_{3-1} = 0,1032$	8 (8,3 %)	50 (52,1 %)	10 (10,4 %)
Перемежающаяся хромота, всего	$P_{3-1,2} = 0,0000$ $P_{2-1} = 0,0861$	32 (33,3 %)	39 (40,6 %)	75 (78,1 %)
Артериальная гипертензия III стадии, всего	$P_{1-2} = 0,0012$ $P_{3-2} = 0,0687$	92 (95,8 %)	64 (66,7 %)	71 (73,9 %)

Все мужчины 1-го кластера (n = 48) имели АГ III стадии, в 54,2 % случаев (n = 26) в сочетании с нестабильной стенокардией, в 68,7 % случаев (n = 33) – с ИМ в анамнезе. Среди мужчин из числа пациентов 1-го кластера, перенесших ОИМ, элевация сегмента ST выявлена у 36,4 % пациентов (n = 12), в сочетании с мерцательной аритмией (21,2 %, n = 7), атерокальцинозом аорты и ее ветвей (15,2 %, n = 5).

При динамическом наблюдении больных 2-го кластера АГ III стадии установлено у 66,7 % больных (n = 64), стабильная стенокардия 2ФК выявлялась в 43,7 % (n = 42), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – в 30,2 % случаев (n = 29), при этом отмечался достаточно вы-

сокий уровень перенесенного инсульта в анамнезе – 52,1 % (n = 50) (табл. 2, рис. 1).

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) на момент осмотра установлено у 43,7 % пациентов (n = 42), среди них ишемический инсульт выявлен в 38,1 % (n = 16), внутримозговое кровоизлияние – в 19 % случаев (n = 8). Геморрагический инсульт у 11,9 % обследованных (n = 5) развился в результате аневризмы средней мозговой артерии. Транзиторные церебральные ишемические приступы диагностированы у 20,8 % (n = 20), поздний восстановительный период ОНМК – у 11,5 % (n = 11) больных.

Таблица 2

**Ишемическая характеристика сердца больных с мультифокальным атеросклерозом**

Показатель	P	1-й кластер (n = 96)	2-й кластер (n = 96)	3-й кластер (n = 96)
		Сравниваемые группы		
<b>3-й сегмент правой коронарной артерии (ПКА)</b>				
Средний уровень стеноза, %	$P_{1-2} = 0,0000$ $P_{3-1} = 0,2741$ $P_{3-2} = 0,0000$	25,19 ± 2,59	7,01 ± 1,47	38,44 ± 4,71
Стеноз < 50 %	$P_{2-1} = 0,5432$ $P_{2-3} = 0,5101$ $P_{1-3} = 0,5657$	83 (86,5 %)	95 (98,9 %)	76 (79,2 %)
<b>6-й сегмент передней межжелудочковой артерии (ПМЖА)</b>				
Средний уровень стеноза, %	$P_{1-2} = 0,0125$ $P_{1-3} = 0,3094$ $P_{3-2} = 0,0357$	34,69 ± 2,99	19,02 ± 2,83	29,82 ± 3,29
Стеноз < 50 %	$P_{2-1} = 0,0285$ $P_{3-1} = 0,0321$ $P_{2-3} = 0,1109$	59 (61,4 %)	84 (87,5 %)	79 (82,3 %)

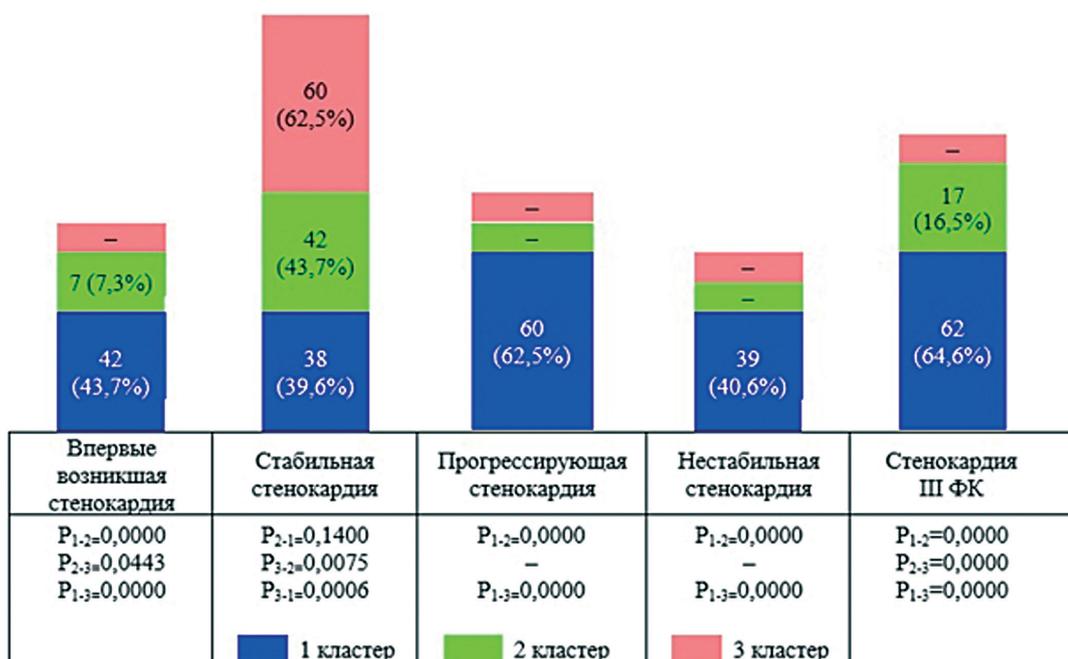


Рис. 1. Ишемическая характеристика сердца больных с мультифокальным атеросклерозом

Анализ клинических симптомов и функциональных показателей больных 3-го кластера выявил: наличие окклюзионного синдрома (ОКС) у 50 % (n = 24) женщин; преобладание у мужчин АГ II степени с четвертым риском – 58,3 %, (n = 28); стабильную стенокардию с 2 ФК – 64,6 % (n = 31); раннее начало цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) без перенесенного инсульта в анамнезе – 77,1 % (n = 37). Среди мужчин и женщин перемежающаяся хромота установлена у 79,2 % (n = 76) больных, при этом функциональное ЭКГ-исследование выявило косонисходящее снижение сегмента

ST у 20,8 % (n = 20) обследованных, гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) – у 17,7 % (n = 17), желудочковые экстрасистолы в сочетании с рубцовыми изменениями ЛЖ – у 20,8 % (n = 20).

Синдром Лериша с преимущественным поражением левой голени и стопы с последующим аорто-бедренным шунтированием выявлен у 20,8 % (n = 20); хроническая артериальная ишемия нижних конечностей (ХАИНК) IV степени – у 17,7 % (n = 17); ХАИНК II степени – у 20,8 % (n = 20) больных. Данные УЗДС представлены в табл. 3.

Таблица 3

## Показатели гемодинамики сонных артерий больных с мультифокальным атеросклерозом

Показатель	Уровень значимости P	1-й кластер (n = 96)	2-й кластер (n = 96)	3-й кластер (n = 96)
		Сравниваемые группы		
<b>Правая ОСА</b>				
Толщина комплекса интима-медиа, мм	$P_{1-2} = 0,0132$ $P_{3-1} = 0,3374$ $P_{3-2} = 0,0060$	1,123 ± 0,185	1,049 ± 0,230	1,200 ± 0,065
Наличие атеросклеротической бляшки	$P_{1-2} = 0,0000$ $P_{3-1} = 0,0001$ $P_{3-2} = 0,0000$	42 (43,7 %)	21 (21,8 %)	76 (79,2 %)
Стеноз по диаметру, %	$P_{1-2} = 0,0000$ $P_{3-1} = 0,0028$ $P_{3-2} = 0,0000$	23,28 ± 17,52	15,29 ± 10,41	35,34 ± 12,31
Степень стеноза > 30 %	$P_{1-2} = 0,0000$ $P_{3-1} = 0,0022$ $P_{3-2} = 0,0000$	47 (48,9 %)	18 (18,7 %)	56 (58,3 %)
<b>Левая ОСА</b>				
Толщина комплекса интима-медиа, мм	$P_{1-2} = 0,0094$ $P_{3-1} = 0,0810$ $P_{3-2} = 0,0000$	1,12 ± 0,19	1,07 ± 0,20	1,22 ± 0,04
Наличие атеросклеротической бляшки	$P_{1-2} = 0,0001$ $P_{3-1} = 0,0002$ $P_{3-2} = 0,0000$	31 (32,3 %)	15 (15,6 %)	56 (58,3 %)
Стеноз по диаметру, %	$P_{1-2} = 0,2851$ $P_{3-1} = 0,0695$ $P_{3-2} = 0,0000$	18,89 ± 14,33	15,66 ± 9,23	24,65 ± 15,57
Степень стеноза > 30 %	$P_{1-2} = 0,0000$ $P_{1-3} = 0,0036$ $P_{3-2} = 0,0000$	42 (43,7 %)	14 (14,6 %)	36 (37,5 %)

По данным УЗДС сонных артерий (СА) средняя степень стеноза общей сонной артерии (ОСА) преобладала у больных 1-го и 3-го кластеров (23,28 ± 17,52 % и 35,34 ± 12,31 % справа; 18,89 ± 14,33 % и 24,65 ± 15,57 % слева), что свидетельствовало о тенденции к большей выраженности поражения ОСА у них в сравнении со 2-м кластером ( $p_{3-2} = 0,0000$ ), которое более значимо отмечалось справа. Стенозирующее поражение СА среди больных 2-го кластера выявляли реже и значимость стеноза была ниже. Однако у 25 % (n = 24) исследуемых выявлено увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий до 1,3 мм и более, что расценивали как признак атеросклеротического поражения ОСА.

Значения ТКИМ коррелировали с показателями средней степени стеноза ОСА ( $r = 0,87$  справа,  $r = 0,81$  слева,  $p = 0,0000$ ). Вместе с тем менее значимое стенозирование артериального русла было в правой ОСА у больных 2-го кластера и составило в среднем 15,29 ± 10,41 %. А максимальная степень стеноза 35,34 ± 12,31 % наблюдалась у больных 3-го кластера. Гемодинамически значимый стеноз правой ОСА преобладал среди больных 3-го кластера, в котором 58,3 % ( $p_{3-2} = 0,0000$ ;  $p_{3-1} = 0,0022$ ) имели степень стеноза > 30 %. А в бассейне левой ОСА стенозирование > 30 % выявлено преимущественно у больных 1-го кластера (43,7 %), что значимо выше по сравнению со 2-м (14,6 %) и 3-м (37,5 %) кластерами ( $p_{1-2} = 0,0000$  и  $p_{1-3} = 0,0036$ ).

Наличие атеросклеротической бляшки правой ОСА выявлялось преимущественно среди пациентов 3-го кластера и составило 79,2 %, при этом статистически значимое различие выявлено между 3-м и 2-м кластерами ( $p = 0,0000$ ), а также между 3-м и 1-м кластерами ( $p = 0,0001$ ). В левой ОСА наличие атеросклеротической бляшки также преобладало среди больных 3-го кластера – 58,3 %, что статистически значимо выше по сравнению со вторым (15,6 %) и первым (32,3 %) кластерами ( $p_{3-2} = 0,0000$ ;  $p_{3-1} = 0,0002$ ).

В таблице 4 приведены показатели УЗДС общих бедренных артерий (ОБА) у больных МФА высокого риска. У пациентов 1-го кластера средняя ТКИМ правой ОБА составила  $1,12 \pm 0,18$  мм; 2-го кластера –  $1,08 \pm 0,22$  мм; 3-го кластера –  $1,16 \pm 0,14$  мм. Увеличение

ТКИМ обусловлено развитием атеросклеротического поражения ОБА, которое преобладало у больных 3-го кластера по сравнению со 2-м кластером ( $p_{4-3} = 0,0283$ ). При сравнении объемной скорости кровотока получены результаты, свидетельствующие о более низком ее уровне у больных 3-го кластера ( $0,52 \pm 0,15$  м/с) по сравнению с 1-м кластером ( $0,63 \pm 0,10$  м/с),  $p_{2-4} = 0,0002$ .

Гемодинамически значимым изменением левой ОБА было также значительное преобладание больных 3-го кластера с увеличением ТКИМ ( $1,22 \pm 0,08$  мм), что сопоставимо со снижением у них объемной скорости кровотока ( $0,54 \pm 0,15$  м/с) по сравнению с 1-м и 2-м кластерами –  $0,64 \pm 0,08$  м/с и  $0,63 \pm 0,08$  м/с ( $p_{2-4} = 0,0001$ ,  $p_{3-4} = 0,0001$ ).

Таблица 4

Показатели гемодинамики общих бедренных артерий при мультифокальном атеросклерозе

Показатель	Уровень P	Контроль (n = 96)	1-й кластер (n = 96)	2-й кластер (n = 96)	3-й кластер (n = 96)
<b>Правая общая бедренная артерия</b>					
Диаметр, мм	$P_{3-2} = 0,0000$ $P_{3-4} = 0,6180$ $P_{4-2} = 0,0058$	$8,247 \pm 0,365$	$7,075 \pm 0,679$	$7,617 \pm 0,790$	$7,528 \pm 0,848$
Скорость max, м/с	$P_{2-3} = 0,1092$ $P_{2-4} = 0,0002$ $P_{3-4} = 0,0005$	$0,882 \pm 0,072$	$0,626 \pm 0,105$	$0,613 \pm 0,104$	$0,522 \pm 0,146$
Толщина комплекса интимамедиа, мм	$P_{2-3} = 0,0932$ $P_{4-2} = 0,2853$ $P_{4-3} = 0,0283$	$0,781 \pm 0,056$	$1,118 \pm 0,181$	$1,077 \pm 0,217$	$1,159 \pm 0,141$
<b>Левая общая бедренная артерия</b>					
Диаметр, мм	$P_{2-4} = 0,0000$ $P_{3-2} = 0,0000$ $P_{3-4} = 0,0000$	$8,312 \pm 0,328$	$7,034 \pm 0,676$	$7,576 \pm 0,803$	$6,786 \pm 0,604$
Скорость max, м/с	$P_{2-3} = 0,3035$ $P_{2-4} = 0,0001$ $P_{3-4} = 0,0001$	$0,876 \pm 0,084$	$0,642 \pm 0,079$	$0,634 \pm 0,085$	$0,537 \pm 0,147$
Толщина комплекса интимамедиа, мм	$P_{2-3} = 0,0122$ $P_{4-2} = 0,0002$ $P_{4-3} = 0,0000$	$0,778 \pm 0,061$	$1,098 \pm 0,172$	$1,032 \pm 0,021$	$1,221 \pm 0,077$

По мере прогрессирования атеросклероза и увеличения ТКИМ выявлено также снижение объемных скоростей кровотока, наблюдаемых при анализе изменений нижних этажей артериального русла (табл. 5), где также преобладает преимущественное атеросклеротическое поражение у больных 3-го кластера.

Характер сосудистых поражений и выраженность атеросклеротического процесса у пациентов МФА способны изменяться под действием коморбидной отягощенности. Клиническая гетерогенность позволила установить преобладание АГ III стадии у больных 1-го кластера, которые сочетались с прогрессирующей стенокардией, ИМ в анамнезе. Пациенты с острым и хроническим ишемическим нарушением мозгового кровообращения (ишемическим инсультом, транзиторной ишемической атакой или

хронической ишемией головного мозга) относились ко II–IV степеням сосудисто-мозговой недостаточности. Лица с ишемией нижних конечностей имели значимые изменения регионарной гемодинамики, не всегда вызывающие отчетливые проявления хронической ишемии конечности, но с достаточно высокой частотой сочетанного поражения двух и более артериальных бассейнов со сниженными параметрами объемной скорости кровотока и прогрессирующим поражением нижних этажей артериального русла.

Гемодинамически значимый стеноз правой ОСА преобладал среди больных 3-го кластера, а в бассейне левой ОСА стенозирование  $> 30\%$  выявлено преимущественно у больных 1-го кластера. Значения ТКИМ коррелировали с показателями средней степени стеноза ОСА, при этом максимальная степень стеноза наблюдалась у больных 3-го класте-

## Показатели гемодинамики артерий нижних конечностей при мультифокальном атеросклерозе

Показатель	Уровень P	Контроль (n = 96)	1-й кластер (n = 96)	2-й кластер (n = 96)	3-й кластер (n = 96)
<b>Правая задняя большеберцовая артерия</b>					
Диаметр, мм	$P_{2-3} = 0,6255$ $P_{2-4} = 0,0000$ $P_{3-4} = 0,0000$	4,118 ± 0,052	3,873 ± 0,615	3,851 ± 0,741	2,621 ± 0,796
Скорость max, м/с	$P_{2-3} = 0,6101$ $P_{2-4} = 0,0000$ $P_{3-4} = 0,0000$	0,337 ± 0,029	0,542 ± 0,020	0,536 ± 0,037	0,403 ± 0,111
Толщина комплекса интима-медиа, мм	$P_{2-3} = 0,0006$ $P_{4-2} = 0,0000$ $P_{4-3} = 0,0000$	0,658 ± 0,081	1,105 ± 0,171	1,032 ± 0,194	1,241 ± 0,050
<b>Левая задняя большеберцовая артерия</b>					
Диаметр, мм	$P_{2-3} = 0,3047$ $P_{2-4} = 0,0000$ $P_{3-4} = 0,0000$	4,057 ± 0,043	3,690 ± 0,712	3,562 ± 0,903	2,103 ± 0,572
Скорость max, м/с	$P_{2-3} = 0,6492$ $P_{2-4} = 0,0000$ $P_{3-4} = 0,0000$	0,329 ± 0,025	0,515 ± 0,048	0,514 ± 0,060	0,313 ± 0,078
Толщина комплекса интима-медиа, мм	$P_{2-3} = 0,0613$ $P_{4-2} = 0,0008$ $P_{4-3} = 0,0001$	0,649 ± 0,065	1,111 ± 0,167	1,047 ± 0,211	1,221 ± 0,077

ра. Наличие атеросклеротической бляшки правой и левой ОСА выявлялось преимущественно среди пациентов 3-го кластера, что сочеталось у них со снижением магистрального кровотока в обеих артериальных бассейнах.

УЗДС артерий нижних конечностей позволила выявить определенные закономерности, которые отражают тенденции изменения состояния сосудистых бассейнов, наблюдаемые при усугублении степени их ишемии. Утолщение ТКИМ обусловлено развитием атеросклеротического поражения АНК, которое значимо преобладало у больных 3-го кластера и было сопряжено со снижением у них объемной скорости кровотока, что обусловлено тяжестью и распространенностью повреждения сосудистого русла нижних конечностей.

### ВЫВОДЫ

Для решения проблем мультидисциплинарной ангиологии и определения риска кардио-васкулярных осложнений с наличием коморбидной отягощенности у пациентов МФА целесообразно проводить раннюю диагностику, используя современные технологии ультразвуковой визуализации с целью оценки динамики атеросклеротического ремоделирования, учитывая уровни стенозов, объемные скорости кровотока и гемодинамически значимые особенности поражения магистральных артерий головного мозга и нижних конечностей, которые являются традиционными маркерами высокого риска сердечно-сосудистых событий.

Учет коморбидной патологии с определением топологии ангиологических поражений позволит разработать комплекс персонализированных профилактических мероприятий для профилактики преждевременной инвалидизации и смертности населения [11].

### ЛИТЕРАТУРА

- Bhatt D. L., Eagle K. A., Ohman E. M. et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis // JAMA. 2010. Vol. 304. P. 1350–1357.
- Tsvigoulis G., Bogiatzi C., Heliopoulos I. et al. Low ankle-brachial index predicts early risk of recurrent stroke in patients with acute cerebral ischemia // Atherosclerosis. 2012. Vol. 220. P. 407–412.
- Kuijk J. P. van, Flu, W. J., Welten, G. M. et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease // Eur Heart J. 2010. Vol. 31. P. 992–999.
- Арьева Г. Т., Советкина Н. В., Овсянникова Н. А. и др. Коморбидные и мультиморбидные состояния в гериатрии (обзор) // Успехи геронтологии. 2011. Т. 24. № 4. С. 612–619.

5. Верткин А. Л., Скотников А. С. Коморбидность // Лечащ. врач. 2013. № 6. С. 66–69.
6. Кейт Н. Г. Когда одно мешает другому – коморбидность на злобе дня // Новая медицина тысячелетия. 2012. № 6. С. 22–24.
7. Cupples L. A., Gagnon D. R., Wong N. D. et al. Preexisting cardiovascular conditions and long-term prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study // Am Heart J. 1993. Vol. 125. P. 863–872.
8. World Health Organization. The World Health Report: conquering, suffering, enriching humanity. Geneva: World Health Organization, 2005. P. 53–57.
9. Ferreira-González I., Permanyer Miralda G., Heras M. et al. Prognosis and Management of Patients with Acute Coronary Syndrome and Polyvascular Disease // Rev Esp Cardiol. 2009. № 62 (9). P. 1012–1021.
10. Jousilahti, P. Sex, age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. A prospective follow-up study of 14 786 middle-aged men and women in Finland // Circulation. 1999. №. 99 (9). P. 1165–1172.
11. Попова М. А., Граудина В. Е., Палюшкевич А. С. Приоритетные направления профилактики сердечно-сосудистой патологии у представителей коренных малочисленных народов Севера, проживающих в условиях урбанизированной среды // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 1. С. 56–64.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Хасанов Азат Хамитович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2, Башкирский государственный медицинский университет; врач-терапевт, Больница скорой медицинской помощи, г. Уфа; e-mail: azat.hasanov.71@mail.ru.

**Давлетшин Рашит Ахметович** – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа.

**Асфандияров Фэрит Загитович** – заведующий терапевтическим отделением, Больница скорой медицинской помощи, г. Уфа.

**Колчина Эмма Михайловна** – заведующая неврологическим отделением с ОНМК, Больница скорой медицинской помощи, г. Уфа.

**Мехдиев Джамаладдин Исаевич** – заведующий отделением гнойной хирургии, Больница скорой медицинской помощи, г. Уфа.

**Амирова Альбина Мухарямовна** – врач ультразвуковой и функциональной диагностики, Больница скорой медицинской помощи, г. Уфа.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Azat Kh. Khasanov** – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Hospital Therapy Number 2, Bashkir State Medical University; General Physician, Emergency Care Hospital, Ufa; e-mail: azat.hasanov.71@mail.ru.

**Rashit A. Davletshin** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Hospital Therapy Number 2, Bashkir State Medical University, Ufa.

**Ferit Z. Asfandiyarov** – Head, Therapeutic Department, Emergency Care Hospital, Ufa.

**Emma M. Kolchina** – Head, Neurology Department with CVA, Emergency Care Hospital, Ufa.

**Dzhamaladdin I. Mekhdiiev** – Head, Septic Surgery Department, Emergency Care Hospital, Ufa.

**Albina M. Amirova** – Ultrasound and Functional Diagnostics Specialist, Emergency Care Hospital, Ufa.

# ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

А. М. Рюмин, О. Л. Соболевская, Н. Е. Волский

**Цель** – на основании анализа научной литературы дать представление об актуальности гастроинтестинальной цитомегаловирусной инфекции, ее возможных клинических проявлениях, способах диагностики и возможностях лечения. **Материалы и методы.** Проведен анализ литературных источников по базам данных eLIBRARY и EBSCO с глубиной поиска 7 лет. Поиск проводился по ключевым словам «цитомегаловирус», «диарея», а также их английским эквивалентам. Дополнительный поиск – по пристатейным спискам литературы для изучения первоисточников. **Результаты.** Описаны клинические проявления данного заболевания, способы лабораторной и инструментальной диагностики, их достоинства и недостатки в разных группах больных.

**Ключевые слова:** цитомегаловирус, диарея, иммуносупрессия, трансплантация, онкологические болезни, ВИЧ-инфекция.

## ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) характеризуется широчайшей распространенностью и полиморфностью клиники. Не представляя существенной опасности для иммунокомпетентных людей, она может стать причиной развития жизнеугрожающих состояний у больных с иммуносупрессией различного генеза. Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может быть причиной значительного ухудшения прогноза и даже повышения летальности у таких больных.

**Цель** – на основании анализа научной литературы дать представление об актуальности гастроинтестинальной цитомегаловирусной инфекции, ее возможных клинических проявлениях, способах диагностики и возможностях лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных источников по базам данных eLIBRARY и EBSCO с глубиной поиска 7 лет. Поиск проводился по ключевым словам «цитомегаловирус», «диарея», а также их английским эквивалентам. Затем проводился дополнительный поиск по пристатейным спискам литературы для изучения первоисточников.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Антитела к цитомегаловирусу (CMV) выявляются у 40–100 % населения развивающихся и развитых стран [1]. Однако ЦМВ-болезнь редко развивается у иммунокомпетентных пациентов, и описанные случаи обычно протекают в легких самоограничивающихся формах без развития жизнеугрожающих состояний [2]. В то же время уже к 2008 году было описано 89 иммунокомпетентных пациентов с острой ЦМВИ, в том числе с развитием urgentных состояний [1], а в 2013 году у двухнедельного иммунокомпетентного младенца впервые описан случай приобретенной ЦМВИ с энтероколитом, успешно излеченной ганцикловиром [3].

В зарубежной литературе используется понятие «синдром» CMV (CMV-синдром). Клиницист вправе заподозрить этот синдром при наличии у больного лихорадки, лейкопении, тромбоцитопении, при вовлечении печени. Также используется термин «болезнь» CMV (CMV-болезнь): это состояние определяется как признаки органного поражения в сочетании с выявлением CMV в биоптате органа [4].

ЦМВИ относится к оппортунистическим инфекциям, поэтому ее возникновение и тяжесть болезни очень трудно прогнозировать [1]. Поскольку реакти-

## GASTROINTESTINAL FORMS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

A. M. Ryumin, O. L. Sobolevskaya, N. E. Volskii

**The aim** of the study is to present the relevance of gastrointestinal cytomegalovirus infection and its possible clinical evidence, diagnostic and treatment methods, based on literature review. **Materials and Methods.** The review of the literature in the scientific databases eLIBRARY.ru and EBSCO over the past 7 years is made. The used keywords are “cytomegalovirus”, “diarrhea” and their Russian equivalents. Additional search based on the articles’ references to study primary literature has been made. **Results.** Clinical evidence, methods of laboratory and instrumental diagnostics of the disease, as well as their advantages and disadvantages of application in different patients’ groups are discussed.

**Keywords:** cytomegalovirus, diarrhea, immunosuppression, transplantation, cancer, HIV-infection.

вация ЦМВИ у иммунокомпетентных пациентов происходит редко, трудно проводить рандомизированные плацебо-контролируемые исследования эффективности противогерпетических препаратов. Поэтому при назначении противовирусных препаратов иммунокомпетентным пациентам нужно тщательно взвешивать их потенциальную токсичность и ожидаемую пользу [2].

У иммунокомпетентных больных CMV может поражать любой участок ЖКТ, но CMV-эзофагит встречается редко [1]. Наиболее часто поражается толстая кишка, за исключением прямой кишки [2]. Вероятный CMV-колит определяется как наличие клинических признаков поражения кишечника в сочетании с положительным анализом крови на ДНК CMV и/или выявлением язв при колоноскопии или выявлением ДНК CMV в стуле методом ПЦР. При этом у иммунокомпетентных пациентов CMV-колит может прекращаться самостоятельно [4].

Клинически ЦМВИ (первичная или реактивация) обычно проявляет себя у пациентов с иммуносупрессией: онкологических больных, получающих химиотерапию, ВИЧ-инфицированных больных и реципиентов органов и тканей. К факторам риска возникновения CMV-болезни у тяжелобольных пациентов относятся использование искусственной вентиляции легких (ИВЛ), гемотрансфузии, длительное пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), ожоги, сепсис и лечение глюкокортикостероидами (ГКС) [5]. Описано множество случаев развития ЦМВИ на фоне лечения ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$  [6].

У пациентов с иммуносупрессией CMV может вызывать мононуклеозоподобный синдром, способствовать развитию оппортунистических инфекций и посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания [2]. Кроме того, CMV поражает сетчатку глаза, органы дыхания, центральную нервную систему (ЦНС) или желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [7]. При этом ЦМВИ существенно снижает трудоспособность и повышает летальность [2].

Гастроинтестинальная ЦМВИ обычно проявляется анорексией, тошнотой, рвотой, водянистым жидким стулом с возможной примесью крови, болями в животе, лихорадкой, потерей веса [8]. Для нее характерен широкий спектр морфологических проявлений от умеренного воспаления и эрозий до язв пищевода и кишечника [7].

CMV-энтерит регистрируется у больных с иммуносупрессией разного генеза. К этой категории больных могут быть отнесены пациенты, получающие лечение иммуносупрессорами, ВИЧ-инфицированные, реципиенты органов и гемопоэтических стволовых клеток [9].

У больных с иммуносупрессией CMV считается одной из наиболее частых причин кровотечений из нижних отделов ЖКТ. Интересно, что CMV-колит может манифестировать кровотечением без диареи. Кровотечение может возникнуть при панколите, сегментарном колите или изолированных язвах. Язвы при ЦМВИ безболезненные и характеризуются обильным кишечным кровотечением у пожилых «лежачих» пациентов, часто страдающих цереброваскулярными заболеваниями, сепсисом и хронической болезнью почек. В связи с этим диагностика острых кровоточащих язв прямой кишки должна включать исследование на CMV [4].

Наиболее опасным для жизни осложнением гастроинтестинальной ЦМВИ является перфорация, обычно возникающая между подвздошной кишкой и селезеночным перегибом толстой кишки. Редкими осложнениями считаются токсический мегаколон и острый аппендицит [7].

Для диагностики гастроинтестинальной ЦМВИ используют рентгенологические, эндоскопические, гистологические и серологические методы исследования. При этом очень важно выявление увеличенных клеток с внутриядерными включениями при гистологическом и иммуногистологическом исследованиях биоптатов слизистой [1].

Дифференциальный диагноз гастроинтестинальной ЦМВИ во многом базируется на эндоскопических данных, выявляются: пятнистая эритема, эксудаты, микроэрозии, диффузный отек слизистой, множественные эрозии слизистой и глубокие язвы. При этом у ЦМВИ нет патогномичных эндоскопических симптомов, а повреждения могут быть незначительными, что подчеркивает важность биопсии [10]. Эндоскопическая картина при CMV-колите может напоминать изменения при псевдомембранозном колите, неспецифическом язвенном колите или болезни Крона: выявляются единичные язвы, множественные язвы, ишемический колит, полиповидные образования [11–14].

CMV-колит может быть диагностирован при гистологическом исследовании биоптата язвы или нескольких биоптатов слизистой (при отсутствии язв). При микроскопии биопсийного материала выявляется воспаление и грануляционная ткань, содержащая крупные клетки с внутриядерными включениями в виде «совиного глаза» [7, 10]. Иммуногистохимическое исследование биоптата с использованием моноклональных антител к CMV повышает чувствительность гистологического исследования [5, 12].

Гистологическое исследование считается «золотым» стандартом диагностики CMV-энтерита, однако у него есть ряд ограничений. Во-первых, гистологические и иммуногистохимические методы исследования биоптатов, взятых при колоноскопии, обладают очень низкой чувствительностью. Во-вторых, пациенты по своему состоянию не всегда могут пройти инвазивное исследование (особенно если проводить его нужно неоднократно). В-третьих, изменения слизистой, видимые при колоноскопии, недостаточно специфичны, чтобы дифференцировать CMV-энтерит и, например, реакцию «трансплантат против хозяина» у реципиентов кишечника [9].

Из-за высокого риска перфорации или обильного кровотечения во время эндоскопического исследования биопсию слизистой обычно не выполняют при обнаружении кровоточащих язв толстой кишки. Соответственно, не проводится иммуногистохимическое исследование биоптатов язв толстой и прямой кишки. В такой ситуации при подозрении на CMV-колит рекомендуется исследовать кровь и/или стул методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [15]. Однако следует учитывать, что ПЦР-исследование крови показывает репликацию CMV, но не может служить для диагностики органических поражений при ЦМВИ [5]. Кроме того, примерно у 15 % больных CMV-колитом ДНК CMV в крови методом ПЦР не определяется [16]. Поэтому отсутствие ДНК CMV в крови не может исключить CMV-колит: возможна локальная репликация ви-

руса в кишечнике с транзиторной или незначительной (ниже порога определения) вирусемией [17].

В пилотном исследовании была продемонстрирована высокая точность ПЦР при исследовании кала на ДНК CMV в диагностике гастроинтестинальной ЦМВИ у пациентов с прогрессирующими воспалительными заболеваниями кишечника [4]. Наиболее распространенными поводами для исследования кала на ДНК CMV методом ПЦР являются: CMV-синдром, обнаружение ДНК CMV в крови, хроническая диарея, коло ректальные язвы с повторным кровотечением или перфорацией, инфекционный колит и сопутствующий псевдомембранозный колит (или его рецидив) [4]. Чувствительность, специфичность и точность выявления ДНК CMV в стуле составили 67–83 %, 93–96 % и 90 % соответственно [18].

Однако в исследовании на однородной популяции с одновременным выполнением биопсии и исследованием кала на ДНК CMV было показано, что определение ДНК CMV в кале недостаточно для подтверждения или исключения CMV-энтерита [9]. Недостаточная специфичность ПЦР-исследования кала связана с возможностью появления ДНК CMV как при болезни, так и при шеддинге в кишечнике [9].

Хотя в большинстве центров для скрининговой диагностики ЦМВИ используют ПЦР, ее альтернативой может быть определение рр65-антигенемии. Этот метод основан на подсчете количества рр65-положительных лейкоцитов в образце периферической крови. Чувствительность соответствующим образом проведенного исследования рр65-антигенемии сопоставима с ПЦР, однако оно трудоемко, требует работы опытного лаборанта и не может быть использовано у больных с нейтропенией менее 2 000 клеток в мл [19].

Лечение гастроинтестинальной ЦМВИ проводят валганцикловиром или ганцикловиром до достижения следующих критериев: курс лечения не менее 2 недель; исчезновение клинических симптомов; неопределяемый уровень ДНК CMV (если до лечения она определялась) [19]. При непереносимости ганцикловира или резистентности к нему рекомендуется внутривенное введение фоскарнета и цидофовира [7].

У больных ревматоидным артритом противовирусная терапия сопутствующего цитомегаловирусного энтероколита может успешно проводиться без прерывания иммуносупрессивной терапии. Несмотря на широкое применение ганцикловира, при резистентности и в тяжелых случаях также можно использовать комбинацию валганцикловира и фоскарнета. Курс лечения составляет 2–4 недели [1].

### **ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ЦМВИ У РЕЦИПИЕНТОВ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ**

Вирус-ассоциированная диарея все чаще рассматривается как распространенное осложнение трансплантации органов. Так, при обследовании реципиентов кишечника до 70 % энтеритов имели вирусную природу [20–21]. ЦМВИ – одно из наиболее распространенных инфекционных осложнений у пациентов, перенесших трансплантацию, ассоциированное с выраженной заболеваемостью и повышающее летальность.

Риск развития ЦМВ-болезни варьируется в зависимости от пересаженного органа: реципиенты легкого, тонкого кишечника и поджелудочной железы находятся в группе высокого риска, а реципиенты печени и почки – в группе низкого риска [10].

CMV может вызывать у реципиентов органов широкий спектр клинических проявлений от бессимптомной вирусемии до органной недостаточности. Наиболее часто органом-мишенью выступает ЖКТ: в патологический процесс может быть вовлечена любая его часть, но чаще всего диагностируются эзофагит и колит [17]. CMV-энтерит и колит клинически манифестируют в виде диареи и болей в животе, зачастую с лихорадкой. В тяжелых случаях также наблюдаются изъязвление, кровотечение и перфорация [17]. У реципиентов почки с цитомегаловирусным энтероколитом (с лихорадкой или без нее) возможно развитие желудочно-кишечного кровотечения, перфорации и токсического мегаколона [22].

После трансплантации кишечника реакция «трансплантат против хозяина» также может проявляться тошнотой, рвотой, болью в животе, диареей и/или желудочно-кишечным кровотечением. Наличие реакции «трансплантат против хозяина» резко ухудшает состояние больного и повышает риск летального исхода до 50–70 % [23]. У реципиентов гематопозитических клеток реакция «трансплантат против хозяина» и ЦМВИ являются ведущими причинами смерти, если не считать рецидива болезни [24].

ЦМВИ и CMV-болезнь остаются серьезными осложнениями после аллогенной трансплантации гематопозитических стволовых клеток [25–26]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении, осложнения, связанные с ЦМВИ, все еще занимают важное место в структуре смертности на фоне этого вида лечения [27]. До 80 % пациентов демонстрируют реактивацию ЦМВИ после трансплантации гематопозитических стволовых клеток, а цитомегаловирусный энтерит, частота которого оценивается в 2–6,87 %, является одним из наиболее значимых органных поражений. У пациентов с реакцией «трансплантат кишечника против хозяина» CMV-энтерит регистрируется наиболее часто и может неблагоприятно отразиться на прогнозе [28–30]. Поскольку ЦМВИ и реакция «трансплантат против хозяина» требуют диаметрально противоположного лечения, верификация диагноза особенно важна для данной категории больных [9].

Хотя у реципиентов органов данные серологических исследований важны для стратификации риска, они не могут служить основой для диагностики CMV-болезни, поскольку не отражают репликацию вируса в органе-мишени. Кроме того, имеется возможность ложноположительных и ложноотрицательных результатов как следствие иммунологических нарушений. Методами диагностики CMV-болезни служат ПЦР и выявление рр65-антигенемии [10].

Некоторые авторы полагают, что высокая вирусная нагрузка ЦМВИ в плазме крови может быть предиктором CMV-болезни. Однако другие исследования показывают, что ДНК CMV в плазме крови определяется лишь у 50 % больных с CMV-энтеритом, а частота ее выявления у больных с реакцией «трансплантат против хозяина» и больных CMV-энтеритом не отличается [9].

### **ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ЦМВИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

Гастроинтестинальная ЦМВИ у взрослых онкологических больных впервые описана в конце 1980-х годов. К 2014 году было описано более 40 случаев тяжелого течения гастроинтестинальной ЦМВИ [31–32].

Распространенность гастроинтестинальной ЦМВИ определяется показателем 52,5 случаев на 100 000 больных раком [32]. При этом она чаще встречается у онкогематологических больных, чем у больных с очаговыми новообразованиями (распространенность 710,3 и 23,7 на 100 000 соответственно). Одномерный анализ показал достоверную связь гастроинтестинальной ЦМВИ с молодым возрастом, мужским полом, низким индексом массы тела, лимфопенией, сопутствующей патологией почек, опухолями крови, пребыванием в ОРИТ, химиотерапией в течение 3 месяцев, применением глюкокортикостероидов (ГКС), переливанием эритроцитарной массы в течение 1 месяца, предшествовавшего заболеванию, ассоциированному с ЦМВИ. При многомерном анализе независимыми факторами риска развития гастроинтестинальной ЦМВИ у взрослых онкологических больных были: мужской пол, низкий индекс массы тела, лимфопения, использование ГКС, переливание эритроцитарной массы в течение 1 месяца, предшествовавшего заболеванию ЦМВИ. Независимым фактором риска также были онкогематологические болезни (по сравнению с солидными опухолями). Среди этих факторов переливание эритроцитарной массы показало самое высокое отношение шансов (OR = 5,09) риска инфицирования. Не выявлено статистических связей между гастроинтестинальной ЦМВИ и достижением ремиссии или, напротив, смертности у пациентов с острой лейкоемией и лимфомой [32].

В целом гастроинтестинальная ЦМВИ у онкологических больных проявляется болью в животе, диареей и желудочно-кишечным кровотечением [31]. Чаще всего поражается колоректальный отдел, реже – пищевод, тонкий кишечник, желудок. Наиболее частым клиническим проявлением эзофагита является дисфагия, для гастрита – диспепсия и абдоминальная боль, для энтерита – абдоминальная боль, для проктоколита – диарея [32].

Диагностика CMV-болезни у онкологических больных осуществляется с применением эндоскопии, ПЦР и выявлением антигена вируса. При этом эндоскопическая диагностика может быть затруднена при сочетании рака толстой кишки с CMV-колитом [4]. Исследование на наличие антигенов вируса характеризуется низкой чувствительностью: CMV-антигемия определяется только у 58 % обследованных пациентов [32].

#### ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ЦМВИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ

Гастроинтестинальная ЦМВИ широко распространена у ВИЧ-инфицированных больных. Может

быть поражен любой участок желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до прямой кишки. Чаще всего поражается толстая кишка (47 %), реже – двенадцатиперстная кишка (21,7 %), ротовая полость (17,4 %), пищевод (8,7 %) и иногда тонкая кишка (4,3 %) [7].

У ВИЧ-инфицированных пациентов (особенно с количеством CD4+ менее 50) риск развития жизнеугрожающих осложнений наиболее велик. Чаще всего у них наблюдаются желудочно-кишечные кровотечения и перфорация толстой кишки. Перфорации тонкой кишки при CMV-энтерите у ВИЧ-инфицированных больных встречаются редко [7], однако CMV-энтерит с ишемией и некрозом распространен у больных СПИДом и, по мнению А. К. Gupta и др., легко распознается [3].

Об актуальности гастроинтестинальной ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных больных свидетельствует тот факт, что большинство экстренных лапаротомий в данной категории пациентов производится в связи с CMV-илеocolитом. Кроме того, среди ВИЧ-инфицированных пациентов, прошедших лапаротомию, 54–87 % умерших имели CMV-илеocolит [7].

Основная особенность специфической лабораторной диагностики ЦМВИ у ВИЧ-инфицированных пациентов касается метода ИФА: серологическая диагностика ЦМВИ затруднена из-за нарушения выработки антител [7].

Поскольку ключевую роль в патогенезе ЦМВИ играет иммуносупрессия, при лечении больного необходимо в первую очередь улучшить его иммунный статус. В случае ВИЧ-инфицированных пациентов это достигается назначением антиретровирусной терапии.

#### ВЫВОДЫ

- Гастроинтестинальная ЦМВИ наиболее распространена среди отдельных категорий больных (ВИЧ-инфицированные, больные онкозаболеваниями, реципиенты органов и тканей). У этих больных ЦМВИ не просто ухудшает прогноз основного заболевания, но и может стать непосредственной причиной развития urgentных состояний.
- Лабораторная диагностика гастроинтестинальной ЦМВИ затруднена не только из-за технических ограничений описанных методов, но и из-за иммунологических особенностей больных. Однако при использовании всего комплекса клинико-лабораторных и инструментальных данных возможны своевременная диагностика и лечение ЦМВИ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dag M. S., Turkbeyler I. H., Ozturk Z. A., Kısacık B., Tutar E., Kadayıfzı A. Cytomegalovirus Ileocolitis in a Rheumatoid Arthritis Patient: Case Report and Literature Review // *Reumatismo*. 2015. Vol. 67 (1). P. 13–16.
2. Lee C. Y., Chen Y. H., Lu P. L. Reactivated Cytomegalovirus Proctitis in an Immunocompetent Patient Presenting as Nosocomial Diarrhea: A Case Report and Literature Review // *BMC Infectious Diseases*. 2017. Vol. 17. P. 113.
3. Gupta A. K., Maria A., Goyal D., Verma A. Intractable Diarrhoea Caused by Cytomegalovirus Enterocolitis in an Immunocompetent Term Neonate // *Journal of Tropical Pediatrics*. 2013. Vol. 59 (6). P. 509–511.
4. Chan K. S., Yang C. C., Chen C. M., Yang H. H., Lee C. C., Chuang Y. C., Yu W. L. Cytomegalovirus Colitis in Intensive Care Unit Patients: Difficulties in Clinical Diagnosis // *Journal of Critical Care*. 2014. Vol. 29. P. 474–474.

5. Jain M., Duggal S., Chugh T. D. Cytomegalovirus infection in non-immunosuppressed critically ill patients // *J Infect Dev. Ctries.* 2011. Vol. 5. P. 571–579.
6. Sari I., Birlik M., Gonen C., Akar S., Gurel D., Onen F. et al. Cytomegalovirus Colitis in a Patient with Behcet's Disease Receiving Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitory Treatment // *World J Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 2912–2914.
7. Michalopoulos N., Triantafillopoulou K., Beretouli E., Laskou S., Papavramidis T. S., Pliakos I., Hytioglou P., Papavramidis S. T. Small Bowel Perforation due to CMV Enteritis Infection in an HIV-positive Patient // *BMC Research Notes.* 2013. Vol. 6. P. 45.
8. Vallet H., Houitte R., Azria A., Mariette X. Cytomegalovirus Colitis and Hypo-IgG after Rituximab Therapy for Rheumatoid Arthritis // *J Rheumatol.* 2011. Vol. 38. P. 965–966.
9. Sun Y. Q., Xu L. P., Han T. T., Zhang X. H., Wang Y., Han W. et al. Detection of Human Cytomegalovirus (CMV) DNA in Feces has Limited Value in Predicting CMV Enteritis in Patients with Intestinal Graft-Versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation // *Transplant Infectious Disease.* 2015. Vol. 17. P. 655–661.
10. Lee L. Y., Ison M. G. Diarrhea Caused by Viruses in Transplant Recipients // *Transplant Infectious Disease.* 2014. Vol. 16. P. 347–358.
11. Momin N., Telisinghe P. U., Chong V. H. Cytomegalovirus Colitis in Immunocompetent Patients // *Singapore Med J.* 2011. Vol. 52. P. 170–172.
12. Seo T. H., Kim J. H., Ko S. Y. et al. Cytomegalovirus Colitis in Immunocompetent Patients: a Clinical and Endoscopic Study // *Hepatogastroenterology.* 2012. Vol. 59. P. 2137–2141.
13. Chen Y. M., Hung Y. P., Huang C. F. et al. Cytomegalovirus Disease in Nonimmunocompromised, Human Immunodeficiency Virus Negative Adults with Chronic Kidney Disease // *J Microbiol Immunol Infect.* 2014. Vol. 47. P. 345–349.
14. Agaimy A., Mudter J., Markl B. et al. Cytomegalovirus Infection Presenting as Isolated Inflammatory Polyps of the Gastrointestinal Tract // *Pathology.* 2011. Vol. 43. P. 440–446.
15. Dellinger R. P., Levy M. M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock // *Crit Care Med.* 2013. Vol. 41. P. 580–637.
16. Durand C. M., Marr K. A., Arnold C. A. et al. Detection of Cytomegalovirus DNA in Plasma as an Adjunct Diagnostic for Gastrointestinal Tract Disease in Kidney and Liver Transplant Recipients // *Clin Infect Dis.* 2013. Vol. 57 (11). P. 1550–1559.
17. Lemonovich T. L., Watkins R. R. Update on Cytomegalovirus Infections of the Gastrointestinal System in Solid Organ Transplant Recipients // *Curr Infect Dis. Rep.* 2012. Vol. 14 (1). P. 33–40.
18. Ganzenmueller T., Kluba J., Becker J. U., Bachmann O., Heim A. Detection of Cytomegalovirus (CMV) by Real-Time PCR in Fecal Samples for the Non-Invasive Diagnosis of CMV Intestinal Disease // *J Clin Virol.* 2014. Vol. 61 (4). P. 517–522.
19. Razonable R. R. Management Strategies for Cytomegalovirus Infection and Disease in Solid Organ Transplant Recipients // *Infect Dis Clin North Am.* 2013. Vol. 27 (2). P. 317–342.
20. Kowalsky S., Arnon R., Posada R. Prevention of Cytomegalovirus Following Solid Organ Transplantation: a Literature Review // *Pediatr Transplant.* 2013. Vol. 17 (6). P. 499–509.
21. Kotton C. N., Kumar D., Caliendo A. M. et al. Transplantation Society International CMV Consensus Group. Updated International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-Organ Transplantation // *Transplantation.* 2013. Vol. 96 (4). P. 333–360.
22. Ensaroğlu F., Harmancı Ö., Öcal S., Korkmaz M., Moray G., Özdemir H., Çolak T., Selçuk H., Haberal M. Significance of Colonoscopic Findings in Patients After Kidney Graft // *Experimental and Clinical Transplantation.* 2015. № 3. P. 55–57.
23. Liu A., Meyer E., Johnston L., Brown J., Gerson L. B. Prevalence of Graft Versus Host Disease and Cytomegalovirus Infection in Patients Post-Haematopoietic Cell Transplantation Presenting with Gastrointestinal Symptoms // *Aliment Pharmacol Ther.* 2013. Vol. 38. P. 955–966.
24. Martin-Pena A., Aguilar-Guisado M., Espigado I., Parody R., Miguel Cisneros J. Prospective Study of Infectious Complications in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients // *Clin Transplant.* 2011. Vol. 25. P. 468–474.
25. Sharma S. K., Kumar S., Agrawal N. et al. Cytomegalovirus Reactivation Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *J Infect Dev Ctries.* 2013. Vol. 7 (12). P. 1003–1007.
26. Ariza-Heredia E. J., Neshet L., Chemaly R. F. Cytomegalovirus Diseases after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Minireview // *Cancer Lett.* 2014. Vol. 342 (1). P. 1–8.
27. Boeckh M., Murphy W. J., Peggs K. S. Recent Advances in Cytomegalovirus: An Update on Pharmacologic and Cellular Therapies // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21 (1). P. 24–29.
28. Bhutani D., Dyson G., Manasa R., et al. Incidence, Risk Factors, and Outcome of Cytomegalovirus Viremia and Gastroenteritis in Patients with Gastrointestinal Graft-Versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21 (1). P. 159–164.
29. Pala C., Kaynar L., Buyukoglan R., et al. Diarrhea in Peripheral Stem Cell Transplant Recipients: a Developing Country's Experience // *J Infect Dev Ctries.* 2014. Vol. 8 (5). P. 635–641.
30. Montfrans J. van, Schulz L., Versluys B. et al. Viral PCR Positivity in Stool Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation is Strongly Associated with Acute Intestinal Graft-Versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015. Vol. 21 (4). P. 772–774.
31. Saito M., Ishino A., Ito T., Sakuma T., Matsuzaki M., Katagata N., Watanabe F., Takenoshita S., Nomizu T. Hemorrhagic Cytomegalovirus Colitis in a Postoperative Colon Cancer Patient // *Case Rep Oncol.* 2013. Vol. 6. P. 109–113.
32. Ko J. H., Peck K. R., Lee W. J., Huh K., Yoo J. R., Kim K., Cho S. Y., Ha Y. E., Kang C. I., Chung D. R., Jung C. W., Kim Y. H., Lee N. Y., Kim K. M., Song J. H. Risk Factors for Cytomegalovirus Gastrointestinal Diseases in Adult Patients with Cancer // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014. Vol. 33. P. 1847–1853.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Рюмин Александр Михайлович** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород; e-mail: selearion@mail.ru

**Соболевская Оксана Львовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород.

**Волский Николай Евгеньевич** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет, г. Нижний Новгород.

**ABOUT THE AUTHORS**

**Aleksandr M. Ryumin** – PhD (Medicine), Assistant Professor, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod; e-mail: selearion@mail.ru.

**Oksana L. Sobolevskaya** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod.

**Nikolai E. Volskii** – PhD (Medicine), Assistant Professor, Infectious Diseases Department, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod.

# ЛАДОННАЯ ДЕРМАТОГЛИФИКА РУССКИХ И НЕНЦЕВ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ, ВОЗМОЖНОСТИ УСТАНОВЛЕНИЯ РАСОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

А. П. Божченко, В. И. Ригонен, А. Н. Чистикин

**Цель** – поиск дифференциально-диагностических критериев расовой принадлежности по признакам ладонной дерматоглифики. **Материалы и методы.** Материалом исследования служили отпечатки ладоней 180 русских и 102 ненцев мужского пола, юношеского и молодого возраста. Распознавание дерматоглифических признаков (типов папиллярных узоров) производилось в области гипотенара, тенара и межпальцевых подушечек. Сравнивали данные о частоте встречаемости папиллярных узоров одной и нескольких ладонных областей (в их комбинации). Достоверность различий оценивали на основе двухвыборочного t-критерия Стьюдента. **Результаты.** Установлены статистически значимые различия ( $p < 0,01-0,05$ ) в частоте встречаемости папиллярных узоров большинства ладонных областей. При этом наиболее информативной оказалась область гипотенара – завитковые узоры здесь в 12,8 раза чаще наблюдались среди русских. Выявлены диагностически информативные комбинации папиллярных узоров трех ладонных областей, позволяющие прийти к высоковероятному ( $p > 0,95$ ) выводу о расовой принадлежности неизвестного лица. Полученный результат позволяет осуществлять диагностику расы в судебно-медицинской практике идентификации личности по неопознанному трупу (частям, фрагментам трупа).

**Ключевые слова:** дерматоглифика, идентификация личности, комбинаторика, папиллярный узор, признаки личности, раса, экспертная диагностика.

## ВВЕДЕНИЕ

В судебно-медицинской практике идентификации личности по неопознанному трупу (например, в случаях разделения на части и фрагментации тел при авиационной или взрывной травме) возникает необходимость решения вопроса о расовой принадлежности неизвестного человека. Применяющиеся методы

установления расы базируются на исследовании физиогномических, краниоскопических и одонтологических признаков, для чего эксперту должны быть в обязательном порядке доступны голова или череп погибшего, что далеко не всегда возможно. Молекулярно-генетические, серологические и биохимиче-

## PALM DERMATOGlyphICS OF THE RUSSIANS AND NENETS: A COMPARATIVE ANALYSIS, POSSIBILITIES FOR ESTABLISHING ETHNICITY

A. P. Bozhchenko, V. I. Rigonen, A. N. Chistikin

**The aim** of the study is to search for differential diagnostic criteria of race based on palm dermatoglyphics. **Materials and methods.** The material of the study is the palmprints of 180 Russian and 102 Nenets males (adolescents and young adults). Recognition of dermatoglyphic characteristics (types of papillary patterns) is made for hypothenar, thenar and interdigital pads. Data on the frequency of occurrence of papillary patterns of one and several palm areas (in their combination) are compared. The significance of differences is assessed based on two-sample Student's t-test. **Results.** Statistically significant differences ( $p < 0.01-0.05$ ) in the frequency of occurrence of papillary patterns of most palm areas are established. The most informative turned out to be the area of hypothenar – patterns here are observed 12.8 times more often among the Russians. Diagnostic informative combinations of papillary patterns of three palmar areas are revealed, allowing to come to a highly probable conclusion ( $p > 0.95$ ) about the race of an unknown person. The obtained result allows carrying out diagnostics of race in forensic medical practice of identification of the person on the unidentified corpse (parts, fragments of a corpse).

**Keywords:** dermatoglyphics, personal identification, combinatorics, papillary pattern, personality traits, race, expert diagnosis.

ские методы, объектом исследования которых может быть любая часть тела, на сегодняшний день позволяют осуществить расовую дифференциацию лишь на групповом (популяционном) уровне, тогда как для экспертизы требуется индивидуальный уровень диагностики [1–2]. В сложившейся ситуации перспективным направлением научного поиска оказывается судебно-медицинская дерматоглифика [1–3], позволяющая дополнительно (помимо головы или черепа) исследовать дистальные отделы конечностей (кисти, стопы и их части) и при этом обеспечить индивидуальный уровень диагностики (на возможность последней указывают результаты исследования папиллярных узоров пальцев рук, полученные нами и нашими коллегами) [4–5].

**Цель** – поиск новых дифференциально-диагностических критериев расовой принадлежности по признакам ладонной дерматоглифики.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучены отпечатки ладоней 180 русских Северо-Запада России и 102 ненцев Ямала (общее количество изученных отпечатков соответственно 360 и 204). Русские и ненцы выбраны в качестве объекта исследования как наиболее типичные представители двух основных расовых стволов (европеоидного и монголоидного), распространенных на территории Российской Федерации [6–7]. С целью нивелирования случайных различий, связанных с возможной неоднородностью выборок, обследованы лица одного (мужского) пола, сходного (16–25 лет) возраста, без внешне заметных врожденных (наследственных) заболеваний. Отпечатки ладоней получали путем оттиска окрашенных черной типографской краской ладоней на белой бумаге. В области гипотенара (H), тенара и первой межпальцевой подушечки (Th/I), а также трех других межпальцевых подушечек (II–IV) распознавали типы папиллярных узоров: 0 – отсутствие узора; V – след узора; A – дуговой узор; L – петлевой узор; W – завитковый (а также комбинированный или сложный) узор [6–7]. Сравнивали данные о частоте встречаемости папиллярных узоров отдельных областей и их сочетаний (комбинаций), представленных узорами нескольких ладонных областей. Для комбинаторного анализа учитывали отсутствие (–) или наличие (+) выраженной узорности, о которой свидетельствовали L- и W-узоры. Достоверность различий оценивали на основе двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Для наиболее информативных признаков и признаковых сочетаний ( $p < 0,05$ ) рассчитывали диагностические коэффициенты (DK) как соотношение частот встречаемости признаков в сравниваемых группах [3].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследованы локальные значения частот встречаемости типов узоров – соответственно той или иной ладонной области.

*Гипотенар* – возвышение на ладони, ближе к ее локтевому краю, образованное мышцами мизинца. Установлено, что в области гипотенара для русских в целом характерна та или иная положительная узорность – она наблюдается в 35,4 % наблюдений (у ненцев – всего лишь в 25 %,  $p < 0,05$ ). Среди петлевых L-узоров значимых различий по тем из них, которые открыты в радиальную сторону (т. е. в сторону большого паль-

ца), не наблюдается (22,0 и 19,6 %,  $p > 0,05$ ), но по открытым в противоположную (ульнарную) сторону такое различие имеет место (7,0 и 2,9 %;  $p < 0,05$ ; DK = 2,4). Завитковые W-узоры, включая комбинированные и сложные узоры, также чаще наблюдались у русских (6,4 и 0,5 %,  $p < 0,01$ ; DK = 12,8).

*Тенар* – возвышение в области большого пальца и первая межпальцевая подушечка. Узорность этой области на порядок меньше узорности гипотенара, и при этом она в целом не имеет статистически значимого различия в сравниваемых группах русских и ненцев (7,8 и 5,4 %;  $p > 0,05$ ). Однако при сравнении по конкретным типам узоров оказывается, что петлевые L-узоры характерны для русских – они почти в два раза чаще наблюдаются в их выборке (7,5 и 3,4 %;  $p < 0,05$ ; DK = 2,2), а завитковые W-узоры, напротив, чаще, хотя и на более низком уровне значимости, наблюдаются у ненцев (0,3 и 2,0 %;  $p < 0,32$ ).

*Вторая межпальцевая подушечка* оказалась наименее информативной. Узорность ее составляет всего 4,5 и 5,4 % соответственно среди русских и ненцев ( $p > 0,05$ ). При этом узорность этой области отличается однообразием – наблюдаются исключительно L-узоры (по нашим данным). Ориентироваться на данную область ладони в процессе экспертной диагностики расы нецелесообразно.

*Третья межпальцевая подушечка*. Узорность этой области значительно больше, нежели узорность второй межпальцевой подушечки, но при этом она также однообразна – представлена в основном L-узорами. При сравнении обнаруживается статистически значимое различие между русскими и ненцами (52,4 и 31,4 %;  $p < 0,01$ ; DK = 1,7).

*Четвертая межпальцевая подушечка* характеризуется сходным образом с третьей – узорность ее значительно больше, нежели узорность второй межпальцевой подушечки; узоры (преимущественно L-типа) несколько чаще, но статистически значимо встречаются среди русских (45,7 и 36,8 %;  $p < 0,05$ ; DK = 1,2). В связи с малой кратностью различий (всего 1,2) ориентироваться на данную область ладони, как и на вторую межпальцевую подушечку, в процессе экспертной диагностики расы нецелесообразно.

Таким образом, из пяти ладонных областей наиболее информативна область гипотенара – папиллярные узоры здесь встречаются сравнительно часто, отличаются разнообразием, а различие частот встречаемости в сравниваемых группах не только достигает статистически значимого уровня ( $p < 0,01–0,05$ ), но и большой (имеющей практическую ценность) кратности (от 2,4 до 12,8 – для ульнарных петлевых и завитковых узоров, которые характерны для русских).

Установленное фенотипическое различие между русскими и ненцами, принадлежащими соответственно к европеоидной и монголоидной расам, согласуется с результатами аналогичных исследований в отношении пальцевой дерматоглифики [8], что дополнительно убеждает и в достоверности установленных закономерностей, и в надежности новых дифференциально-диагностических критериев.

На следующем этапе изучили комбинаторику отрицательной (–) и положительной (+) узорности трех ладонных областей: гипотенара (H), тенара (Th) и третьей (III) межпальцевой подушечки (исключая области второй и четвертой межпальцевых подушечек по указанным выше причинам).

Установлено, что полная отрицательная узорность типа «Н-»«Тн-»«III-» характерна для ненцев – встречается в их выборке с частотой 22,5 %, тогда как в выборке русских – всего лишь с частотой 5,8 % ( $p < 0,01$ ;  $DK = -3,9$  – отрицательное значение коэффициента указывает, что признак характерен для ненцев).

Большая узорность (в двух или трех областях) характерна для русских. При этом комбинаторная узорность типа «Н+»«Тн+»«III+» встречается в их выборке с частотой 18,1 %, тогда как в выборке ненцев – с частотой 6,9 % ( $p < 0,01$ ;  $DK = 2,6$ ). Узорность типа «Н-»«Тн+»«III+» встречается у русских с частотой 4,7 %, у ненцев – с частотой 1,5 % ( $p = 0,05$ ;  $DK = 3,2$ ). Узорность типа «Н+»«Тн+»«III-» встречается соответственно с частотой 2,3 и 0,4 % ( $p = 0,05$ ;  $DK = 5,8$ ). Наконец, тотальная положительная узорность «Н+»«Тн+»«III+» имела место только в выборке русских (в четырех наблюдениях).

Положительная узорность в одной из областей также характерна для русских. Исключение из этого правила составила лишь область тенара: комбинаторная узорность типа «Н-»«Тн+»«III-» ни разу не встретилась в выборке русских, но в девяти наблюдениях имела место в выборке ненцев. Статистический анализ с поправкой на нулевое количество наблюдений свидетельствует о значимом уровне установленного различия ( $p < 0,05$ ).

Наличие признаков (точнее их комбинаций), свойственных только одной из альтернативных групп, указывает на то, что в системе диагностики они могут быть использованы в качестве альтернативно-дифференцирующих, т. е. таких, наличие которых укажет, что исследуемый объект не принадлежит к одной из искомым групп. Исходя из этого, применительно к установленным признаковым комбинациям можно заключить, что наличие положительной узорности в области тенара при отсутствии каких-либо узоров в области гипотенара и третьей межпальцевой подушечки свидетельствует о том, что исследуемый объект (например, часть неопознанного трупа) не принадлежит лицу европеоидной расы. Напротив, наличие положительной узорности во всех трех об-

ластях означает, что исследуемый объект не относится к монголоидам.

Указанные выше альтернативно-дифференцирующие признаковые комбинации не могут быть отнесены к категории специфических, поскольку нами не исследованы негроиды и представители смешанных рас. Положительное решение вопроса о расе на их основе тем не менее возможно в условиях заданной альтернативы типа «или европеоид, или монголоид», что является исключительной прерогативой следственных органов, но не экспертов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате проведенного исследования уточнены и дополнены сведения о частоте встречаемости и особенностях распределения ладонных типов узоров у русских и ненцев (мужчин юношеского и молодого возраста). При этом установлены статистически значимые различия в частоте встречаемости папиллярных узоров большинства ладонных областей. Наиболее информативной оказалась область гипотера, наименее информативны области второй и четвертой межпальцевых подушечек.

Выявлены диагностически наиболее информативные комбинации папиллярных узоров трех ладонных областей, характерные для русских (европеоидов) – положительная узорность в области тенара, гипотенара и третьей межпальцевой подушечки, и ненцев (монголоидов) – положительная узорность в области тенара при отсутствии каких-либо узоров в области гипотенара и третьей межпальцевой подушечки. Установленные дифференциально-диагностические критерии позволяют осуществлять диагностику расы в судебно-медицинской практике идентификации личности по неопознанному трупу (частям, фрагментам трупа).

Полученные данные полностью соответствуют результатам ранее выполненных аналогичных исследований в отношении пальцевой дерматоглифики, что свидетельствует об устойчивости выявленных закономерностей и целесообразности дальнейшего поиска расово-диагностических признаков на основе дерматоглифического метода исследования.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Божченко А. П. Возможности определения идентификационно значимых признаков человека посредством анализа дерматоглифических структур пальцев рук // Проблемы экспертизы в медицине. 2004. № 4. С. 42–48.
2. Мазур Е. С., Звягин В. Н., Сидоренко А. Г. Папиллярные узоры гипотенара и тенара ладоней: половые и расовые вариации // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе : материалы Всерос. научн.-практич. конф. с междунар. участием, посвящ. 75-летию РЦ СМЭ / под ред. В. А. Клевно. – М. : РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздзрва», 2006. С. 203–205.
3. Теплов К. В., Гугнин И. В., Божченко А. П. Групповой полиморфизм и изменчивость дерматоглифических признаков пальцев рук и ног: сравнительная характеристика // Судеб.-мед. экспертиза. 2014. № 4. С. 34–40.
4. Ригонен В. И., Божченко А. П. Особенности дерматоглифической конституции русских Республики Карелия // Ученые записки Петрозавод. гос. ун-та. 2015. № 6 (151). С. 56–59.
5. Чистикина Т. А., Зороастров О. М., Коломыс В. Е. Особенности пальцевой дерматоглифики населения Тюменской области // Судеб.-мед. экспертиза. 2009. № 5. С. 11–14.
6. Гладкова Т. Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьяны и человека. М. : Наука, 1966. 151 с.
7. Хить Г. Л., Ширококов И. Г., Славолюбова А. И. Дерматоглифика в антропологии. СПб. : Нестор-Летопись, 2013. 376 с.
8. Божченко А. П., Гомон А. А. Расово-диагностические особенности комбинаторики типов папиллярных узоров пальцев рук и их судебно-медицинское значение // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. № 10. С. 285–288.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Божченко Александр Петрович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры судебной медицины, Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург; e-mail: bozhchenko@mail.ru.

**Ригонен Владимир Иванович** – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной анатомии, топографической анатомии и оперативной хирургии, патологической анатомии, судебной медицины, Петрозаводский государственный университет; e-mail: toxovo09@mail.ru.

**Чистикин Анатолий Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины, Тюменский государственный медицинский университет; e-mail: rv9li@yandex.ru.

**ABOUT THE AUTHORS**

**Aleksandr P. Bozhchenko** – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Professor, Forensic Medicine Department, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Saint Petersburg; e-mail: bozhchenko@mail.ru.

**Vladimir I. Rigonen** – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Anatomy, Topographical Anatomy and Operative Surgery, Pathological Anatomy, Forensic Medicine, Petrozavodsk State University; e-mail: toxovo09@mail.ru.

**Anatoly N. Chistikin** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Pathological Anatomy and Forensic Medicine Department, Tyumen State Medical University; e-mail: rv9li@yandex.ru

# ВЛИЯНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ РЕМИССИИ РЕКУРРЕНТНОЙ ДЕПРЕССИИ

А. Н. Гвоздецкий, Н. Н. Петрова, И. М. Акулин

**Цель** – оценить влияние когнитивных нарушений на качество жизни пациентов с рекуррентной депрессией в фазе ремиссии. **Материалы и методы.** У 60 пациентов была оценена депрессивная симптоматика по шкале Монтгомери – Асберг, ремиссия считалась полной при итоговой оценке  $\leq 10$  баллов, неполной – 11–18 баллов. Когнитивные функции оценивались с помощью «Краткой батареи для оценки когнитивных функций при аффективных расстройствах» (BAC-A). Для оценки качества жизни использовалась краткая шкала для оценки качества жизни (SF-36). **Результаты.** Связи между физическим компонентом качества жизни и когнитивными функциями выявлено не было. Психологический компонент качества жизни пациентов независимо связан с функцией торможения ( $b = 0,19$  (0,08),  $p = 0,016$ ) и категорией «полная/неполная ремиссия» ( $b = -14,29$  (2,45),  $p < 0,001$ ). Ухудшение когнитивной гибкости может являться ключевым когнитивным нарушением в ремиссии, которое негативно сказывается на качестве жизни.

**Ключевые слова:** депрессия, ремиссия, качество жизни, когнитивные функции, восстановление.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из распространенных причин инвалидизации населения во всем мире является рекуррентная депрессия [1]. Негативное влияние болезни проявляется в снижении трудоспособности [2], нарушении социального функционирования [3], ухудшении качества жизни пациентов [1]. В состоянии ремиссии, помимо резидуальной симптоматики, функциональные нарушения связывают с выявляемым когнитивным дефицитом [3]. По этой причине коррекция когнитивного дефицита становится целью терапии при рекуррентной депрессии [4]. Предполагается, что когнитивное снижение является одним из факторов снижения качества жизни пациентов [5–6]. Однако убедительных данных, подтверждающих данную гипотезу, нет [7–8].

**Цель** – оценка влияния когнитивных нарушений на качество жизни больных в ремиссии рекуррентной депрессии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 пациентов, в том числе 20 % мужского пола, с диагнозом F33.4 «Рекуррентная депрессия, фаза ремиссии» согласно критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Средний возраст пациентов составил  $31,9 \pm 10,9$  года. 26,7 % состояли в браке, 51,7 % ранее в браке не состояли, 50 % пациентов имели законченное высшее образование.

Давность заболевания достигла  $9,8 \pm 7,7$  года. Медианная длительность депрессивных эпизодов составила 3 (2–5,5) месяца, ремиссии – 5 (2–12) месяцев. Количество депрессивных эпизодов в среднем равнялось 4 (3–6). Во всех наблюдениях ремиссия подтверждена клинико-шкальной оценкой – 8 (5–13) баллов по шкале Монтгомери – Асберг (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale – MADRS), 58,3 % пациентов соответствовали критерию полной ремиссии.

## COGNITIVE FUNCTIONS EFFECT ON QUALITY OF LIFE DURING REMISSION OF RECURRENT DEPRESSION

A. N. Gvozdetzky, N. N. Petrova, I. M. Akulin

**The aim** of the study is to assess the influence of cognitive deficits on quality of life in remitted patients with recurrent depression. **Materials and methods.** Sixty patients are tested using the Montgomery – Asberg Depression Rating Scale. Complete remission is considered to be by overall score  $\leq 10$  and incomplete remission by 11–18 points. Cognitive functions are measured with The Brief Assessment of Cognition In Affective Disorders (BAC-A). The quality of life is assessed using the Short Form (36) Health Survey. **Results.** There are no correlations between the physical components of quality of life and cognitive functions. Psychological component of quality of life is independently correlated with response inhibition ( $b = 0,19$  (0,08),  $p = 0,016$ ) and parameter of complete or incomplete remission ( $b = -14,29$  (2,45),  $p < 0,001$ ). Aggravation of cognitive flexibility could be the main cognitive deterioration during remission that has a negative impact on the quality of life.

**Keywords:** depression, remission, quality of life, cognitive functions, recovery.

Перед проведением обследования каждый из участников ознакомился с формой информированного согласия (одобрено этическим комитетом СПбГУ, протокол от 01.02.2017 № 71) и подписал ее. Критериями включения были: возраст от 20 до 50 лет, родной язык – русский. Нестабильное или иное состояние, включая беременность, обострение сопутствующей патологии являлись критериями исключения.

Депрессивная симптоматика оценивалась по шкале Монтгомери – Асберг [9], ремиссия считалась полной при итоговой оценке  $\leq 10$  баллов, неполной – 11–18 баллов. Когнитивные функции оценивались с помощью «Краткой батареи для оценки когнитивных функций при аффективных расстройствах» (Brief Assessment of Cognition in Affective disorder battery – BAC-A) [10]. Для оценки качества жизни использовалась краткая шкала для оценки качества жизни (36-item Short Form Health Survey – SF-36) [11].

Категориальные переменные описывались абсолютным значением и долей от целого –  $n$  (%), непрерывные переменные – средним и стандартным отклонением ( $M \pm \sigma$ ), дискретные и порядковые переменные – медианой, 1–3-м квартилями  $Md$  ( $Q1$ – $Q3$ ). Математическое моделирование происходило с помощью регрессионного анализа. В качестве зависимых переменных использовались психологический (Mental Component Summary) и физический (Physical Component Summary) суммарные компоненты качества жизни. Вначале строились линейные модели с взаимодействием между когнитивным параметром и фактором ремиссии. Отбирались модели, в которых были статистически значимы когнитивные эффекты либо эффекты взаимодействия. Выбор окончательных моделей основывался на меньшем значении информационного критерия Акаике. Все линейные модели проверялись на нормальность остатков и равенство дисперсий критериями Шапиро – Уилка и Бреуш – Пагана. В случае нарушения соответствия модели теоретическим допущениям использовались

устойчивые к нарушениям линейные модели. При моделировании проверялась нулевая гипотеза равенства коэффициента регрессии. Для межгруппового анализа использовался U-критерий Манна – Уитни, для сравнения переменных с целевыми значениями использовался одновыборочный t-критерий Стьюдента. Нулевые гипотезы отклонялись при  $p < 0,05$ . Для коррекции уровня значимости при множественной проверке гипотез использовалась поправка Беньямини – Йекутили. Математическое моделирование осуществлялось на языке программирования R V. 3.5.1.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлен уровень эмоционально независимых («холодных») и аффективно обусловленных («горячих») [12] когний больных. Все когнитивные функции пациентов, не связанные с эмоциональной информацией, не ниже нижней границы нормы – 40 Т-баллов. Слухоречевая память ( $t = 8,3$ ,  $p < 0,001$ ), рабочая память ( $t = 2,6$ ,  $p = 0,011$ ), беглость речи ( $t = 11,7$ ,  $p < 0,001$ ), скорость психических процессов ( $t = 2,3$ ,  $p = 0,027$ ) и скорость чтения ( $t = 2,1$ ,  $p = 0,038$ ) наиболее сохранены в данной группе, так как перечисленные показатели статистически значимо выше нижней границы нормы. Моторные навыки ( $t = 1,1$ ,  $p = 0,277$ ) и способность планировать действия менее сохранены, так как не выявлено значимых различий с нижней границей нормы.

С «горячими» когнициями ситуация иная. Два задания на функцию торможения (цветные нейтральные ( $t = -2,3$ ,  $p = 0,026$ ) и эмоциональные ( $t = -2,1$ ,  $p = 0,039$ ) слова) существенно ниже нормативных показателей. Параметры научения, запоминания нейтральной ( $t = 7,7$ ,  $p < 0,001$ ) и эмоциональной ( $t = 2,2$ ,  $p = 0,032$ ) информации у пациентов не нарушены. Процессы распознавания (эмоциональное –  $t = -0,6$ ,  $p = 0,556$ , нейтральное –  $t = 1,6$ ,  $p = 0,112$ ) находятся на нижней границе нормы.

Таблица 1

### Характеристика когнитивного функционирования больных в ремиссии рекуррентной депрессии

«Холодные» когнии	Т-балл ( $M \pm \sigma$ )	«Горячие» когнии	Т-балл ( $M \pm \sigma$ )
Слухоречевая память	50,4 $\pm$ 9,7***	Цветные нейтральные слова	36,5 $\pm$ 12,0*
Оперативная память	44,1 $\pm$ 11,9*	Цветные эмоциональные слова	36,5 $\pm$ 12,8*
Моторные навыки	41,9 $\pm$ 13,1	Научение эмоциональное	49,7 $\pm$ 11,3***
Беглость речи	52,4 $\pm$ 8,2***	Научение нейтральное	51,5 $\pm$ 11,5***
Психомоторная скорость	44,1 $\pm$ 14,0*	Память эмоциональная	43,7 $\pm$ 13,1*
Навыки планирования	39,3 $\pm$ 15,9	Память нейтральная	51,6 $\pm$ 11,6***
Скорость чтения	44,5 $\pm$ 16,5*	Распознавание эмоциональное	38,6 $\pm$ 18,5
Называние цветов	39,0 $\pm$ 11,2	Распознавание нейтральное	43,6 $\pm$ 17,3

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  (сравнение с 40 Т-баллами).

Психологический компонент качества жизни больных составил 40,1  $\pm$  12,4 балла, что статистически значимо ниже нижней границы нормы в 45 Т-баллов ( $t = -2,9$ ,  $p < 0,001$ ). В отличие от психологической со-

ставляющей качества жизни, физический компонент соответствовал популяционному уровню (49,6  $\pm$  8,3,  $t = 4,2$ ,  $p < 0,001$ ).

В ходе моделирования установлено, что когнитивные функции не влияли на распределение физического компонента качества жизни, который зависел только от фактора ремиссии (полная –  $51,7 \pm 7,3$  балла, неполная –  $46,8 \pm 8,9$  балла,  $U = 520,5$ ,  $p = 0,024$ ). Была выявлена прямая зависимость между величиной психологического компонента качества жизни и следующими субтестами: называние цветов ( $p = 0,017$ ), называние цветных нейтральных ( $p = 0,039$ ) и эмоциональных ( $p = 0,043$ ) слов (табл. 2). В то же время ни в одной из конкурирующих моделей нет значимого влияния категории ремиссии на качество жизни. В этой связи их нельзя признать удовлетворительными, так как из-

вестно, что качество жизни при неполной ремиссии ниже, чем при полной [13].

Во всех полученных уравнениях когниции относятся к функции подавления. Для оценки её непосредственного влияния на качество жизни была извлечена главная компонента (объясненная дисперсия – 79,3 %, среднее –  $0,0 \pm 18,5$ ). В итоговой модели функция подавления, как и в предшествующих моделях, прямо ассоциирована с уровнем психологического качества жизни ( $p = 0,016$ ). Также в ней корректно учитывается негативное влияние частичной ремиссии на качество жизни ( $p < 0,001$ ), что является преимуществом данной модели перед остальными.

Таблица 2

### Предикторы психологического качества жизни больных рекуррентной депрессией в ремиссии

Показатель	Называние цветов	Называние нейтральных слов	Называние аффективных слов	Торможение ответа
Константа (b(se))	33,32(5,48)***	37,88(4,36)***	37,15(4,61)***	46,31(1,58)***
Частичная ремиссия (b(se))	-16,10(8,97)	-12,27(9,10)	-15,21(9,44)	-14,29(2,45)***
Когнитивная функция (b(se))	0,34(0,14)*	0,23(0,11)*	0,25(0,12)*	0,19(0,08)*
Когнитивная функция × частичная ремиссия (b(se))	0,03(0,22)	-0,05(0,24)	0,03(0,25)	0,00(0,15)
Модель (F)	15,0	12,1	12,7	13,9
Модель (p)	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Тест Шапиро – Уилка	0,98	0,99	0,98	0,99
Тест Бреуш – Пагана	7,0	3,4	3,6	4,2
Скорректированный R <sup>2</sup>	0,42	0,36	0,37	0,40

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$ .

Во всех моделях отсутствует эффект взаимодействия между когнитивным состоянием и типом ремиссии, что отражает независимый вклад когнитивного статуса в качество жизни пациентов [12]. В текущем исследовании не было выявлено каких-либо связей между большинством когниций и компонентами качества жизни, что согласуется с результатами других исследователей [8, 14]. Несмотря на это, ранее сообщалось о связи между устойчивостью внимания и психологическим качеством жизни [15], что подтверждается полученным результатом. Действительно, неспособность подавить нерелевантную информацию приводит к смещению внимания и фиксации на негативных переживаниях [16], вследствие чего снижается психологический компонент качества жизни. Таким обра-

зом, ухудшение когнитивной гибкости может являться тем ключевым когнитивным нарушением в ремиссии, которое негативно сказывается на качестве жизни.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смещение акцента с достижения ремиссии на реинтеграцию пациентов в социум требует совершенствования реабилитационных мероприятий, которые невозможны без углубленного обследования пациентов. Сохранность функции торможения, вне зависимости от типа ремиссии, связана, по крайней мере, с психологическим компонентом качества жизни. Поиск терапевтических тактик, направленных на улучшение качества жизни пациентов, должен включать в себя коррекцию когнитивной гибкости пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. IsHak W. W., Greenberg J. M., Balayan K., Kapitanski N., Jeffrey J., Fathy H., Fakhry H., Rapaport M. H. Quality of Life: The Ultimate Outcome Measure of Interventions in Major Depressive Disorder // Harvard Review of Psychiatry. 2011. Vol. 19. № 5. P. 229.
2. Kim J. M., Chalem Y., di Nicola S., Hong J. P., Won S. H., Milea D. A cross-sectional study of functional disabilities and perceived cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder in South Korea : The PERFORM-K study // Psychiatry Research. 2016. Vol. 239. P. 353–361.

3. Hammer-Helmich L., Haro J. M., Jönsson B., Tanguy Melac A., Di Nicola S., Chollet J., Milea D., Rive B., Saragoussi D. Functional impairment in patients with major depressive disorder : the 2-year PERFORM study // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2018. Vol. 14. P. 239–249.
4. Salagre E., Solé B., Tomioka Y., Fernandes B., Hidalgo-Mazzei D., Garriga M., Jimenez E., Sanchez-Moreno J., Vieta E., Grande I. Treatment of neurocognitive symptoms in unipolar depression: A systematic review and future perspectives // *Journal of Affective Disorders*. 2017. Vol. 221. P. 205–221.
5. Shimizu Y., Kitagawa N., Mitsui N., Fujii Y., Toyomaki A., Hashimoto N., Kako Y., Tanaka T., Asakura S., Kusumi I. Neurocognitive impairments and quality of life in unemployed patients with remitted major depressive disorder // *Psychiatry Research*. 2013. Vol. 210. № 3. P. 913–918.
6. Гильбурд О. А., Коптев И. Н. Этологическая семиотика сосудистой деменции // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018. № 3. С. 65–69.
7. Greer T. L., Sunderajan P., Grannemann B. D., Trivedi M. H. Cognitive and Psychosocial Improvements Following Aripiprazole Augmentation of SSRI Antidepressant Therapy in Treatment Refractory Depression: A Pilot Study // *Open Journal of Depression*. 2013. Vol. 2. № 4. P. 45–53.
8. Caldirola D., Grassi M., Riva A., Daccò S., Berardis D. D., Santo B. D., Perna G. Self-reported quality of life and clinician-rated functioning in mood and anxiety disorders: Relationships and neuropsychological correlates // *Comprehensive Psychiatry*. 2014. Vol. 55. № 4. P. 979–988.
9. Montgomery S. A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*. 1979. Vol. 134. № 4. P. 382–389.
10. Янушко М. Г., Шаманина М. В., Аристова Т. А., Киф Р., Иванов М. В., Толмачева М. Стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (BAC-A) на основе нормативных данных российской популяции // *Рос. психiatr. журн*. 2015. № 2. С. 68–75.
11. Maruish M. E. *User's Manual for the SF-36v2 Health Survey*. 3rd ed. Lincoln, RI : QualityMetric Incorporated, 2011. 330 p.
12. *Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder: Clinical Relevance, Biological Substrates, and Treatment Opportunities* / ed. by Roger S. McIntyre. Cambridge, United Kingdom : Cambridge University Press, 2016. 374 p.
13. Бунькова К. М., Изюмина Т. А., Репин С. А. Формирование ремиссии и качество жизни у пациентов с непсихотическими депрессиями // *Вестн. неврологии, психиатрии и психохирургии*. 2014. № 8. С. 3–7.
14. Baune B. T., Miller R., McAfoose J., Johnson M., Quirk F., Mitchell D. The role of cognitive impairment in general functioning in major depression // *Psychiatry Research*. 2010. Vol. 176. № 2–3. P. 183–189.
15. Cotrena C., Branco L. D., Shansis F. M., Fonseca R. P. Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life // *Journal of Affective Disorders*. 2016. Vol. 190. P. 744–753.
16. Joormann J., D'Avanzato C. Emotion regulation in depression: Examining the role of cognitive processes // *Cognition and Emotion*. 2010. Vol. 24. № 6. P. 913–939.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Гвоздецкий Антон Николаевич** – аспирант, Санкт-Петербургский государственный университет, ORCID iD 0000-0001-8045-1220; e-mail: st045829@student.spbu.ru, comisora@yandex.ru.

**Петрова Наталия Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: petrova\_nn@mail.ru.

**Акулин Игорь Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой организации здравоохранения и медицинского права, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: orgzdrav@spbu.ru.

**ABOUT THE AUTHORS**

**Anton N. Gvozdetsky** – Postgraduate, Saint-Petersburg State University, ORCID iD 0000-0001-8045-1220; e-mail: st045829@student.spbu.ru, comisora@yandex.ru.

**Nataliya N. Petrova** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head Psychiatry and Narcology Department, Saint-Petersburg State University; e-mail: petrova\_nn@mail.ru.

**Igor M. Akulin** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Health Management and Medical Law Department, Saint-Petersburg State University; e-mail: orgzdrav@spbu.ru.

# ПОТЕНЦИАЛ ГЕРОПРОТЕКТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИФЕНОЛОВ ТИПИЧНЫХ СЕВЕРНЫХ ЯГОД

Е. А. Кривых, А. Е. Гуляев, Л. В. Коваленко

**Цель** – представить аналитический материал о потенциале геропротекторной активности полифенолов северных ягод: клюквы, брусники, черники. **Материалы и методы.** Проведен литературный поиск в базах PubMed за последние 7 лет. Используются ключевые слова: антивозрастной эффект (anti-aging), полифенолы, геропротекторы, клюква, брусника, черника, антиоксиданты, метаболический синдром и др. **Результаты.** Результаты ряда экспериментальных работ и имеющиеся ограниченные клинические доказательства позволяют предполагать, что полифенолы северных ягод способны оказывать связанные с антиоксидативным действием некоторые потенциально терапевтические anti-aging эффекты при возраст-ассоциированной патологии. Исследования anti-aging эффектов северных ягод Западной Сибири и полифенольных экстрактов этих ягод представляются актуальными и необходимыми.

**Ключевые слова:** патологическое старение, антивозрастной эффект, anti-aging, полифенолы, геропротекторы, клюква, брусника, черника, антиоксиданты, метаболический синдром, антимикробное действие, цитопротекторная активность, окислительный стресс, противовирусное действие.

## ВВЕДЕНИЕ

Патофизиологические механизмы старения разнообразны и касаются различных систем организма, а предупреждение патологического старения возможно по нескольким направлениям. В значительной степени исследовано влияние ограничения калорийности питания (CR). Так, показано, что ежедневное сокращение потребления энергии на 20–40 % ассоциируется с увеличением продолжительности жизни ряда организмов от дрожжей до млекопитающих [1]. Однако ограничение калорийности оказывает геропротекторный эффект при соблюдении этого принципа в течение всей жизни [2]. Альтернативные рекомендации, которые могли бы частично имитировать молекулярные и физиологические преимущества CR, представляют большой интерес, в частности, речь идет о полифенолах – классе антиоксидантных фитохимических

субстанций. Полифенолы являются вторичными метаболитами растений и встречаются преимущественно во фруктах, овощах, ягодах [3]. В последние десятилетия отмечен нарастающий исследовательский интерес к полифенольным соединениям растительного происхождения.

**Цель** – представить аналитический материал о потенциале геропротекторной активности полифенолов северных ягод: клюквы, брусники, черники.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен литературный поиск в базах PubMed глубиной 10 лет. Так, на октябрь 2018 г. поиск в базах PubMed по ключевому слову «polyphenols» выдает 17 700 ссылок, поиск по ключевым словам «polyphenols AND aging» – 730 ссылок и по «flavonoids AND

## THE POTENTIAL OF GEROPROTECTIVE ACTIVITY IN POLYPHENOLS TYPICAL OF NORTHERN BERRIES

E. A. Krivyykh, A. E. Gulyaev, L. V. Kovalenko

**The aim** of the study is to present the analysis findings of the geroprotective activity potential polyphenols of the Northern berries such as cranberries, lingonberries and blueberries. **Materials and methods.** The review of the literature in the base PubMed over the past 7 years is made. The used keywords are: anti-aging effect, polyphenols, geroprotectors, cranberries, lingonberries, blueberries, antioxidants, metabolic syndrome and others. **Results.** The results of several experiments and known limited clinical evidence allow considering that polyphenols of the Northern berries can have antioxidant activity with possible anti-aging effect regarding aging pathology. The study of antiaging effects of the Northern berries in Western Siberia and their polyphenols is important and essential.

**Keywords:** pathologic aging, anti-aging effect, polyphenols, geroprotectors, cranberries, lingonberries, blueberries, antioxidants, metabolic syndrome, antimicrobial action, cytoprotective activity, oxidative stress, antiviral effect.

aging» – 1 943. Обсуждаются реальные и предполагаемые биологические эффекты полифенолов – преимущественно антимутагенный, антиканцерогенный, противовоспалительный и антиоксидантный [4].

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что высокая концентрация полифенольных компонентов присутствует в северных темноокрашенных ягодах. К настоящему времени определен целый ряд растительных экстрактов, способствующих здоровому старению в модельных организмах. Так, биологически активные пищевые добавки (БАД) из голубики продляют жизнь свободноживущей нематоды (*Caenorhabditis elegans*) и дрозофилы (*Drosophila*), а БАДы из черники или клюквы задерживают возрастное снижение когнитивных функций у грызунов [5, 6]. Геропротекторный эффект ягодных экстрактов вполне обоснован. Например, известно, что ряд полифенольных экстрактов из плодов клюквы, брусники и голубики может быть причастен к ингибированию неферментативного гликозилирования (Sirt) – одному из механизмов антивозрастных эффектов (anti-aging) [7]. Дикie ягоды богаты антоцианами разных подтипов, соединениями, которые обеспечивают пигментацию ягод и являются природными антиоксидантами. Основные оздоравливающие и антивозрастные эффекты ягод связывают с высоким содержанием проантоцианидинов (РАС) и флавоноидов [8–10]. При этом важно учитывать, что анализ полифенолов из экстрактов ягод связан с рядом проблем. Чрезвычайно широкий спектр методов, использующихся для количественного определения компонентов, нередко приводит к сложности сопоставления полученных результатов, занижению либо завышению роли отдельных полифенолов, но в целом экспериментально подтверждается корреляция «высокая активность полифенолов – вероятность наличия геропротекторного потенциала». Ниже представлены обобщенные результаты исследований геропротекторной активности полифенолов из наиболее типичных северных ягод.

**Клюква** (*Vaccinium*). Плоды клюквы, а также препараты на ее основе являются одними из самых часто применяемых растительных средств во всем мире. Клюква характеризуется высокой концентрацией биологически активных фитохимических компонентов, играющих большую роль в поддержании здоровья. Больше всего сведений доступно по американской клюкве (*Vaccinium macrocarpon*), которая является одной из трех коммерчески важных ягод, произрастающих в Северной Америке. Существенно меньше исследований проведено по европейской мелкоплодной клюкве (*Vaccinium microcarpon*). Клюква обоих видов является богатым источником фенольных соединений, включая фенольные кислоты (бензойную, гидроксикоричную и эллагиновую) и флавоноиды (антоцианы, флавонолы и флаван-3-олы) [11]. По данным высокоэффективного хроматографического с масс-спектрометрией (HPLC-МС) анализа, около семи процентов экстракта клюквы составляют процианидиновые димеры [12]. До 63–71 % от общего содержания фенольных соединений составляют проантоцианидины, а также выявлены антоцианы, гидроксикоричные кислоты, гидроксibenзойная кислота и флавонолы. Проантоцианидины представлены в виде полимерных фенольных соединений, состоящих в основном из ка-

техиновых, эпикатехиновых, галлокатехиновых и эпигаллокатехиновых единиц.

Североамериканская клюква (*Vaccinium macrocarpon*) и продукция на ее основе широко используются в качестве нутрицевтиков с их предположительно антимикробными, антимутагенными и антиоксидантными свойствами, полезными для здоровья человека [13]. Основным описанным эффектом полифенолов клюквы – антиоксидантный. Вызываемое экстрактом клюквы ингибирование окисления липидов в липосомах достигает 70 %, эмульсиями – более 85 %, в большинстве случаев наиболее эффективны именно олигомерные или полимерные фракции проантоцианидинов [14].

Именно высоким уровнем содержания полифенолов в экстрактах клюквы объясняют возможность снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний вследствие вызываемого полифенолами повышения устойчивости липопротеинов к окислению, ингибирования агрегации тромбоцитов, снижения артериального давления, а также стимуляции антитромботических и противовоспалительных эффектов [15].

Исследование показало, что проантоцианидины стандартизированного экстракта клюквы продлевают срок жизни и способствуют повышению врожденного иммунитета *Caenorhabditis elegans* [16]. Концентрат проантоцианидинов клюквы может продлить жизнь *Caenorhabditis elegans*, вероятно, через механизм инсулиноподобной сигнализации и осмотических путей реагирования на стресс [17]. Остается определить, может ли клюквенный БАД продлить срок жизни у других видов. С. Wang и соавт. [18] исследовали влияние клюквенного БАДа на продолжительность жизни плодовых мушек при трех диетических условиях: стандарт; низкое содержание сахара и высокое содержание белка; высокое содержание сахара и низкое содержание белка. Показано, что клюквенный БАД может увеличивать продолжительность жизни дрозофилы. Кроме того, БАД на основе клюквы увеличивает как двигательную активность, так и репродуктивную функцию у самок мушек. Клюквенный экстракт задерживает возрастное снижение функциональных возможностей панкреатических бета-клеток у крыс [19]. Эти исследования подтверждают сохранение такого эффекта клюквы в отношении здорового старения в различных модельных организмах.

Ежедневное пероральное введение богатого полифенолами экстракта клюквы с Аляски в течение 8 недель предотвращало у мышей увеличение веса и улучшало некоторые компоненты метаболического синдрома в сочетании с выраженным пребиотическим действием на микрофлору их кишечника [20]. Пребиотический эффект в отношении вида бактерии *Akkermansia* (*Akkermansia*) отмечен также при использовании виноградного экстракта [21]. Поскольку и клюква, и виноград содержат большое количество проантоцианидинов, авторы [22] предположили, что этот конкретный класс полифенолов играет особую роль в пребиотической активности. Относительно *Akkermansia* известно, что назначение этого вида бактерий в качестве пробиотика уменьшало выраженность симптомов, связанных с ожирением и другими метаболическими нарушениями у мышей, при моделировании метаболического синдрома [23, 24].

Двойное слепое плацебо-контролируемое параллельное исследование 30 женщин и 26 мужчин с мета-

болическим синдромом показало, что прием в течение 8 недель клюквенного сока (240 мл) дает превосходство перед плацебо по снижению уровня триглицеридов, снижению диастолического давления, концентрации глюкозы в плазме натощак, инсулинорезистентности [25]. Клюквенный сок (по 480 мл/сут в течение 8 недель) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании женщин с метаболическим синдромом ( $n = 15-16$ /группа) вызывал повышение плазменной антиоксидантной емкости ( $1,5 \pm 0,6$  до  $2,2 \pm 0,4$  мкмоль/л;  $p < 0,05$ ), снижение концентрации окисленных липопротеидов низкой плотности и малонового диальдегида ( $c 120,4 \pm 31,0$  до  $80,4 \pm 34,6$  ед/л и  $3,4 \pm 1,1$  до  $1,7 \pm 0,7$  мкмоль/л, соответственно;  $p < 0,05$ ) [26].

30 больных диабетом 2-го типа (16 мужчин и 14 женщин; средний возраст  $65 \pm 1$ ), которые принимали пероральные сахароснижающие препараты, были включены в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование: установлено, что клюквенный сок является эффективным средством снижения холестерина, том числе липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и общего холестерина, и не влияет на гликемический контроль при диабете [27]. С целью оценки влияния клюквенного сока на метаболические и воспалительные биомаркеры у пациентов с метаболическим синдромом (МС) проведено рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование 56 человек с МС [28], которые были разделены на две группы: контрольную группу ( $n = 36$ ) и группу, получающую сок клюквы ( $n = 20$ ). После приема клюквенного сока (0,7 л/д) обнаружено увеличение содержания адипонектина ( $p = 0,010$ ), фолиевой кислоты ( $p = 0,033$ ) и снижение уровня гомоцистеина ( $p < 0,001$ ) по сравнению с исходными значениями и контролем ( $p < 0,05$ ). Не выявлено существенных изменений в уровне провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , интерлейкина (ИЛ)-1 и ИЛ-6, но установлено снижение ( $p < 0,05$ ) уровня процессов липопероксидации и окисления белков по сравнению с контрольной группой.

Появляется все больше данных, свидетельствующих, что биологически активные добавки на основе северных ягод, обладающих антиоксидантными свойствами, могут задерживать развитие болезни Альцгеймера (AD). Генетический анализ показал, что действие клюквенного экстракта опосредуется через фактор транскрипции белка теплового шока (HSF-1). Клюквенный экстракт поддерживает функцию протеостаза через HSF-1 и защищает *Caenorhabditis elegans* от токсического воздействия амилоида.

Есть сообщение о том, что у червей добавка экстракта клюквы к пище также улучшает термотолерантность и врожденный иммунитет, что тоже можно отнести к антивозрастным эффектам [29].

Практически все экстракты северных ягод имеют высокий уровень антиоксидантной активности, чем, собственно, и пытаются объяснить многочисленные преимущества для здоровья при их приеме [30]. Клюква по антиоксидантным свойствам занимает место в ряду фруктов и овощей с высоким уровнем антиоксидантной активности [31]. Поэтому разумно предположить, что эффект клюквы в отношении продолжительности жизни связан с антиоксидантной активностью. Это предположение поддержано исследованиями, показавшими, что клюквенный БАД индуцирует

экспрессию генов, участвующих в ROS и механизмах теплового шока и у дрозофилы, и у червей [32]. Данные свидетельствуют, что клюква способствует здоровому старению, по крайней мере, частично за счет индукции путей реагирования на стресс.

Многочисленные работы посвящены исследованиям противомикробных эффектов экстрактов клюквы. Установлено, что полимерные проантоцианидины экстрактов брусники и клюквы оказывали выраженное антимикробное действие в отношении золотистого стафилококка, однако не имели никакого влияния на другие штаммы бактерий, таких как сальмонелла, лактобактерии и кишечная палочка [33, 34]. В клинике хорошо описан эффект клюквенного сока в предотвращении инфекции мочевых путей вследствие уникальной антимикробной активности проантоцианидинов (ПАЦ), присутствующих в экстракте клюквы. При этом анализ многочисленных исследований *in vitro* показал, что ни клюквенный сок, ни выделенные из него ПАЦ не обладают собственной антибактериальной активностью в отношении широкого спектра бактерий, в том числе *E. coli* [35]. Был опубликован Кохрановский обзор клинических исследований применения продуктов клюквы пациентам с наличием мочевой инфекции [36]. Установлена способность клюквенного сока препятствовать развитию симптоматической мочевой инфекции, особенно у женщин с рецидивирующей формой заболевания. Протективная способность препаратов клюквы в отношении развития мочевой инфекции подтверждена также в систематическом обзоре С. Н. Wang et al. [37].

Экстракты некоторых ягод, в том числе клюквы, оценивали также по их способности *in vitro* в диапазоне концентраций от 25 до 200 мкг/мл ингибировать рост перевиваемых опухолей: опухоли молочной железы (MCF-7), толстой кишки (HT-29, HCT116) и предстательной железы (LNCaP). Определено, что с увеличением концентрации экстракта ягод увеличивается и степень ингибирования пролиферации клеток во всех клеточных линиях. В том же эксперименте экстракты ягод оценивали и по их способности стимулировать апоптоз клеток рака толстой кишки ЦОГ-2 или HT-29. Но здесь активность экстракта клюквы была ниже проапоптотического эффекта ежевики и клубники [38].

Поскольку слизистая кишечника и его микрофлора (микробиота в целом) являются ключевыми звеньями взаимодействия между собственно диетой и организмом человека, потребителя этой диеты [39], вполне вероятно, что фрукты и овощи, употребление которых устойчиво ассоциируется с низкой частотой метаболических заболеваний [40, 41], содержат биологически активные вещества, способные оказывать благотворное воздействие даже до всасывания, положительно влияя на весь процесс метаболизма. При этом растительные продукты являются важными источниками фенольных фитохимических соединений, вторичных метаболитов, образующихся в ответ на биотический и абиотический стресс у растений [42]. Имеется достаточно доказательств позитивной роли диетических полифенолов в поддержании состояния антиоксидантной системы и окислительных процессов [43]. При том что некоторые полифенолы обладают низкой биодоступностью, они могут играть важную и позитивную роль для здоровья, оставаясь в тесном контакте со слизистой оболочкой кишечника и микробиотой в составе полифенол-обогащенной пищи [44, 45].

**Брусника** (*Vaccinium vitis-idaea*). Больше всего исследована дикая брусника Аляски, экстракты которой содержат большое количество фенольных соединений (624,4 мг/100 г) и проантоцианидинов (278,8 мг/100 г), значительное количество хлорогеновой кислоты (83,1 мг/100 г) [45]. Концентрат полифенолов из канадской брусники (максимальное извлечение с помощью 70 %-го ацетона) имеет сходный фенольный состав, обладает мощными антиоксидантными свойствами, а также проявляет цитопротекторную активность за счет ингибирования апоптоза [46]. Метанольный экстракт брусники и фракции этого экстракта, содержащие антоцианины, ингибируют апоптоз в клетках H9c2 по нескольким маркерам апоптоза, индуцированного с помощью ИК, в том числе по активации каспазы-3 и передаче сигналов MAP-киназы [47]. Экстракт брусники, обогащенный антацианами, способен модулировать до- и посттрансляционный уровень окислительного стресса за счет стимуляции ферментов антиоксидантной защиты гемоксигеназы (HO)-1 и глутатион S-трансферазы в культивируемых клетках человеческого пигментного эпителия сетчатки. Предполагается, что антоцианы способны стимулировать экспрессию генов, контролирующую антиоксидантный элемент ответа [48].

Экстракт брусники в дозах 50, 100, 200 мг/кг у мышей способствовал улучшению познавательных рефлексов и памяти, нарушенных при хроническом стрессе неопределенности. При этом увеличивалось содержание супероксиддисмутазы (СОД) и глутатион пероксидазы (GSH-Px) в головном мозге, а также снижалось содержание маркера окислительного повреждения MDA. Предполагается, что возможный механизм действия брусники состоит в увеличении антиоксидантной способности ткани и уменьшении дисрегуляции нейромедиаторов, вызванных хроническим стрессом [49].

Установлено, что экстракт брусники канадской из провинции Manitoba, содержащий  $3\ 793 \pm 27$  мг-экв галловой кислоты и обладающий антиоксидантной активностью в  $120,501 \pm 7651$  мкмоль Trolox Equivalent, значительно ингибирует несколько маркеров апоптоза, индуцированного с помощью ишемии-реперфузии, в том числе конденсацию ядер, активацию каспазы-3 и передачу сигналов MAP-киназы. Эти результаты дают некоторое основание для проверки возможности использования экстракта брусники в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [50].

Экстракт брусники в толстой кишке имеет выраженную антигенотоксическую активность (Comet assay), антимуtagenную активность (Mutation Frequency assay) и анти-инвазивную активность (Matrigel Invasion assay) при концентрации 200 мкг/мл по галловой кислоте [51]. Это указывает на необходимость проведения исследований, рассматривающих местное влияние экстрактов брусники на пищеварение в кишечнике.

О том, что дикие виды ягод являются ценным ресурсом противовирусных веществ, можно судить по результатам исследования экстрактов брусники и черники в отношении ряда вирусов *in vitro*. Установлен эффект ингибирования репликации вируса гриппа A/H3N2 и CV-B1 [52].

Исследованы защитные механизмы экстракта черники и брусничного экстракта против ультрафиолетового повреждения (UVA) фоторецепторов клеток сетчатки глаза. Установлено, что оба экстракта обладают защитным эффектом против UVA-индуцированного повреждения сетчатки глаза [53].

Экстракт брусники, так же как и экстракт клюквы, может иметь профилактическую активность при инфекции мочевыводящих путей за счет наличия проантоцианидинов типа А (РАС) [54].

По результатам доклинических исследований (снижение уровня гликемии, снижение уровня триглицеридов печени и уменьшение стеатоза печени), этанольный экстракт из брусники предложен для клинических исследований при сахарном диабете и метаболическом синдроме [55].

**Черника** (*Vaccinium myrtillus* L.) представляет собой еще один эндемичный для Северной Евразии и Северной Америки кустарник, растущий на кислых почвах. Для экстракта североамериканской и итальянской (альпийской) черники описан состав растворимых полифенолов и установлено содержание в них наибольшего количества мономерных антоцианов, обладающих антирадикальной активностью и значительной антиоксидантной мощностью, а также присутствие ряда фенольных кислот, кумаринов, флавонов, дигидрохалконов и флавонолов [56]. Наиболее полно, как и для остальных северных ягод, описан антиоксидантный эффект *in vitro* [57]. Доказано, что антиоксидативное действие антоцианов из экстрактов черники проявляется *in vitro* в клеточной культуре митохондриопротекторным эффектом и уменьшением степени митохондриальной дисфункции, а *in vivo* реализуется в виде нейропротективного действия при дофаминергической нейродегенерации на модели болезни Паркинсона [58]. В целом же профилактические и терапевтические эффекты *in vivo* описаны в меньшей степени.

Значительное количество работ описывает результаты исследований защитных механизмов экстракта черники против ультрафиолетового повреждения (UVA) фоторецепторов клеток сетчатки глаза и установленного выраженного защитного эффекта против UVA-индуцированного повреждения сетчатки глаза. Исследования, проведенные в России, дают основания предполагать эффективность использования экстрактов черники в лечении возрастной макулярной дегенерации, диабетической ретинопатии, первичной открытоугольной глаукомы и других заболеваний, улучшают остроту зрения и темновую адаптацию, а также кровоснабжение сетчатки [59]. Кроме того, в эксперименте на морских свинках установлено, что пероральное введение экстракта черники уменьшало степень миопии и сдвиг рефракции [60].

Противовоспалительный эффект экстракта черники (содержащий 42,04 % антоцианов) описан на модели гепатита и местного воспаления мягких тканей у мышей. Определено снижение маркеров воспаления (включая TNF-альфа и NF-kB) и цитолиза [61].

Протективные эффекты экстракта черники продемонстрированы на крысах Wistar с цисплатиновым повреждением яичников: назначение черники уменьшает цисплатин-индуцированную овариальную токсичность предположительно за счет ограничения повреждающего действия свободных радикалов [62].

Антидиабетические эффекты экстракта черники и антоцианов типа Цианидин-3-галактозиды из экстракта черники сопоставимы на моделях сахарного диабета с акарбозой [63]. В исследовании *in vitro* рассмотрена  $\alpha$ -глюкозидазная и амилогликозидазная активность под влиянием экстракта из плодов голубики и черники и выявлено ингибирующее действие экстракта черники по отношению к  $\alpha$ -глюкозидазе [64].

Как установили P. S. Oliveira et al. [65], экстракт ягод черники (*Vaccinium virgatum*) меняет метаболические и поведенческие характеристики мышей с моделью МС и параметры окислительного стресса в гиппокампе и коре головного мозга. Установлен положительный эффект при употреблении черники, выраженный в улучшении гликемического контроля и функции  $\beta$ -клеток у людей с метаболическим синдромом [66].

Для экстракта черники и его изолированных антоцианов установлена вероятность их антимикробной активности: показаны антимикробные свойства в отношении *Citrobacter freundii* (ATCC 8090) и *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212) [67]. Черника предположительно может являться богатым источником диетических фитонутриентов, в том числе антоцианов для защиты от сердечно-сосудистых заболеваний, возрастных заболеваний, вызванных окислительным стрессом, воспалительных реакций и ряда дегенеративных заболеваний [68]. Диета, содержащая 1 %-й экстракт черники, способна предотвратить познавательную дегенерацию у мышей с моделью болезни Альцгеймера. Предположено, что полифенолы вызывают агрегацию  $\beta$ -амилоида и переводят его в нетоксичную форму [69].

На крысиной модели болезни Паркинсона экстракт черники снижает воспалительный процесс и стимулирует регенерацию допаминовых нервных волокон, а также способствует притоку от периферии к мозгу иммунных клеток в ранние сроки после травмы [70].

Эффект черники при сердечно-сосудистых заболеваниях описан Ahrén I. L. et al. [71] в сообщении о гипотензивном действии у крыс.

Таким образом, северные съедобные ягоды являются потенциальным источником природных антиоксидантов – антоцианов, демонстрирующих широкий спектр биологической активности в коррекции возраст-индуцированной патологии: хронического окислительного стресса, сердечно-сосудистых расстройств, воспалительных реакций и различных дегенеративных заболеваний. При этом могут улучшаться нейронные и когнитивные функции мозга, поддерживаться глазное здоровье, а также целостность геномной ДНК. Высокая антиоксидантная эффективность вследствие мощного антирадикального действия проявляется также антиангиогенными и антиатеросклеротическими эффектами, потенциальной цитотоксичностью по отношению к некоторым бактериям и вирусам. Антиоксидантные свойства полифенолов широко изучены, и им придается первостепенное значение, но к настоящему времени стало ясно, что механизм действия полифенолов выходит за пределы модуляции окислительного стресса. Все больше исследова-

ний посвящено влиянию полифенолов на ободочную кишку, барьерную функцию и микрофлору кишечника. В ряде работ показано, что полифенолы, полученные из клюквы, черноплодной рябины, жимолости, брусники и черники, заметно повышают количество фекального муцина и иммуноглобулина А (IgA), стимулируют барьерную функцию кишечника и улучшают микробиому у крыс [72–73]. Эти результаты свидетельствуют о том, что полифенолы северных ягод играют значительную роль в профилактике возраст-ассоциированных заболеваний не только вследствие антиоксидантных свойств, но и путем улучшения микробиомы кишечника без какой-либо абсорбции из желудочно-кишечного тракта.

В целом приведенный материал демонстрирует высокий потенциал благотворного воздействия полифенольных экстрактов диких северных ягод на здоровье человека и профилактику возраст-ассоциированной патологии. Следует указать, что адекватные публикации отечественных авторов по данной теме практически отсутствуют, при том что различия и особенности биологически активных веществ ягод российской Северной Азии могут быть существенными. Известно, что спектр биологически активных веществ в северных ягодах и уровень их накопления зависят от почвенно-климатических условий их произрастания, условий вегетационного периода, фазы развития плодов. Так, например, ягоды брусники и клюквы северных мест произрастания (Нижневартовский и Сургутский районы Ханты-Мансийского автономного округа) больше накапливают бензойных кислот и алкилфенолов [74]. Брусника и клюква из Тобольского района по уровню накопления жирных спиртов, жирных и коричных кислот превосходят плоды брусники и клюквы из других мест произрастания [75]. В природных условиях северной части Тюменской области произрастают 14 видов плодовых и ягодных растений, среди которых наиболее хозяйственно значимыми являются брусника обыкновенная (*Vaccinium vitis-idaea* L.) и клюква болотная (*Oxycoccus palustris*) [76]. Средний ежегодный запас дикорастущих ягод в Тюменской области составляет около 1 млн тонн [77].

Таким образом, результаты ряда экспериментальных работ и имеющиеся ограниченные клинические доказательства позволяют предполагать, что полифенолы северных ягод способны оказывать некоторые потенциально терапевтические anti-aging эффекты при возраст-ассоциированной патологии, связанные с антиоксидативным действием. Исследования anti-aging эффектов северных ягод Западной Сибири и полифенольных экстрактов этих ягод представляются актуальными и необходимыми.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson R. M., Le Couteur D. G., de Cabo R. Caloric Restriction Research: New Perspectives on the Biology of Aging // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017. № 73(1) P. 1–3.
2. Pandey K. B., Rizvi S. I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease // *Oxidative Med Cell Longev*. 2009. № 2. P. 270–278.
3. Pinnell S. R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection // *J Am Acad Dermatol*. 2003. № 48. P. 19–21.
4. Souyoul S. A., Saussy K. P., Lupo M. P. Nutraceuticals: A Review // *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2018. № 8 (1). P. 16–25.
5. Peng C., Zuo Y., Kwan K. M. et al. Blueberry extract prolongs lifespan of *Drosophila melanogaster* // *Exp Gerontol*. 2012. № 47. P. 170–178.
6. Wilson M. A., Shukitt-Hale B., Kalt W., Ingram D. K., Joseph J. A., Wolkow C. A. Blueberry polyphenols increase lifespan and thermotolerance in *Caenorhabditis elegans* // *Aging Cell*. 2006. № 5. P. 59–68.

7. Willis L. M., Shukitt-Hale B., Cheng V., Joseph J. A. Dose-dependent effects of walnuts on motor and cognitive function in aged rats // *Br J Nutr.* 2009. № 101. P. 1140–1144. DOI: 10.1017/S0007114508059369.
8. Johnson B. J., Lin B., Bongard J. E. Genus *Vaccinium*: medicine, cosmetics, and coatings // *Recent Pat Biotechnol.* 2010. № 4 (2). P. 24–112.
9. Krenn L., Steitz M., Schlicht C., Kurth H., Gaedcke F. Anthocyanin- and proanthocyanidin-rich extracts of berries in food supplements—analysis with problems // *Pharmazie.* 2007. № 62 (11). P. 803–812.
10. Vinson J. A., Su X., Zubik L., Bose P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits // *J Agric Food Chem.* 2010. № 49. P. 5315–5321.
11. Neto C. C., Amoroso J. W., Liberty A. M. Anticancer activities of cranberry phytochemicals: an update // *Mol Nutr Food Res.* 2008. № 52 (suppl 1). P. 18–27.
12. Côté J., Caillet S., Doyon G., Sylvain J. F., Lacroix M. Bioactive compounds in cranberries and their biological properties // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2010. № 50 (7). P. 666–679.
13. Borges G., Degeneve A., Mullen W., Crozier A. Identification of flavonoid and phenolic antioxidants in blackcurrants, blueberries, raspberries, red currants, and cranberries // *J Agric Food Chem.* 2010. № 58 (7). P. 3901–3909.
14. Pappas E., Schaich K. M. Phytochemicals of cranberries and cranberry products: characterization, potential health effects, and processing stability // *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009. № 49. P. 741–781.
15. Mc Kay D. L., Blumberg J. B. Cranberries (*Vaccinium macrocarpon*) and cardiovascular disease risk factors // *Nutr Rev.* 2007. № 65 (11). P. 490–502.
16. Guo H., Cao M., Zou S., Ye B., Dong Y. Cranberry Extract Standardized for Proanthocyanidins Alleviates  $\beta$ -Amyloid Peptide Toxicity by Improving Proteostasis Through HSF-1 in *Caenorhabditis elegans* Model of Alzheimer's Disease // *J Gerontol A Bio ISci Med Sci.* 2016. Vol. 71, № 12. P. 1564–1573.
17. Guha S., Cao M., Kane R. M., Savino A. M., Zou S., Dong Y. The longevity effect of cranberry extract in *Caenorhabditis elegans* is modulated by *daf-16* and *andorsr-1* // *Age (Dordr).* 2013. № 35. P. 1559–1574.
18. Wang C., Yolitz J., Alberico T., Laslo M., Sun Y., Wheeler C. T., Sun X., Zou S. Cranberry interacts with dietary macronutrients to promote healthy aging in *Drosophila* // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014. № 69 (8). P. 945–954.
19. Zhu M., Hu J., Perez E., et al. Effects of long-term cranberry supplementation on endocrine pancreas in aging rats // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011. № 66. P. 1139–1151.
20. Anhe F. F., Roy D., Pilon G., Dudonné S., Matamoros S., Varin T. V., Garofalo C., Moine Q., Desjardins Y., Levy E. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice // *Gut.* 2014. № 64. P. 872–883.
21. Anhe F. F., Roy D., Pilon G., Dudonné S., Matamoros S., Varin T. V., Garofalo C., Moine Q., Desjardins Y., Levy E., Marette A. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice // *Gut.* 2015. № 64 (6). P. 872–883.
22. Roopchand D. E., Carmody R. N., Kuhn P., Moskal K., Rojas-Silva P., Turnbaugh P. J., Raskin I. Dietary polyphenols promote growth of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila* and attenuate high fat diet-induced metabolic syndrome // *Diabetes.* 2015. № 64. P. 2847–2858.
23. Baldwin J., Collins B., Wolf P. G., Martinez K., Shen W., Chuang C-C., Zhong W., Cooney P., Cockrell C., Chang E. et al. Table grape consumption reduces adiposity and markers of hepatic lipogenesis and alters gut microbiota in butter fat-fed mice // *J Nutr Biochem.* 2016. № 27. P. 123–135.
24. Anhe F. F., Pilon G., Roy D., Desjardins Y., Levy E., Marette A. Triggering *Akkermansia* with dietary polyphenols: A new weapon to combat the metabolic syndrome? // *Gut Microbes.* 2016. № 7 (2). P. 146–153.
25. Novotny J. A., Baer D. J., Khoo C., Gebauer S. K., Charon C. S. Cranberry juice consumption lowers markers of cardiometabolic risk, including blood pressure and circulating C-reactive protein, triglyceride, and glucose concentrations in adults // *J Nutr.* 2015. № 145(6). P. 1185–1193. DOI: 10.3945.
26. Basu A., Betts N. M., Ortiz J., Simmons B., Wu M., Lyons T. J. Low-energy cranberry juice decreases lipid oxidation and increases plasma antioxidant capacity in women with metabolic syndrome // *Nutr Res.* 2011. № 31 (3). P. 190–196.
27. Lee I. T., Chan Y. C., Lin C. W., Lee W. J., Sheu W. H. Effect of cranberry extracts on lipid profiles in subjects with Type 2 diabetes // *Diabet Med.* 2008. № 25 (12). P. 1473–1477.
28. Simão T. N., Lozovoy M. A., Simão A. N., Oliveira S. R., Venturini D., Morimoto H. K., Miglioranza L. H., Dichi I. Reduced-energy cranberry juice increases folic acid and adiponectin and reduces homocysteine and oxidative stress in patients with the metabolic syndrome // *Br J Nutr.* 2013. № 110 (10). P. 1885–1894.
29. Dinh J., Angeloni J. T., Pederson D. B., Wang X., Cao M., Dong Y. Cranberry extract standardized for proanthocyanidins promotes the immune response of *Caenorhabditis elegans* to *Vibrio cholerae* through the p38 MAPK pathway and HSF-1 // *PLoS One.* 2014. № 9. DOI: 10.1371/journal.pone.0103290.
30. Seeram N. P. Berry fruits: compositional elements, biochemical activities, and the impact of their intake on human health, performance, and disease // *J Agric Food Chem.* 2008. № 56. P. 627–629.
31. White B. L., Howard L. R., Prior R. L. Polyphenolic composition and antioxidant capacity of extruded cranberry pomace // *J Agric Food Chem.* 2010. № 58. P. 4037–4042.
32. Heinonen M. Antioxidant activity and antimicrobial effect of berry phenolics – a Finnish perspective // *Mol Nutr Food Res.* 2007. № 51 (6). P. 684–691.
33. Howell A. B. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections // *Mol Nutr Food Res.* 2007. № 51. P. 732–737.
34. Guay D. R. Cranberry and urinary tract infections // *Drugs.* 2009. № 69 (7). P. 775–807.
35. Howell A. B., Vorsa N., Der Marderosian A., Foo L. Y. Inhibition of the adherence of P-fimbriated *Escherichia coli* to uroepithelial-cell surfaces by proanthocyanidin extracts from cranberries // *N Engl J Med.* 1998. № 339 (15). P. 1085–1086.

36. Jepson R. G., Craig J. C. Cranberries for preventing urinary tract infections // *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. Jan 23 (1). CD001321.
37. Wang C. H. et al. Cranberry-Containing Products for Prevention of Urinary Tract Infections in Susceptible Populations A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Arch Intern Med*. 2012. Vol. 172, № 13. P. 988–996.
38. Seeram N. P., Adams L. S., Zhang Y., Lee R., Sand D., Scheuller H. S., Heber D. Blackberry, black raspberry, blueberry, cranberry, red raspberry, and strawberry extracts inhibit growth and stimulate apoptosis of human cancer cells in vitro // *J Agric Food Chem*. 2006. № 54 (25). P. 9329–9339.
39. Eid H. M., Wright M. L., Anil Kumar N. V., Qawasmeh A., Hassan S., Mocan A., Nabavi S. M., Rastrelli L., Atanasov A. G., Haddad P. S. Significance of Microbiota in Obesity and Metabolic Diseases and the Modulatory Potential by Medicinal Plant and Food Ingredients // *Front Pharmacol*. 2017. № 8. P. 387. DOI: 10.3389/fphar.2017.00387.
40. Morimoto A., Ohno Y., Tatsumi Y., Mizuno S., Watanabe S. Effects of healthy dietary pattern and other lifestyle factors on incidence of diabetes in a rural Japanese population // *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012. № 21. P. 601–608.
41. Eshak E. S., Iso H., Mizoue T., Inoue M., Noda M., Tsugane S. Soft drink, 100% fruit juice, and vegetable juice intakes and risk of diabetes mellitus // *Clin Nutr*. 2013. № 32. P. 300–308.
42. Cushnie T. P., Lamb A. J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids // *Int J Antimicrob Agents*. 2011. № 38. P. 99–107.
43. Anhê F. F., Desjardins Y., Pilon G., Dudonné S., Genovese M. I., Lajolo F. M., Marette A. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review // *Pharma Nutr*. 2013. № 1. P. 105–114.
44. Choy Y. Y., Jaggars G. K., Oteiza P. I., Waterhouse A. L. Bioavailability of intact proanthocyanidins in the rat colon after ingestion of grape seed extract // *J Agr Food Chem*. 2013. № 61. P. 121–127.
45. Grace M. H., Esposito D., Dunlap K. L., Lila M. A. Comparative analysis of phenolic content and profile, antioxidant capacity, and anti-inflammatory bioactivity in wild Alaskan and commercial *Vaccinium* berries // *Agric Food Chem*. 2014. № 62(18). P. 4007–4017.
46. Bhullar K. S., Rupasinghe H. P. Antioxidant and cytoprotective properties of partridgeberry polyphenols // *Food Chem*. 2015. № 168. P. 595–605.
47. Isaak C. K., Petkau J. C., Karmin O., Debnath S. C., Siow Y. L. Manitoba Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea*) Bioactivities in Ischemia-Reperfusion Injury // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2015. № 63. P. 5660–5669.
48. Milbury P. E., Graf B., Curran-Celentano J. M., Blumberg J. B. Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) anthocyanins modulate heme oxygenase-1 and glutathione S-transferase-pi expression in ARPE-19 cells // *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007. № 48 (5). P. 2343–2349.
49. Zuo C., Li W., Wang L., Zhu J., Wang L., Wang Z. Effects of lingonberry extraction on the mice cognitive function damaged by chronic stress // *Wei Sheng Yan Jiu*. 2015. № 44 (6). P. 943–948.
50. Brown E. M., Nitecki S., Pereira-Caro G., McDougall G. J., Stewart D., Rowland I., Crozier A., Gill C. I. Comparison of in vivo and in vitro digestion on polyphenol composition in lingonberries: potential impact on colonic health // *Biofactors*. 2014. № 40 (6). P. 611–623.
51. Nikolaeva-Glomb L., Mukova L., Nikolova N., Badjakov I., Dincheva I., Kondakova V., Doumanova L., Galabov A. S. In vitro antiviral activity of a series of wild berry fruit extracts against representatives of Picorna-, Orthomyxo- and Paramyxoviridae // *Nat Prod Commun*. 2014. № 9 (1). P. 51–54.
52. Ogawa K., Tsuruma K., Tanaka J., Kakino M., Kobayashi S., Shimazawa M., Hara H. The protective effects of bilberry and lingonberry extracts against UV light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro // *J Agric Food Chem*. 2013. № 61 (43). P. 10345–10353.
53. Davidson E., Zimmermann B. F., Jungfer E., Chrubasik-Hausmann S. Prevention of urinary tract infections with vaccinium products // *Phytother Res*. 2014. № 28 (3). P. 465–470.
54. Eid H. M., Ouchfoun M., Brault A., Vallerand D., Musallam L., Arnason J. T., Haddad P. S. Lingonberry (*Vaccinium vitis-idaea* L.) Exhibits Antidiabetic Activities in a Mouse Model of Diet-Induced Obesity // *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014. DOI: 10.1155/2014/645812.
55. Ancillotti C., Ciofi L., Pucci D. et al. Polyphenolic profiles and antioxidant and antiradical activity of Italian berries from *Vaccinium myrtillus* L. and *Vaccinium uliginosum* L. subsp. *gaultherioides* (Bigelow) S.B. Young // *Food Chem*. 2016. № 204. P. 176–184.
56. Colak N., Torun H., Gruz J., Strnad M., Hermosín-Gutiérrez I., Hayirlioglu-Ayaz S., Ayaz F. A. Bog bilberry phenolics, antioxidant capacity and nutrient profile // *Food Chem*. 2016. № 201. P. 339–349.
57. Juadjur A., Mohn C., Schantz M., Baum M., Winterhalter P., Richling E. Fractionation of an anthocyanin-rich bilberry extract and in vitro antioxidative activity testing // *Food Chem*. 2015. № 167. P. 418–424.
58. Ogawa K., Tsuruma K., Tanaka J., Kakino M., Kobayashi S., Shimazawa M., Hara H. The protective effects of bilberry and lingonberry extracts against UV light-induced retinal photoreceptor cell damage in vitro // *J Agric Food Chem*. 2013. № 61 (43). P. 10345–10353.
59. Vorob'eva I. V. Current data on the role of anthocyanosides and flavonoids in the treatment of eye diseases // *Vestn Oftalmol*. 2015. № 131 (5). P. 104–108.
60. Deng H. W., Tian Y., Zhou X. J., Zhang X. M., Meng J. Effect of Bilberry Extract on Development of Form-Deprivation Myopia in the Guinea Pig // *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016. № 32 (4). P. 196–202.
61. Luo H., Lv X. D., Wang G. E., Li Y. F., Kurihara H., He R. R. Anti-inflammatory effects of anthocyanins-rich extract from bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) on croton oil-induced ear edema and *Propionibacterium acnes* plus LPS-induced liver damage in mice // *Int J Food Sci Nutr*. 2014. № 65 (5). P. 594–601.
62. Pandir D., Kara O., Kara M. Protective effect of bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.) on cisplatin induced ovarian damage in rat // *Cytotechnology*. 2014. № 66 (4). P. 677–685.
63. Koupy D., Kotolová H., Kučerová J. Effectiveness of phytotherapy in supportive treatment of type 2 diabetes mellitus Bilberry (*Vaccinium myrtillus*) // *Ceska Slov Farm*. 2015. № 64 (1-2). P. 3–6.
64. Karcheva-Bahchevanska D. P., Lukova P. K., Nikolova M. M., Mladenov R. D., Iliev I. N. Effect of Extracts of Bilberries (*Vaccinium myrtillus* L.) on Amyloglucosid-

- dase and  $\alpha$ -Glucosidase Activity // *Folia Med (Plovdiv)*. 2017. № 59 (2). P. 197–202.
65. Oliveira P. S., Gazal M., Flores N. P., Zimmer A. R., Chaves V. C., Reginatto F. H., Kaster M. P., Tavares R. G., Spañavello R. M., Lencina C. L., Stefanello F. M. Vaccinium virgatum fruit extract as an important adjuvant in biochemical and behavioral alterations observed in animal model of metabolic syndrome // *Biomed Pharmacother*. 2017. № 88. P. 939–947.
  66. De Mello V. D., Lankinen M. A., Lindström J., Puupponen-Pimiä R., Laaksonen D. E., Pihlajamäki J., Lehtonen M., Uusitupa M., Tuomilehto J., Kolehmainen M., Törrönen R., Hanhineva K. Fasting serum hippuric acid is elevated after bilberry (Vaccinium myrtillus) consumption and associates with improvement of fasting glucose levels and insulin secretion in persons at high risk of developing type 2 diabetes // *Mol Nutr Food Res*. 2017. May 29. DOI: 10.1002/mnfr.201700019.
  67. Burdulis D., Sarkinas A., Jasutienė I., Stackevičienė E., Nikolajevs L., Janulis V. Comparative study of anthocyanin composition, antimicrobial and antioxidant activity in bilberry (Vaccinium myrtillus L.) and blueberry (Vaccinium corymbosum L.) fruits // *Acta Pol Pharm*. 2009. № 66 (4). P. 399–408.
  68. Smeriglio A., Monteleone D., Trombetta D. Health effects of Vaccinium myrtillus L.: evaluation of efficacy and technological strategies for preservation of active ingredients // *Mini Rev Med Chem*. 2014. № 14 (7). P. 567–584.
  69. Yamakawa M. Y., Uchino K., Watanabe Y. Anthocyanin suppresses the toxicity of A $\beta$  deposits through diversion of molecular forms in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease // *Nutr Neurosci*. 2016. № 19 (1). P. 32–42.
  70. Virel A., Rehnmark A., Orädd G., Olmedo-Díaz S., Faergemann E., Strömberg I. Magnetic resonance imaging as a tool to image neuroinflammation in a rat model of Parkinson's disease – phagocyte influx to the brain is promoted by bilberry-enriched diet // *Eur J Neurosci*. 2015. № 42 (10). P. 2761–2771.
  71. Ahrén I. L., Xu J., Önning G., Olsson C., Ahrné S., Molin G. Antihypertensive activity of blueberries fermented by Lactobacillus plantarum DSM 15313 and effects on the gut microbiota in healthy rats // *Clin Nutr*. 2015. № 34 (4). P. 719–726.
  72. Roopchand D. E., Carmody R. N., Kuhn P., Moskal K., Rojas-Silva P., Turnbaugh P. J., Raskin I. Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium Akkermansia muciniphila and Attenuate High-Fat Diet-Induced Metabolic Syndrome // *Diabetes*. 2015. № 64 (8). P. 2847–2858.
  73. Taira T., Yamaguchi S., Takahashi A., Okazaki Y., Yamaguchi A., Sakaguchi H., Chiji H. Dietary polyphenols increase fecal mucin and immunoglobulin A and ameliorate the disturbance in gut microbiota caused by a high fat diet // *J Clin Biochem Nutr*. 2015. № 57 (3). P. 212–216.
  74. Белова Е. А., Гуляев А. Е., Коваленко Л. В., Шульгау З. Т. Полифенольные компоненты северных дикорастущих ягод, антиоксидантный и противовоспалительный потенциал их экстрактов // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018. № 1. С. 75–78.
  75. Лютикова М. Н. Изучение состава биологически активных компонентов дикорастущих ягод Vaccinium vitis-idaea и Oхусосsus palustris в зависимости от степени их зрелости и условий хранения : автореф. дис. ... канд. хим. наук. Сургут, 2013. 124 с.
  76. Новиков В. С., Губанов И. А. Популярный атлас-определитель. Дикорастущие растения. 5-е изд., стереотип. М. : Дрофа, 2008. 415 с.
  77. Югория : энцикл. Ханты-Мансийского автономного округа. Ханты-Мансийск : НИИ регион. энцикл. ТюмГУ, 2000. 400 с.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кривых Елена Алексеевна** – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; e-mail: KrivyhEA@hmgma.ru.

**Гуляев Александр Евгеньевич** – доктор медицинских наук, профессор, Частное Учреждение «National Laboratory Astana» Назарбаев Университет, г. Астана, Республика Казахстан; e-mail: akin@mail.ru.

**Коваленко Людмила Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: medsurdirector@gmail.com.

## ABOUT THE AUTHORS

**Elena A. Krivykh** – PhD (Medicine), Associate Professor, Head Public Health and Healthcare, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; e-mail: KrivyhEA@hmgma.ru.

**Aleksandr E. Gulyaev** – Doctor of Science (Medicine), Professor, “National Laboratory Astana”, Nazarbayev University, Astana, Republic of Kazakhstan; e-mail: akin@mail.ru.

**Lyudmila V. Kovalenko** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: medsurdirector@gmail.com.

# SECRETED FRIZZLED RELATED PROTEIN-4 КАК ОДИН ИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВЫХ БОЛЕЗНЕЙ ПЕЧЕНИ

Л. В. Тарасова, В. Н. Диомидова, Ю. В. Цыганова

**Цель** – выявление показателей для дифференциальной диагностики неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени, наиболее пригодных для использования в первичном звене для профилактики тяжести болезни. **Материалы и методы.** Анализ значений антропометрических, основных гематологических, биохимических, ультразвуковых показателей, уровня сывороточного рецепторного белка Secreted Frizzled Related Protein-4. **Результаты.** Доказана информативность показателя сывороточного рецепторного белка Secreted Frizzled Related Protein-4 как нового индикатора развития неалкогольной жировой болезни печени.

**Ключевые слова:** жировые болезни печени, алкоголь-ассоциированные заболевания, жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит, висцеральное ожирение, Wnt-антагонист, Secreted Frizzled Related Protein-4, SFRP4.

## ВВЕДЕНИЕ

Печень – орган, от степени функциональной активности которого зависит состояние здоровья человека, а при выраженной гепатодисфункции – и его жизнь.

Невысокая повседневная физическая активность среднестатистического современного человека в сочетании с отклонениями в структуре питания [1], нарушением микробиоты кишечника приводит к развитию многих хронических неинфекционных заболеваний, в первую очередь связанных с патологией углеводного обмена: инсулинорезистентности, предиабета, метаболического синдрома (МС), сахарного диабета (СД) [2].

Известно, что печеночным компонентом метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), а алкоголизм вызывает в том числе и алкогольную болезнь печени (АБП).

Тема развития алкоголизма и, соответственно, алкогольных повреждений внутренних органов особенно актуальна для тюрков и народов Севера, имеющих

генетически обусловленную невысокую популяционную толерантность к алкоголю [3].

Согласно результатам открытого национально-многоцентрового проспективного исследования DIREG 2 по изучению распространенности НАЖБП у амбулаторных пациентов, НАЖБП различной степени имеют 37,3 % населения России.

Несмотря на различные этиологические факторы, НАЖБП и АБП имеют схожие механизмы развития [4]. Последовательность событий, происходящих при поражении печени, носит название «печеночный континуум».

Патогенетические сходства объясняют сложности в процессе дифференциальной диагностики, поскольку патогномичных клинических проявлений в обоих случаях нет, а данные большинства основных объективных лабораторных и инструментальных методов дают сходные результаты, не позволяя достоверно высказать об этиологии процесса [5].

## SECRETED FRIZZLED-RELATED PROTEIN-4 AS ONE OF THE INDICATORS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF FATTY LIVER DISEASES

L. V. Tarasova, V. N. Diomidova, Yu. V. Tsyganova

**The aim** of the study is to identify indicators for the differential diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases that are the most suitable for use in primary care for the prevention of a disease's severity. **Materials and methods.** Analysis of values of anthropometric, main hematological, biochemical, ultrasound indicators and the level of serum receptor protein Secreted Frizzled-Related Protein-4. **Results.** The informative value of the indicator of serum receptor protein Secreted Frizzled-Related Protein-4 as a new indicator of the development of non-alcoholic fatty liver disease has been proved.

**Keywords:** fatty liver diseases, alcohol-related diseases, fatty hepatosis, non-alcoholic steatohepatitis, internal obesity, Wnt-antagonist, Secreted Frizzled-Related Protein-4, SFRP4.

Вопрос дифференциации НАЖБП и АБП изучался во многих исследованиях, были предложены возможные решения проблемы, но до настоящего времени в медицине нет метода, имеющего необходимые параметры для использования его в широкой практике.

Объективно возможна оценка наличия висцерального ожирения конкретного исследуемого: путем анализа объема талии; индексов талия/бедро, талия/рост, шея/бедро, массы тела (ИМТ). Указанные параметры могут быть информативны вследствие доказанной корреляции висцерального ожирения и НАЖБП, но имеют значительные погрешности, так как зависят от индивидуальных особенностей и этнической принадлежности исследуемого.

Из лабораторных гематологических тестов, способных дифференцировать НАЖБП от АБП, выделяют: морфологические, электрофоретические и вязкоупругие параметры эритроцитов; коэффициент де Ритиса – соотношение аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (АСТ /АЛТ); уровни содержания  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), мочевой кислоты, иммуноглобулинов класса А (IgA), трансферрина (углероддефицитного) (CDT), гомологов фосфатазы и тензина (PTEN), фосфатидилэтанола (PEth); ацетальдегидмодифицированного гемоглобина; этилглюкуронида;  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы-13 ( $17\beta$ -HSD13); фрагмента M30 цитокератина-18 (СК-18-M30); фактора роста фибробластов-21 (FGF-21); рецептора антагониста интерлейкина-1 (IL-1Ra); пигментного фактора роста эпителия (PEDF) и остеопротегерина (OPG) в сыворотке крови.

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов определяются путем диэлектрофореза эритроцитов [6]. При всей своей чувствительности (88,5 %) и специфичности (92,9 %) метод требует наличия соответствующего оборудования, программного обеспечения, специальной подготовки лаборанта и врача-лаборанта.

При дифференциальной диагностике НАЖБП и АБП у лиц с поражением печени алкогольного генеза значение АСТ часто более чем в 2 раза превышает АЛТ. Но повышенный коэффициент де Ритиса не коррелирует со степенью тяжести процесса и не связан с выраженностью стеатоза и фиброза печени [7].

ГГТ справедливо можно назвать маркером гепатотоксичности. Имеются убедительные данные об оценке роста уровня ГГТ в сыворотке крови как при НАЖБП, так и при АБП, что позволяет провести качественную дифференциальную диагностику между двумя заболеваниями лишь методом гель-фильтрации [8]. Кроме того, ГГТ повышается: при неспецифическом язвенном колите; гепатобилиарных заболеваниях, включая токсические гепатиты неалкогольного генеза; инфекционных заболеваниях печени, включая острые и хронические вирусные гепатиты; заражении вирусом Эпштейна – Барр; циррозе печени. Повышение уровня ГГТ является ранним диагностическим признаком атеросклероза, ишемической болезни сердца, ассоциированных клинических состояний, сердечной недостаточности, системных заболеваний соединительной ткани, метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа, гестационного диабета, остеопороза, некоторых онкопатологий и других причин.

Сывороточный IgA достоверно повышается при фиброзе печени, связанном с НАЖБП и при АБП. Но данный иммуноглобулин не может считаться специфическим

показателем прогрессирования ни одного из указанных заболеваний [9].

CDT – достоверный маркер злоупотребления алкоголем в предшествующие проведению исследования две недели (равных периоду полувыведения трансферрина) [10]. Малоинформативен у «запойных» алкоголиков с периодом ремиссии более двух недель и при абстиненции сроком от 14 дней.

PTEN и Peth – два дорогостоящих и малоизученных, но сопоставимых по информативности с CDT белка. На данный момент имеют значимость при единичных исследованиях в научных целях [11]. К ним же можно отнести группу СК-18-M30, FGF-21, IL-1Ra, PEDF,  $17\beta$ -HSD13, OPG, этилглюкуронида и ацетальдегидмодифицированного гемоглобина.

Одним из новых маркеров метаболических изменений является Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) – растворимый сывороточный белок, активность которого в отношении нарушений углеводного обмена была открыта в 2008 г. шведским ученым Андерсом Розенгреном, исследователем из Университета Лунда. Последующими исследованиями было показано, что SFRP4 – один из антагонистов сигнального пути Wnt, участвующего в глюкозо-липидном метаболизме через взаимодействие с лигандами Wnt [12].

Достоверно известно, что уровень сывороточного SFRP4 повышается даже при начальных стадиях сахарного диабета 2-го типа [12]. В связи с этим возник вопрос, способен ли указанный показатель сигнализировать о развитии компонентов метаболического синдрома, в частности НАЖБП.

Из современных инструментальных методов диагностики НАЖБП и АБП целесообразно выделить: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП); транзитную эластографию; эластографию сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией; компьютерную томографию (в том числе с контрастированием); магнитно-резонансную томографию; магнитно-резонансную спектроскопию; магнитно-резонансную эластографию.

Все они имеют множество положительных свойств, высокочувствительны и специфичны (более или менее в зависимости от метода), но предположить этиологию имеющейся патологии способна только МРС. В настоящий момент аппараты для проведения МРС в России единичны, имеют высокую стоимость. Возможно, способ получит более широкое распространение в будущем.

Биопсия печени является «золотым стандартом» постановки диагноза НАЖБП и АБП. Но в реальной клинической ситуации отличить две патологии трудно и под микроскопом. И при том, и при другом заболевании находками станут проявления стеатоза, фиброза, воспалительных изменений, баллонной и/или некротической дистрофии и апоптоза гепатоцитов [13]. Лишь опытный морфолог при детальном исследовании алкоголь-ассоциированного повреждения печени отметит, что тельца Маллори, нейтрофильная инфильтрация и крупнокапельная жировая дистрофия встречаются чаще, чем у пациентов с НАЖБП, некротическая активность выше, а при окраске по Перлсу для «алкогольной» печени характерно усиленное отложение железа [14]. Жировая болезнь печени, ассоциированная с МС, чаще характеризуется тяжелым стеатозом, гликогенированными ядрами и присутствием липогранул.

При проведении биопсии следует учесть, что процедура субъективно неприятна, требует специальных условий проведения, сопряжена с высоким риском осложнений во время и после проведения манипуляции, охватывает только 0,2 % печеночной паренхимы и не предоставляет никакой информации о том, является ли распределение инфильтратов однородным или гетерогенным [15]. Кроме того, оценка гистологического строения органа продолжительна по времени и не относится к «срочным» диагностическим процедурам.

**Цель** – выявление показателей для дифференциальной диагностики неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени, наиболее пригодных для использования в первичном звене для профилактики тяжести болезни.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 60 пациентов БУ «Городская клиническая больница № 1» г. Чебоксары Министерства здравоохранения Чувашской Республики (МЗ ЧР) и 30 пациентов БУ «Республиканский наркологический диспансер» МЗ ЧР.

В контрольную группу были включены случайно отобранные 30 практически здоровых лиц без патологических изменений по данным общего и биохимического анализов крови, при оценке эхоструктуры органов брюшной полости по данным УЗИ, без каких-либо заболеваний печени и других органов в анамнезе, добровольно согласившихся на исследование (группа N).

В опытную группу были включены 2 равные подгруппы исследуемых:

1) 30 пациентов, страдающих НАЖБП, подтвержденной данными биопсии (группа O1);

2) 30 пациентов, имеющих подтвержденную алкогольную зависимость по данным анамнеза заболевания, ранее проведенных опросников CAGE, AUDIT и лабораторного теста определения CDT, более месяца не употреблявших алкоголь и на данный момент проходящих лечение в отделении реабилитации БУ «Республиканский наркологический диспансер» МЗ ЧР (группа O2). Все пациенты дали добровольное согласие на использование клинических данных своих историй болезни в научных целях.

Среди прошедших исследование отмечалось равное количество лиц мужского и женского пола, диапазон возраста – от 18 до 60 лет (средний возраст  $43,4 \pm 1,67$  года). ИМТ представителей обеих групп составил 18–30 кг/м<sup>2</sup>.

Проводился анализ значений показателей – объема талии, индексов талия/бедро, талия/рост, шея/бедро, ИМТ; из лабораторных методов – общий и биохимический анализы крови, липидограммы, коагулограммы, уровней CDT, SFRP4 в сыворотке крови; из инструментальных – данные УЗИ ОБП и ЭСВ с эластометрией.

ИМТ рассчитывался по методу Кетле:  $ИМТ = \text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2$ .

Уровень SFRP4 в сыворотке крови определялся при помощи набора для иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA Kit for SFRP4 (сертификат № ISO13485:2003 EN ISO13485:2012/ISO9001:2008).

Ввиду отсутствия четко определенного диапазона нормальных значений для сывороточного SFRP4 приняты результаты контролируемого интернационального исследования с использованием идентичных тест-наборов и анализатора и обозначены приемлемыми для относительно здоровых пациентов уровни маркера 5,8–11,8 нг/мл [12].

Для статистической обработки полученных данных использовалась компьютерная программа Statistica 6.0. Выборочные параметры имеют следующие обозначения: Me – медиана; Q1 – верхний квартиль; Q3 – нижний квартиль; n – объем анализируемой подгруппы; p – величина статистической значимости различий. Критическое значение уровня значимости принималось равным 5 % ( $p \leq 0,05$ ).

Исследование было одобрено этическим комитетом Государственного автономного учреждения Чувашской Республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики и признано соответствующим правилам клинической медицины (GCP).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке исследуемых показателей отмечены статистически значимые различия по следующим параметрам: объем талии – 11,1 %; индекс талия/бедро – 35,54 %; уровень SFRP4 в сыворотке крови – 48,54 %; показатели ЭСВ печени – 27,46 % (табл. 1).

Объем талии, индекс талия/бедро, уровень SFRP4 в сыворотке крови – маркеры висцерального ожирения. Разница их показателей при дифференциальной диагностике НАЖБП и АБП объясняется тесной корреляцией НАЖБП и висцерального ожирения. Кроме того, следует учесть значимую роль прямого повреждающего действия этилового спирта в формировании АБП.

Таблица 1

#### Сравнительная оценка показателей тестов дифференциальной диагностики неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени, имеющих достоверные различия в опытных группах исследования

Параметр исследования	Группа O1, Me (Q1;Q3) (n = 30)	Группа O2, Me (Q1;Q3) (n = 30)	Группа N, Me (Q1;Q3) (n = 30)
Объем талии, см	97,40 (88,0; 106,8)	86,60* (80,2; 92,8)	83,33 (69,4; 89,5)
Индекс талия/бедро	1,21 (0,99; 1,43)	0,78* (0,46; 1,1)	0,76 (0,6; 0,92)
Уровень Secreted Frizzled Related Protein-4 в сыворотке крови, нг/мл	21,96 (19,9; 23,9)	14,8* (9,7; 12,9)	8,5* (7,2; 10,8)
Показатели эластографии сдвиговой волной печени с эластометрией, кПа	12,6 (10,36; 14,5)	9,14* (6,78; 11,5)	4,6* (3,4; 5,3)

**Примечание:** здесь и далее \* –  $p < 0,05$ .

Показатели ЭСВ печени у пациентов с АБП в условиях длительной абстиненции оказались значимо лучше данных больных НАЖБП. Данный факт можно объяснить высокой регенераторной способностью печени и продолжить наблюдение в динамике через 3, 6, 12 месяцев от начала абстиненции.

В обеих опытных группах коэффициенты де Ритиса, уровни содержания ГГТ, мочевой кислоты в сыво-

ротке крови были достоверно выше результатов контрольной группы (табл. 2).

Гепатотоксичность имеет место как при НАЖБП, так и при АБП. В связи с этим неспецифические маркеры, к которым относятся коэффициент де Ритиса, уровень содержания ГГТ, мочевой кислоты в сыворотке крови, дают результаты, значимо превосходящие контрольные в обоих случаях.

Таблица 2

**Сравнительная оценка показателей тестов дифференциальной диагностики неалкогольной и алкогольной жировых болезней печени, имеющих достоверные различия в опытных и контрольной группах исследования**

Параметр исследования	Группа О1, Ме(Q1;Q3) (n = 30)	Группа О2, Ме (Q1;Q3) (n = 30)	Группа N, Ме(Q1;Q3) (n = 30)
Коэффициент де Ритиса	1,56 (0,9; 2,22)	2,01 (1,43; 2,59)	0,8* (0,46; 1,14)
Уровень содержания $\gamma$ -глутамил-транспептидазы в сыворотке крови, Ед/л	89,1 (83,7; 94,5)	78,2 (73,6; 82,8)	33,7* (31,3; 36,1)
Уровень содержания мочевой кислоты в сыворотке крови, мкмоль/л	588,9 (433,1; 744,7)	543,8 $\pm$ 58,7 (426,4; 661,2)	312,4* (208,4; 416,4)

Объективно значения индексов талия/рост, шея/бедро, ИМТ между группами в нашем исследовании существенно не отличались. Возможно, это связано с этническими особенностями внешности исследуемых пациентов, присущими чувашскому народу: невысокий рост, короткая шея.

При анализе показателей общего анализа крови, липидограммы, коагулограммы, уровня сывороточного CDT достоверной разницы результатов выявлено также не было. При выполнении УЗИ ОБП в обоих случаях отмечено повышение эхогенности печени.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Такие маркеры висцерального ожирения, как объем талии, индекс талия/бедро, уровень SFRP4 в сыворотке крови, способны дать достоверную разницу при дифференцировке НАЖБП и АБП. Уровень SFRP4 в сыворотке крови пригоден для дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП в широкой практике для своевременной постановки диагноза, дифференциального диагноза, выбора специфического лечения и профилактики тяжести болезни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Куяров А. В., Мартынов М. Ю., Куяров А. А., Попова А. В. Социально-гигиенический мониторинг качества питания населения северного города // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 4. С. 44–48.
2. Yki-Järvinen H. Nutritional Modulation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance // Nutrients. 2015. № 7. P. 9127–9138. DOI: 10.3390/nu7115454.
3. Кершенгольц Б. М., Чернобровкина Т. В., Колосова О. Н. Этногенетические особенности устойчивости организма к алкоголю в популяциях народов Севера // Вестн. Северо-Восточ. Федерал. ун-та им. М. К. Аммосова. 2012. № 1. С. 22–28.
4. Лившиц И. К. Алкогольное поражение печени: место гепатопротективной терапии // Вестник СурГУ. Медицина. № 1. 2018. С. 16–20.
5. Диомидова В. Н., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Цыганова Ю. В., Виноградова В. С. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени // Практич. медицина. 2018. № 1. С. 81–85.
6. Кручинина М. В., Курилович С. А., Громов А. А. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени // Междунар. журн. приклад. и фундамент. исслед. 2016. № 7 (1). С. 36–45. URL: <http://applied-research.ru/ru/article/view?id=9753> (дата обращения: 03.09.2018).
7. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. № 2. С. 24–42.
8. Sueyoshi S., Sawai S., Satoh M., Seimiya M. et al. Fractionation of gamma-glutamyltransferase in patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease // World J. Hepatol. 2016. № 8. P. 1610–1616. DOI: 10.4254/wjh.v8.i36.1610.
9. Inamine T., Schnabl B. Immunoglobulin A and Liver Diseases // J. Gastroenterol. 2018. № 53. P. 691–700. DOI: 10.1007/s00535-017-1400-8.
10. Новиков Д. Г., Дементий Л. И., Индутный А. В., Трофимович Н. А., Николаев Н. А. Лабораторно-медицинские аспекты интегральной оценки уровня алкоголизации в молодежной среде // Соврем. проблемы науки и образования. 2015. № 5. С. 352.
11. Петухов А. Е., Надеждин А. В., Богstrand С. Т. и др. Фосфатидилэтанол как биомаркер злоупотребления алкоголем // Наркология. 2017. № 2. С. 42–47.

12. Yuan X.S., Zhang M., Wang H.Y., Jiang J., Yu B. Increased secreted frizzled-related protein 4 and ficolin-3 levels in gestational diabetes mellitus women // *Endocr J.* 2018. № 65. P. 499–508. DOI: 10.1507/endocrj.EJ17-0508.
13. Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Винницкая Е. В. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12. С. 57–64.
14. Sakhuja P. Pathology of Alcoholic Liver Disease, Can it Be Differentiated From Nonalcoholic Steatohepatitis? // *World J Gastroenterol.* 2014. № 20. P. 16474–16479. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16474.
15. Banerjee R., Pavlides M., Tunncliffe E.M. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease // *J Hepatol.* 2014. № 60. P. 69–77.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Тарасова Лариса Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медицинского института, Сургутский государственный университет; заместитель главного врача по терапевтической службе, Сургутская окружная клиническая больница; заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова; e-mail: tarasovalv@surgutokb.ru.

**Диомидова Валентина Николаевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова; e-mail: diomidovavn@rambler.ru.

**Цыганова Юлия Вадимовна** – ассистент, аспирант кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет им. И. Н. Ульянова; e-mail: j.v.tsyganova@mail.ru.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Larisa V. Tarasova** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; Deputy Chief Medical Officer for Therapeutic Service, Surgut Regional Clinical Hospital; Head, Faculty and Hospital Therapy Department, I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary; e-mail: tarasovalv@surgutokb.ru.

**Valentina N. Diomidova** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases with a Course of Radiation Diagnostics, I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary; e-mail: diomidovavn@rambler.ru.

**Yulia V. Tsyganova** – Assistant Professor, Postgraduate, Faculty and Hospital Therapy Department, I. N. Ulianov Chuvash State University, Cheboksary; e-mail: j.v.tsyganova@mail.ru.

# ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ И ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ НА РАЗВИТИЕ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

*Д. П. Телицын, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко,  
И. И. Мордовина, А. Э. Каспарова, Л. А. Наумова*

**Цель** – выявить характер и частоту нарушений в системе гемостаза и полиморфизмов генов тромбофилии при ранней и поздней преэклампсии беременных. **Материалы и методы.** Обследовано 233 беременные женщины высокой группы риска плацентарной недостаточности и преэклампсии с выделением в исходе беременности 16 пациенток с развитием ранней ( $n = 10$ ) и поздней преэклампсии ( $n = 6$ ) и 17 условно здоровых пациенток. Исследованы отдельные параметры системы гемостаза, сосудистый эндотелиальный фактор роста (ВЭФР), плацентарный фактор роста (ПФР), отношение тромбоксан/простациклин, гены тромбофилии и дисфункции эндотелия. **Результаты.** В I триместре в группе беременных с преэклампсией отмечены высокий уровень тромбоксана в моче (1 058 (637–1 978) пг/мл,  $p < 0,05$ ), растворимого рецептора васкулоэндотелиального и плацентарного факторов роста – 2 275,0 (2 273,0–2 551,0) пг/мл и 64,50 (58,0–80,0), пг/мл ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ), статистически значимая частота носительства гена интегрин A2 (70 % случаев) и гена метаболизма фолатов (90 %), что требует продолжения углубленного изучения влияния генетических факторов, связанных с дефектами тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза, на патологическое формирование плаценты и последующие нарушения течения беременности.

**Ключевые слова:** плацентарные нарушения, преэклампсия, васкулоэндотелиальный и плацентарный факторы роста, интегрин A2, ген метаболизма фолатов, простациклин, тромбоксан.

## INFLUENCE OF ENDOTHELIUM DYSFUNCTION AND POLYMORPHISM OF THROMBOPHILIA GENES ON DEVELOPMENT OF EARLY AND LATE PREECLAMPSIA

*D. P. Telitsyn, L. D. Belotserkovtseva, L. V. Kovalenko,  
I. I. Mordovina, A. E. Kasparova, L. A. Naumova*

**The goal** is to identify the nature and frequency of disorders in the hemostasis system and polymorphisms of thrombophilia genes during early and late preeclampsia in pregnant women. **Materials and methods.** A total of 233 pregnant women of a high risk of placental insufficiency and preeclampsia are examined, distinguishing among them 16 patients with early ( $n = 10$ ) and late ( $n = 6$ ) development preeclampsia, and 17 conditionally healthy patients in the pregnancy outcome. Individual parameters of the homeostasis system, vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PGF), thromboxane/prostacyclin ratio, thrombophilia, and endothelium dysfunction are studied. **Results.** In the first trimester, in the group of pregnant women with preeclampsia are observed: a high level of thromboxane in the urine (1 058 (637–1 978) pg/ml,  $p < 0.05$ ), soluble vascular endothelial and placental growth factors – 2 275.0 (2 273.0–2 551.0) pg/ml and 64.50 (58.0–80.0), pg/ml ( $p < 0.01$  and  $p < 0.05$ ), a statistically significant carrier state frequency of the integrin A2 gene (70 % of cases) and folate metabolism gene (90 %). This requires the continuation of an in-depth study of the influence of genetic factors associated with defects in thrombocytic and endothelial hemostasis on pathological formation of the placenta and subsequent violations during pregnancy.

**Keywords:** placental damages, preeclampsia, vascular endothelial and placental growth factors, integrin A2, folates metabolism gene, prostacyclin, thromboxane.

**ВВЕДЕНИЕ**

Актуальность изучения проблемы развития плацентарных нарушений, ранней и поздней преэклампсии (ПЭ) определяется высоким уровнем материнской и младенческой заболеваемости и смертности при этих состояниях, трудностями в оценке их степени тяжести, а также отсутствием четко разработанной концепции возникновения и развития данных осложнений при беременности.

Частота гипертензивных расстройств среди беременных в Российской Федерации составляет около 20 %. По данным Минздрава России в течение последнего десятилетия материнская смертность от отеков, протеинурии и гипертензивных расстройств во время беременности, родов и в послеродовом периоде хотя и имеет тенденцию к снижению, остается высокой, и в структуре причин материнской смертности в 2017 г. она обусловила 11,7 % потерь. Тяжелая ПЭ уменьшает также шансы на здоровье и выживаемость детей, повышает их инвалидизацию. У женщин, перенесших ПЭ, часто формируются хроническая патология сердечно-сосудистой системы, почек и другие неинфекционные заболевания, у детей – признаки поражения центральной нервной системы, сердца, гипертензия, метаболические нарушения, а также увеличивается риск преждевременной смерти [1–2].

Несмотря на сформировавшиеся к настоящему времени представления об основных механизмах развития тяжелой ПЭ (нарушения инвазии трофобласта, патологический ангиогенез, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс и воспаление), этиологические факторы и инициальные механизмы развития каскада патологических реакций до конца не ясны. Остается также открытым вопрос о последовательности патогенетических нарушений и факторах, определяющих тяжесть ПЭ. Все это определяет сложность выделения критериев формирования групп риска по развитию ПЭ, ее ранней диагностики и, следовательно, сложность разработки патогенетически обоснованной тактики лечебных и профилактических мероприятий [3].

В настоящее время особую роль в решении этой проблемы, вероятно, может сыграть оценка предрасположенности человека к развитию определенных заболеваний, являющаяся одним из направлений персонализированной медицины, позволяющей на основе генотипических и других особенностей конкретного человека осуществлять индивидуально разработанное лечение, профилактику и формирование парсипативности (заинтересованности пациента в собственном здоровье) [4–5]. С учетом сказанного, весьма показательна работа НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта (Санкт-Петербург), где начаты и уже четверть века проводятся научные исследования по определению наследственной предрасположенности к ПЭ, невынашиванию, плацентарной недостаточности и другим осложнениям беременности [6].

При этом необходимо понимать, что развитие и распространение человека как биологического вида хотя во многом определено его геномикой, однако влияние внешних опосредованных факторов и условий проживания также отражается на его генетическом коде, вызывает повышенную частоту заболеваемости мультифакторной природы (МФП). Взаимное отягощение генетической предрасположенности, сопряженное с процессами адаптации у пришлых жительниц Среднего Приобья, к сожалению, приводит к увеличению доли беременных с хроническими со-

матическими заболеваниями, определяя достаточно универсальный набор неинфекционных заболеваний. В таких условиях отмечается увеличение тяжелой патологии беременности, в том числе и ПЭ, и развивается риск материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [7–8].

На сегодняшний день в качестве индукторов ПЭ рассматриваются генетические, алиментарные, метаболические и другие факторы, в частности инфекция, которая запускает каскад патологических изменений и приводит к снижению плацентарной перфузии [3]. При этом недостаточная инвазия трофобласта считается определяющей в патогенезе ПЭ [6, 9]. При физиологической беременности в первом триместре переход трофобласта от пролиферативного к инвазивному зависит от концентрации кислорода, которая снижается в направлении от децидуальной оболочки к плаценте. Обедненная кислородом среда индуцирует пролиферацию трофобластов, защищает трофобласт от окислительного стресса и обеспечивает увеличение ангиогенных факторов – сосудистого эндотелиального фактора роста (ВЭФР) и плацентарного фактора роста (ПФР), которые участвуют в развитии сосудистой сети плаценты и поддержании функции эндотелия [6].

Отмеченные выше индукторы ПЭ способствуют недостаточной инвазии трофобласта, нарушению ангиогенеза, эндотелиальной дисфункции, изменению иммунореактивности, развитию гипоксии, дисфункции плаценты и проявлению синдрома ПЭ. Устойчивая гипоксическая среда при ПЭ создает порочный круг с высоким уровнем факторов, подавляющих инвазию трофобласта и приводящих к недостаточной плацентации с нарушением ремоделирования спиральных артерий и развитием гиперкоагуляции [9]. Ранняя ПЭ протекает более тяжело, чаще осложняется задержкой роста или антенатальной гибелью плода, преждевременными родами [10].

Многие исследователи считают, что к формированию ПЭ ведет сочетанное действие микробного фактора и таких причин, как генетическая предрасположенность, экстрагенитальные заболевания, алиментарные и метаболические нарушения [11]. При этом ключевым звеном патогенеза ранней ПЭ является развитие иммунологических нарушений, системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, приводящих к плацентарной недостаточности [6].

На фоне системных проявлений ПЭ нарушается баланс между тромбоксаном и простаглицлином, которые являются основными локальными регуляторами тонуса микрососудов. Простаглицлин и тромбоксан синтезируются из метаболитов арахидоновой кислоты, простаглицлин синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками, тромбоксан – тромбоцитами. При беременности, осложнившейся ПЭ, отмечается нарушение баланса тромбоксан/простаглицлин в сторону тромбоксана с быстрым снижением уровня простаглицлина начиная с 13 недель беременности. Нарушение баланса в системе тромбоксан/простаглицлин ведет к развитию гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодового кровотока с развитием клинических проявлений плацентарных нарушений (признаки гипоксии и задержки роста плода).

Несколько слов о системе гемостаза, нормальной беременности и ПЭ. Как и любой фактор, система гемостаза у человека имеет значительную изменчивость структурных (и функциональных) единиц. У всех фак-

торов, участвующих в тромбообразовании, есть гены, отвечающие за их синтез. В зависимости от интенсивности влияния исследуемого фактора на риск тромбообразования врожденные формы тромбофилии делятся на сильные, умеренные и мягкие [12]. Беременность является гиперкоагуляционным состоянием, что дает повышенный риск венозной тромбоэмболии и микроциркуляторных нарушений. При носительстве генов тромбофилии с высоким риском тромбообразования повышается риск венозных тромбоэмболий и тяжелых осложнений беременности [13]. В связи с этим включение в обследование пациенток с ранней и поздней ПЭ факторов свертывающей системы и генов тромбофилии, возможно, позволит при многофакторном анализе выявить предикторы плацентарных нарушений, ранней и поздней ПЭ.

По данным систематического обзора и метаанализа (> 25 млн случаев), проведенного Американским колледжем акушеров и гинекологов (ACOG), у женщин с антифосфолипидным синдромом отмечен самый высокий риск развития ПЭ – 17,3 %; вклад предшествующей ПЭ составил 8,4 %, а хронической гипертонии – 5,1 %. Однако на сегодняшний день ни один тест точно не предсказывает развитие ПЭ. Предложенный для определения риска развития ПЭ многомерный анализ клинических и лабораторных данных: протеина, ассоциированного с беременностью (PAPP-A), уровня растворимого рецептора для сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) (sFlt-1), плацентарного фактора роста (PIGF) и показателя пульсационного индекса в маточной артерии – не был одобрен ACOG [14].

Таким образом, существует острая необходимость поиска маркеров точной диагностики возможного развития ПЭ для своевременной превенции.

**Цель** – выявить характер и частоту нарушений в системе гемостаза и полиморфизмов генов тромбофилии при ранней и поздней преэклампсии беременных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 26.06.2018 по 10.12.2018 на базе БУ ХМАО – Югры «Сургутский клинический перинатальный центр» проведено обследование 233 беременных женщин группы высокого риска по развитию плацентарной недостаточности и ПЭ.

Критериями включения в исследование были наличие у беременных в анамнезе воспалительных заболеваний органов малого таза, хронической экстрагенитальной патологии (инфекции мочевыделительной системы, артериальная гипертензия, заболевания ринофарингиальной области и органов дыхания) и осложнений предыдущих беременностей – привычное невынашивание, ПЭ средней и тяжелой степени, антенатальные, интранатальные и неонатальные потери. К критериям исключения из исследования относились наличие ВИЧ-инфекции, беременность после вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодие.

По результатам обследования 16 пациенток с развитием ранней и поздней ПЭ составили 1-ю группу, 17 условно здоровых женщин с разрешившейся беременностью вошли во вторую группу. Среди пациенток 1-й группы с ПЭ у 10 женщин по срокам манифестации была диагностирована ранняя ПЭ (до 33-й недели беременности), у 6 женщин – поздняя ПЭ (после 34-й недели беременности).

У всех беременных высокого риска развития ПЭ при сроке беременности 10–12 недель были исследо-

ваны параметры гемостаза: протромбиновый индекс (ПТИ); фибриноген-А; международное нормализованное отношение (МНО); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); Д-димеры (тромболайзер серии Компакт «Behnk Elektronik», Германия). При сроке беременности 10–12 недель и повторно при сроке 16–18 недель в моче исследованы васкулэндотелиальный фактор роста-А (ВЭФР-А), простаглицлин, тромбоксан (иммуноферментный анализ (ИФА). Плацентарный фактор роста (ПФР) и растворимый рецептор R1 васкулэндотелиального фактора роста (pВЭФР R1) определялись в крови в 10–12 недель с использованием количественного твердофазного ИФА типа «сэндвич». Изучение простаглицлина и тромбоксана в моче проводилось методом, основанным на ИФА. Для проведения ИФА использовался многофункциональный анализатор «Victor Delfia» и «Wallac Oy» (Финляндия).

Степень ремоделирования спиральных артерий и риск ПЭ оценивали косвенно – путем вычисления индекса резистентности (RI) маточной артерии при проведении доплерометрии с 18-й недели гестации.

Для оценки эндотелий-опосредованных факторов у беременных высокого риска развития ПЭ исследованы полиморфизмы следующих генов: гена протромбина FII (20210G>A, rs1799963); FV (1691G>A, rs6025) («Лейденская мутация»); гена коагуляционного фактора – FVII (10976 G>A); гена фактора свертывания крови – F13 (103G>T); гена фибриногена – FGB (455G>A, rs1800790); гена тромбоцитарного гликопротеина 1 $\alpha$  (интегрин  $\alpha$ -2) – ITGA2 (807C>T), являющегося тромбоцитарным рецептором к коллагену; тромбоцитарного рецептора к фибриногену – гена интегрин- $\beta$  ITGB3 (1565T>C); гена серпина-1 SERPINE1 (5G>4G, rs1799768) – антагониста тканевого активатора плазминогена. Исследованы также гены метаболизма фолатов, ассоциирующиеся с дисфункцией эндотелия: ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) (677C>T, rs1801133), MTHFR (1298A>C), метионинсинтазы (MTR) (2756A>G), метионинситаза-редуктазы (MTRR) (66A>G). Исследование генных полиморфизмов проводилось в крови при сроке беременности 10–12 недель с использованием методики полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (амплификатор ДТ96) с последующим рестрикционным анализом с помощью специфических эндонуклеаз.

Сравнительный статистический анализ качественных показателей проводили с использованием углового преобразования Фишера ( $\phi$ ), количественных – с использованием U-критерия Манна – Уитни при  $p < 0,05$ .

Исследование выполнялось в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинской декларации и Директивах Европейского Союза (8/609ЕС), при получении добровольного информированного согласия пациенток на участие в комплексном исследовании и наличии одобрения этического комитета.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках выделенного гранта Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персонализированной терапии» № 18-415-860006.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту, и все беременные на момент включения в исследование находились в удовлетворительном состоянии.

К особенностям 1-й группы (женщины с развитием во время беременности клиники ПЭ) относились высокая частота повторных родов (75,0 %,  $n = 12$ , против 23,5 %,  $n = 4$  в группе сравнения;  $\varphi = 3,10$ ,  $p > 0,01$ ); достигающая 100 % частота хронической экстрагенитальной патологии, в частности высокая частота артериальной гипертензии (50 %,  $n = 8$ ), хронических воспалительных заболеваний мочевыделительной системы (31,2 %,  $n = 5$ , во второй группе – 5,9 % случаев) и анемии различной степени тяжести (62,5 %,  $n = 10$ , в группе сравнения – 23,5 % случаев,  $n = 4$ ). Воспалительные процессы нижнего этажа генитальной области преимущественно неспецифической этиологии (вагинит, цервицит) с I триместра были выявлены у 68,7 % ( $n = 11$ ) пациенток 1-й группы, у женщин группы сравнения они отсутствовали. Как известно, нарушения биоценоза урогенитального тракта могут быть триггером секреции провоспалительных цитокинов, запуска системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции, ведущих к развитию таких осложнений беременности, как плацентарные нарушения, невынашивание и ПЭ. Признаки угрозы невынашивания беременности были выявлены у 68,7 % ( $n = 11$ ) пациенток с развитием ПЭ, или почти в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (23,5 %,  $n = 4$ ;  $\varphi = 2,71$ ,  $p < 0,01$ ).

При проведении доплерометрии у 80 % ( $n = 8$ ) пациенток 1-й группы с ранней ПЭ статистически значимо чаще, чем при развитии поздней ПЭ, выявлялись гемодинамические нарушения в бассейне маточной артерии с 18-й недели гестации (33,3 %,  $\varphi = 1,05$ ,  $p < 0,01$ ). При ранней ПЭ к нарушениям маточного кровотока у 20,0 % ( $n = 2$ ) беременных присоединялись гемодинамические нарушения (II степени) в бассейне артерии пуповины. В группе сравнения в аналогичные сроки во всех случаях нарушения маточного и плодового кровотока отсутствовали.

При оценке показателей гемостаза в исследуемых группах было выявлено статистически значимое увеличение Д-димера начиная с I триместра беременности. В 1-й группе данный показатель составил 0,33 (0,21–0,51) мкг/л, в группе сравнения – 0,17 (0,14–0,21) мкг/л,  $p < 0,05$ . Повышение концентрации Ддимера в плазме крови является признаком активации системы фибринолиза, генерации плазмينا и ведет к усилению коагуляционного каскада с избыточным образованием нерастворимого фибрина. При физиологическом течении беременности повышение уровня маркеров коагуляции является адаптационным механизмом процесса гестации и развивается, как правило, со второй половины беременности. Повышение показателей гиперкоагуляции с I триместра не исключает активации функции эндотелия, появления эндотелий-опосредованных факторов (оксида азота, простациклина и тромбксана), влияющих на тонус сосудов и играющих важную роль в нарушениях инвазии трофобласта с развитием плацентарной недостаточности и ранней ПЭ.

При исследовании уровня тромбксана и простациклина в моче у пациенток обеих групп в I триместре выявлено статистически значимое повышение уровня тромбксана у женщин с ранней и поздней ПЭ (1 058 (637–1 978)) пг/мл, в группе сравнения – 560 (368–930)

пг/мл,  $p < 0,05$ ), различий между показателями тромбксана в зависимости от срока развития ПЭ (ранняя и поздняя) в 1-й группе не выявлено. Различий показателей простациклина между группами не выявлено – 943 (454–1 890) пг/мл и 903 (567–1 350) пг/мл ( $p > 0,05$ ). Вместе с тем для физиологического течения процесса инвазии трофобласта одним из ведущих факторов является определенное соотношение между уровнем тромбксана и простациклина с преобладанием последнего. В первой же группе при сопоставлении с группой сравнения выявлено статистически значимое нарушение коэффициента отношения тромбксан/простациклин с преобладанием тромбксана, ассоциирующееся с повышением уровня сосудистого сопротивления в маточном, плацентарном и плодном кровотоках при проведении доплерометрического исследования.

При оценке ВЭФР А в системном кровотоке у пациенток в I и II триместрах беременности статистически значимых различий между сравниваемыми группами не выявлено, но в 1-й группе отмечен высокий уровень рВЭФР R1 (табл. 1).

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при развитии ПЭ чрезмерная экспрессия растворимого ВЭФР R1 еще на ранних этапах гестации препятствует связыванию ВЭФР и ПФР с рецепторами, обуславливает нарушение процессов ангиогенеза и формирования полноценного плацентарного ложа. Во II триместре уровни эндотелий-опосредованных факторов не имели статистически значимых различий между сравниваемыми группами.

При проведении генетического исследования у всех пациенток с ранней и поздней ПЭ диагностированы смешанное носительство генов тромбофилии и признаки дисфункции эндотелия (табл. 2). У пациенток с развитием ранней ПЭ (до 34 недель гестации) в 70 % ( $n = 7$ ) случаев определялось носительство гена ITGA2 (a2 интегрин) (807C>T) и в 90 % ( $n = 9$ ) случаев – гена MTRR (807C>T), против 16,7 % ( $n = 1$ ) и 66,7 % ( $n = 4$ ) соответственно среди пациенток с поздней ПЭ ( $p < 0,05$ ). У женщин с развитием поздней ПЭ в 50 % случаев ( $p < 0,05$ ) определялось носительство гена F7 (фактор свертывания VII) (10976 G>A).

Полученные данные требуют продолжения более углубленного изучения влияния генетических факторов, связанных с дефектами тромбоцитарного и эндотелиального звеньев, на патологическое формирование плаценты и последующих нарушений беременности.

Все пациентки с развитием ранней ПЭ были родоразрешены досрочно путем операции кесарева сечения в срок 32,3 (30,0–34,6) недели. Очень раннее преждевременное родоразрешение потребовало оказания реанимационной помощи новорожденным. Перед проведением кесарева сечения на фоне магнезиальной терапии у беременных была проведена профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного (полная или незаконченная схема введения в зависимости от состояния пациентки) в соответствии с клиническим протоколом и позициями доказательной медицины (24 мг/сут дексаметазона). Тогда как пациентки с развитием поздней ПЭ родоразрешались в срок 38,6 (38,0–39,5) недели ( $p < 0,05$ ). Вес новорожденных в первой клинической подгруппе составил 1 400 (1 100–1 900) г и имел статистически значимые различия со второй клинической подгруппой – 3 365,0 (2 950,0–3 700,0) г ( $p < 0,01$ ).

## Показатели маркеров эндотелиальной функции у беременных с ранней и поздней преэклампсией

Показатели	Группа с ПЭ n = 16	Группа сравнения n = 17	Критерий Манна – Уитни, p-уровень
	Median (Q25–Q75)	Median (Q25–Q75)	
ВЭФР А (кровь), нг/мл в 10–12 нед.	1,2 (1,2–1,2)	1,2 (1,2–1,2)	p > 0,05
Тромбоксан (моча), пг/мл в 10–12 нед.	1 058 (637–1 978)	560 (368–930)	p < 0,05
Простациклин (моча), пг/мл в 10–12 нед.	943 (454–1 890)	903 (567–1 350)	p > 0,05
Отношение тромбоксан/простациклин в 10–12 нед.	1,15 (0,46–1,56)	0,54 (0,45–0,77)	p < 0,05
ВЭФР А (кровь), нг/мл в 16–18 нед.	1,5 (1,5–1,6)	1,5 (1,5–29,5)	p > 0,05
pВЭФР R1, пг/мл в 10–12 нед.	2 275,0 (2 273,0–25 51,0)	1 170,0 (1 030,0–1 317,0)	p < 0,01
ПФР, пг/мл, в 10–12 нед.	64,50 (58,0–80,0)	34,5 (32,0–59,5)	p < 0,05
Отношение pВЭФР R1/ ПФР в 10–12 нед.	38,3 (32,3–62,3)	31,2 (20,3–38,2)	p < 0,05
Тромбоксан (моча), пг/мл в 16–18 нед.	791 (485–1 140)	705 (645–1 347)	p > 0,05
Простациклин (моча), пг/мл в 16–18 нед.	1 323 (674–1 970)	1 080 (465–1 970)	p > 0,05
Отношение тромбоксан/простациклин в 16–18 нед.	0,49 (0,45–0,66)	0,77 (0,49–1,78)	p > 0,05

**Примечание:** ВЭФР А (вазculoэндотелиальный фактор роста) и ПФР (плацентарный фактор роста), pВЭФР R1 (растворимый рецептор R1 вазculoэндотелиального фактора роста); \* – статистическая значимость отличий при p < 0,05.

Таблица 2

## Показатели молекулярно-генетического исследования на носительство генов предрасположенности к тромбофилии и дисфункции эндотелия

Гены	Группа с ранней ПЭ n = 10	Группа контроля n = 6	Критерий Манна – Уитни, p-уровень
	%, абс	%, абс	
Ген F2 (протромбин)	–	–	p > 0,05
Ген F5 (фактор V свертывания)	–	–	p > 0,05
Ген F7 (фактор свертывания VII)	10,0 % (1)	50,0 % (3)	p < 0,05
Ген F13 (фактор XIII свертывания)	40,0 % (4)	–	p > 0,05
Ген FGB (фактор I свертывания)	60,0 % (6)	50,0 % (3)	p > 0,05
Ген ITGA2 (α2 интегрин)	70,0 % (7)	16,7 % (1)	p < 0,05
Ген ITGB3 (β интегрин)	30,0 % (3)	33,3 % (2)	p > 0,05
Ген серпин	70,0 % (7)	83,3 % (5)	p > 0,05
Ген MTHFR 677 (метилентетрагидрофолатредуктазы)	40,0 % (4)	66,7 % (4)	p > 0,05
Ген MTHFR 1298 (метилентетрагидрофолатредуктазы)	40,0 % (4)	33,3 % (2)	p > 0,05
Ген MTRR (метионинситаза-редуктазы)	90,0 % (9)	66,7 % (4)	p < 0,05
Ген MTR (метионинсинтазы)	40,0 % (4)	16,7 % (1)	p > 0,05

**Примечание:** \*статистическая значимость отличий при p < 0,05.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Установленные особенности в группе беременных с преэклампсией (статистически значимо высокий уровень тромбксана в моче, растворимого рецептора васкулоэндотелиального и плацентарного факторов роста, а также статистически значимая частота носительства гена интегрина A2 и гена метаболизма фолатов) не исключают прогностической значимости данных показателей для своевременной диагностики

формирующихся тяжелых плацентарных нарушений и преэклампсии у женщин группы риска (отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, хроническая экстрагенитальная патология) и требуют продолжения исследования влияния генетических факторов, связанных с дефектами тромбоцитарного и эндотелиального звеньев гемостаза, на нарушения формирования плаценты и последующие нарушения течения беременности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Здравоохранение в России. 2017 : стат. сб. М. : Росстат, 2017. 170 с.
2. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия и эклампсия. М., 2016. 73 с.
3. Радзинский В. Е., Бриль Ю. А. Инфекционная преэклампсия? Новое слово в этиопатогенезе преэклампсии: инфекция как триггер // StatusPraesens. 2017. № 11. С. 89–96.
4. Радзинский В. Е., Раевская О. А., Ипастова И. Д. Глядя в будущее: на пути к внедрению персонализированной медицины // StatusPraesens. 2018. № 9. С. 37–42.
5. Hood L. Systems biology and P4 medicine: past present, and future // Rambam Maimonides Med J. 2013. Vol. 4. № 2. P. 29–31.
6. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика. М. : Медпресс-информ, 2008. 272 с.
7. Попов А. Д., Черная Е. Е., Каспарова А. Э. и др. Медико-биологические аспекты адаптации и репродукции популяции жителей субарктического региона // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 4. С. 44–51.
8. Добрынина И. Ю., Карпин В. А. Заболевание сахарным диабетом в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 1. С. 51–55.
9. Redman C. W., Sargent I. L., Staff A. C. IFPA Senior award lecture: making sense of pre-eclampsia – two placental causes of preeclampsia // Placenta. 2014. Vol. 35. P. 20–25.
10. Nnabuike C. Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017. Nov. № 27. P. 2–10.
11. Minassian C., Thomas S. L., Williams D. J. et al. Acute maternal infection and risk of Pre-eclampsia: a population-based case-control study // PLoS One. 2013. Vol. 8. № 9. P. 730–747.
12. Heit J. A. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management // Hematology. 2007. Vol. 2007. № 1. P. 127–135.
13. Мазайшвили К. В., Стойко Ю. М., Хлевцова Т. В. и др. Генетический базис «триединства» структурно-функционального комплекса гемостаза и тромбофилии // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 1. С. 39–45.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy // Obstet Gynecol. 2013. Vol. 122. P. 1122–1131.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Телицын Денис Петрович** – аспирант кафедры акушерства и гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

**Белоцерковцева Лариса Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; главный врач Сургутского клинического перинатального центра; заслуженный врач Российской Федерации; e-mail: ag\_kpc@admsurgut.ru.

**Коваленко Людмила Васильевна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей патологии и патофизиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

**Мордовина Инна Игоревна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: mar-mariot@yandex.ru.

**Каспарова Анжелика Эдуардовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

**Наумова Людмила Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии Медицинского института, Сургутский государственный университет; e-mail: naumovala@yandex.ru.

## ABOUT THE AUTHORS

**Denis P. Telitsyn** – Postgraduate, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: telicyndenis@gmail.com.

**Lyudmila V. Kovalenko** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of General Pathology and Pathophysiology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: lvkhome@yandex.ru.

**Larisa D. Belotserkovtseva** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; Chief Medical Officer, Surgut Regional Clinical Prenatal Centre; Honored Doctor of the Russian Federation; e-mail: ag\_kpc@admsurgut.ru.

**Inna I. Mordovina** – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: mar-mariot@yandex.ru.

**Angelika E. Kasparova** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

**Lyudmila A. Naumova** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: naumovala@yandex.ru.

# АКТИВАЦИЯ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И УРОВЕНЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ У КРЫС ПРИ ФИЗИЧЕСКОМ УТОМЛЕНИИ

*В. В. Корнякова, В. Т. Долгих, В. Д. Конвай*

**Цель** – изучить изменение гормонального статуса и свободнорадикального окисления при утомлении, возникшем вследствие физических нагрузок в условиях эксперимента на белых крысах-самцах. **Материалы и методы.** Исследование проводили на 55 белых крысах-самцах массой тела 220–260 г. Физическое утомление моделировали принудительным плаванием. В эритроцитах исследовали содержание малонового диальдегида, глутатиона, глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы; в плазме крови – содержание кортизола, тироксина, трийодтиронина. **Результаты.** Установлено, что интенсивные физические нагрузки сопровождаются снижением мощности антиоксидантной системы, повышением уровня кортизола и уменьшением концентрации тироксина и трийодтиронина.

**Ключевые слова:** физические нагрузки, утомление, свободнорадикальное окисление, кортизол, трийодтиронин, тироксин.

## ВВЕДЕНИЕ

Многим видам профессиональной деятельности свойственна значительная напряженность труда, приводящая к развитию утомления. Такие виды деятельности требуют значительных физических и психоэмоциональных затрат. Возникающее вследствие этого утомление может приводить к снижению компенсаторных возможностей организма, что сопровождается снижением физической работоспособности [1–2].

В условиях воздействия стрессовых факторов повышается тонус симпатической нервной системы, что ведет к метаболическим нарушениям. Стрессовые нагрузки приводят к активации свободнорадикального окисления и генерации активных форм кислорода, что в условиях энергетического дефицита сопровождается интенсификацией анаэробного окисления и, как следствие, возникновением лакцидемии и гипоглике-

мии. Результатом этого может стать снижение мощности антиоксидантной системы и изменение профиля тиреоидных гормонов. Возникающие метаболические сдвиги негативно отражаются на функциональном состоянии организма и уровне здоровья [3–4]. Вопрос прогнозирования физического утомления по данным антиоксидантного и тиреоидного статуса на сегодняшний день до конца не изучен. Также недостаточно исследованы способы нормализации уровня гормонов щитовидной железы при интенсивной мышечной деятельности [5–8].

В ряде исследовательских работ показано, что функционирование щитовидной железы зависит от длительности, интенсивности и специфики физических нагрузок, развивающегося при этом энергетического дисбаланса и изменений в гипоталамус-гипофи-

## ACTIVATION OF FREE RADICAL OXIDATION OF ERYTHROCYTES AND THYROID HORMONES LEVEL IN RATS WITH PHYSICAL FATIGUE

*V. V. Kornyakova, V. T. Dolgikh, V. D. Conway*

**The aim** of the study is to analyze changes in hormonal state and free radical oxidation in cases of physical fatigue in white male rats during the experiment. **Materials and methods.** White male rats (55) with body mass about 220–260 g are investigated. Physical fatigue is modeled with forced swimming. The contents of malondialdehyde, glutathione, glutathione reductase, glutathione peroxidase in erythrocytes are investigated and the contents of cortisol, thyroxine, and triiodothyronine in the blood plasma are studied. **Results.** It has been established that strenuous exercises are accompanied by a power reduction of the antioxidant system, a level increase of cortisol and a decrease in the concentration of thyroxine and triiodothyronine.

**Keywords:** physical exercise, fatigue, free radical oxidation, cortisol, triiodothyronine, thyroxine.

зарно-щитовидной оси. Анализ проб крови спортсменов с жалобами на усталость показал низкое содержание тиреотропного гормона. Следствием дисфункции щитовидной железы при физических нагрузках может явиться нарушение функционирования сердечно-сосудистой и других жизненно-важных систем [9].

Функционирование щитовидной железы при перетренированности малоизучено. Необходимо отметить, что изменения в гормональном статусе спортсменов, тренирующихся на выносливость, могут формироваться очень длительное время. В исследовании женщин, занимающихся легкой атлетикой, показана необходимость контроля уровня гормонов щитовидной железы для диагностики перетренированности. Изменение концентрации гормонов щитовидной железы у женщин-спортсменок может быть связано с энергодефицитом и приводить к аменорее. В отношении перетренированности изучение тиреоидного статуса требует дополнительных исследований и уточнений [10]. Детальное изучение процессов свободнорадикального окисления и тиреоидного статуса при физическом утомлении позволит выявить новые биохимические маркеры этого состояния для обоснованного планирования объема физических нагрузок в учебно-тренировочном цикле.

**Цель** – изучить изменение гормонального статуса и свободнорадикального окисления при утомлении, возникшем вследствие физических нагрузок в условиях эксперимента на белых крысах-самцах.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на 55 белых крысах-самцах массой тела 220–260 г. Физическое утомление моделировали методом принудительного плавания с грузом [11]. Исследуемые животные были разделены на пять групп. В первую группу вошли интактные животные ( $n = 10$ ), не подвергавшиеся принудительному плаванию. Вторую группу составили контрольные крысы ( $n = 15$ ), которые подвергались принудительному плаванию без груза в течение трех-семи минут через день в течение пяти недель эксперимента. Животные третьей и четвертой групп подвергались нагрузке плаванием «до отказа». Крыс третьей группы (без утомления,  $n = 15$ ) подвергали вынужденному плаванию с грузом, вес которого составлял 10 % от массы тела, через день в течение 35 дней эксперимента. Крыс четвертой экспериментальной группы (с утомлением,  $n = 15$ ) подвергали вынужденному плаванию с грузом, вес которого составлял 10 % от массы тела, в течение первых трех недель эксперимента через день, а в последние две недели – ежедневно. Для проведения эксперимента использовали бассейн с температурой воды 28–30 °С, глубиной 60 см, диаметром 45 см.

По окончании эксперимента проводили забор крови. В плазме крови определяли концентрацию лактата, глюкозы и мочевой кислоты с использованием стандартных наборов реактивов фирм «Hospitex Diagnostics» и «Ольвекс Диагностикум»; содержание кортизола, свободного трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина (Т4) определяли при помощи набора реагентов «Вектор-Бест». В гемолизатах эритроцитов определяли: содержание глутатиона по Н. А. Костромитикову и др. [12], активность глутатионредуктазы (ГР) и глутатиопероксидазы (ГПО) по С. Н. Власовой и др. [13], содержание малонового диальдегида по методу С. Н. Селютиной и др. [14].

Результаты исследования обработаны статистически с помощью программы SPSS 13.0 for Windows. Статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи непараметрического U-критерия Манна – Уитни.

Исследования проводили с соблюдением требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, применяемых для экспериментальных и других научных целей 86/609 ЕЕС.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показывает значительное повышение лактата в крови крыс с развившимся утомлением в 1,89 ( $p < 0,0001$ ), 1,46 ( $p < 0,0001$ ) и 1,45 ( $p = 0,003$ ) раза по сравнению с интактными и контрольными животными, а также животными без утомления соответственно. У животных с утомлением концентрация глюкозы была снижена в 1,15 ( $p = 0,036$ ), 1,12 ( $p = 0,042$ ) и 1,13 ( $p = 0,028$ ) раза по отношению к крысам интактной и контрольной групп без утомления. Выраженное повышение молочной кислоты и дефицит глюкозы у крыс с утомлением способствовали интенсификации процессов свободнорадикального окисления за счет повышенного катаболизма пуринов [4]. Об этом свидетельствовало нарастание концентрации мочевой кислоты в этой группе животных в 1,84 раза по отношению к данному показателю у интактных крыс ( $p < 0,0001$ ), в 1,83 раза в сравнении с данными контрольных животных ( $p < 0,0001$ ) и в 1,48 раза по сравнению с крысами без утомления ( $p = 0,01$ ). Свидетельством интенсификации свободнорадикального окисления является увеличение в эритроцитах крыс с утомлением содержания малонового диальдегида в 1,2 раза по сравнению с интактными ( $p = 0,003$ ) и контрольными животными ( $p = 0,001$ ) и в 1,14 раза по отношению к группе без утомления ( $p = 0,02$ ). Данные метаболические нарушения сопровождаются снижением мощности антиоксидантной системы.

В частности, в группе животных с утомлением отмечено снижение ключевого неферментного компонента антиоксидантной системы – глутатиона в 1,15 раза по сравнению с интактными крысами ( $p = 0,008$ ), в 1,13 раза – контрольными ( $p = 0,011$ ) и в 1,18 раза в сравнении с группой животных без утомления ( $p = 0,041$ ). Очевидно, снижение глутатиона связано с его повышенным расходом в реакциях обезвреживания гидроперекисей липидов, образующихся в результате интенсификации свободнорадикального окисления. Активность ГПО у крыс с утомлением снижается в 1,38 раза по отношению к данному показателю в интактной группе животных ( $p = 0,002$ ), в 1,19 раза – в контрольной ( $p = 0,041$ ) и в 1,15 раза – в группе без утомления ( $p = 0,025$ ). Это свидетельствует о нарушении процессов рециклирования глутатиона и повреждении мембран эритроцитов. Этому способствует также снижение активности ГР у крыс с утомлением в 1,38 раза по отношению к данному параметру в интактной ( $p = 0,001$ ) и в 1,3 раза – в контрольной ( $p = 0,018$ ) группах, а также в 1,22 раза – в группе животных без утомления ( $p = 0,018$ ).

Известно, что активация процессов свободнорадикального окисления и изменение показателей антиоксидантной системы взаимосвязаны с изменением профиля тиреоидных гормонов. Это подтверждается и результатами данного исследования. В условиях интенсификации свободнорадикального окисления

изменяется гормональный статус крыс с физическим утомлением. В исследовании отмечено статистически значимое повышение кортизола в крови крыс с утомлением в 1,29 раза по сравнению с животными, у которых это состояние не развивается ( $p = 0,032$ ). Это подтверждает результаты других исследований, которые

свидетельствуют о возрастании концентрации этого гормона в ответ на стресс, вызванный физическими нагрузками [15]. В данном исследовании уровень кортизола у крыс с утомлением превышал аналогичный показатель в интактной группе в 1,51 раза ( $p = 0,007$ ), а в контрольной – в 1,36 раза ( $p = 0,003$ ) (рис. 1).

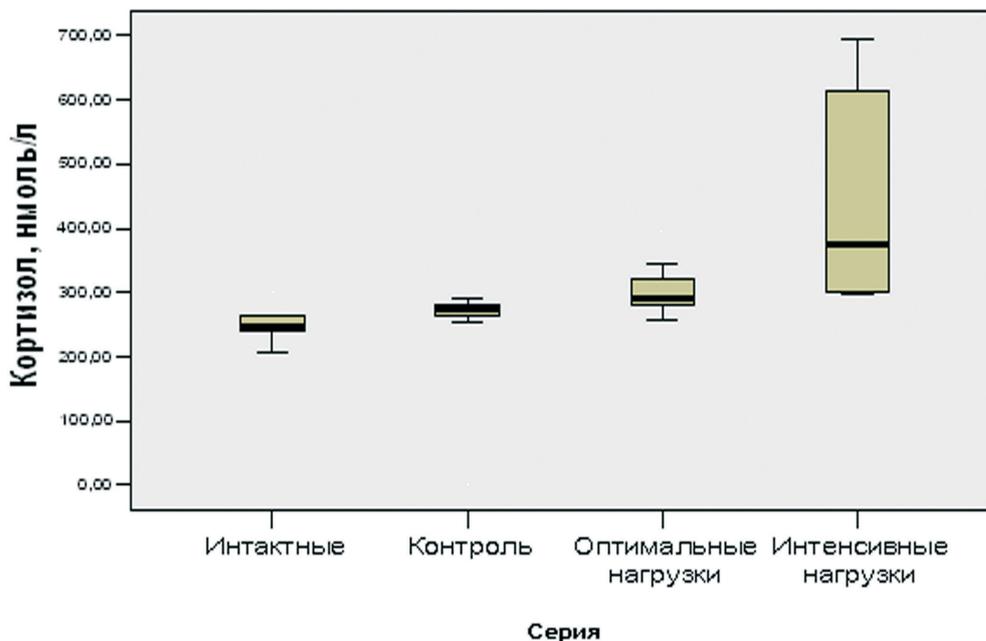


Рис. 1. Содержание кортизола в крови крыс

Установлено, что при физических нагрузках увеличение содержания кортизола приводит к снижению свободной формы Т3, поскольку кортизол является ингибитором 5'-дейодиназы, регулирующей конверсию Т4 в Т3. Другая гипотеза объясняет снижение уровня Т3 при физических нагрузках активацией норадреналином фактора транскрипции NF-κB, что последовательно приводит к снижению синтеза 5'-дейодиназы и уровня тиреоидных гормонов. Результаты ряда научных исследований показывают снижение гормонов щитовидной железы при физических нагрузках.

Концентрация Т4 у крыс с утомлением в условиях данного эксперимента снижалась в 1,13 раза по сравнению с интактными животными ( $p = 0,04$ ), в 1,18 раза по отношению к контролю ( $p = 0,01$ ) и в 1,23 раза в сравнении с группой без утомления ( $p = 0,02$ ) (рис. 2). В данном исследовании нами отмечено снижение концентрации Т3 в крови крыс с утомлением в 1,19 раза по сравнению с интактной группой ( $p = 0,03$ ), в 1,03 раза по отношению к контролю ( $p = 0,01$ ) и в 1,05 раза в сравнении с группой без утомления ( $p = 0,02$ ) (рис. 3).

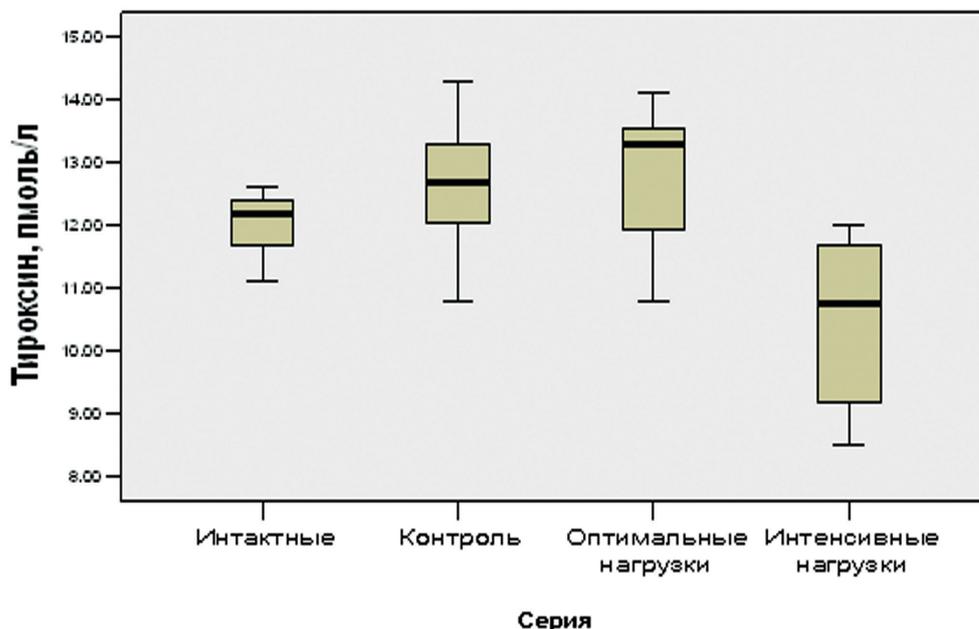


Рис. 2. Содержание тироксина в крови крыс

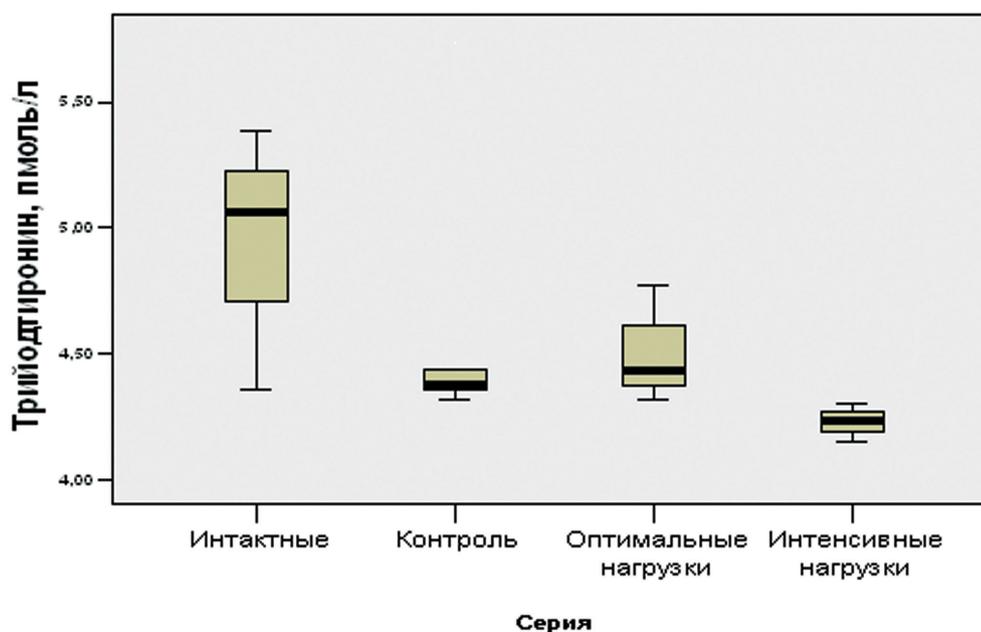


Рис. 3. Содержание трийодтиронина в крови крыс

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменение интенсивности свободнорадикальных процессов и гормонального статуса, в частности уровня тиреоидных гормонов, при физических нагрузках доказывает актуальность изучения вопроса прогнозирования утомления, основываясь на изменении показателей концентрации гормонов щитовидной железы, мощности антиоксидантной си-

стемы и состоянии перекисного окисления липидов. Полученные новые данные о функционировании щитовидной железы при утомлении, развившемся вследствие физических нагрузок, позволят разрабатывать новые эффективные способы коррекции развившегося дисбаланса в работе эндокринной системы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Бодров В. А. Профессиональное утомление: фундаментальные и прикладные проблемы. М.: Ин-т психологии РАН, 2009. 552 с.
- Ильин В. Н., Алвани А. Р. Распространенность и формирование хронического утомления у квалифицированных спортсменов // Педагогіка, психологія та медико-біологічні проблеми фізичного виховання і спорту. 2016. № 3. С. 11–17.
- Грязных А. В. Индекс тестостерон/кортизол как эндокринный маркер процессов восстановления висцеральных систем после мышечного напряжения // Вестн. Южно-Урал. гос. ун-та. Сер.: Образование, здравоохранение, физич. культура. 2011. Вып. 27. № 20. С. 107–111.
- Корнякова В. В., Конвай В. Д., Муратов В. А. Нарушение метаболизма пуринов в организме людей и крыс при утомлении при интенсивных физических нагрузках и прогнозирование этого состояния // Омск. науч. вестн. 2015. № 2 (144). С. 227–230.
- Никитина Л. Ю., Соодаева С. К., Шашкова Т. В., Петровская Ю. А., Ульянова А. А., Гасымова С. Ш. и др. Взаимосвязь гормонального статуса с показателями эргоспирометрии у спортсменов, занимающихся зимними видами спорта // Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 2013. № 1. С. 58–61.
- Al-Hashem F., Alkhateeb M., Al-Ani B., Sakr H., Khalil M. Exhaustive exercise and vitamins C and E modulate thyroid hormone levels at low and high altitudes // EXCLI J. 2012. № 11. P. 487–494.
- Гильмутдинова М. Ш., Цебржинский О. И. Прооксидантно-антиоксидантный гомеостаз скелетных мышц крыс в условиях принудительных физических нагрузок // Фундамент. исслед. 2014. № 5. С. 1012–1015.
- Кантюков С. А., Кривохижина Л. В., Ермолаева Е. Н., Яковлева В. П. Острая физическая нагрузка и свободнорадикальное окисление // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. № 18 (2). С. 537–541.
- Arkader R., Rosa R. M., Moretti G. Physiological changes of Exercise of Thermogenesis, Thyroid Homeostasis and Inflammation // Endocrinol Metab Int J. 2017. № 4 (5). DOI: 10.15406/emij.2017.04.00099.
- Nicoll J. X., Hatfield D. L., Melanson K. J., Nasin C. S. Thyroid hormones and commonly cited symptoms of overtraining in collegiate female endurance runners // Eur J Appl Physiol. 2018. № 118 (1). P. 65–73.
- Корнякова В. В., Конвай В. Д. Антиоксидантный статус гепатоцитов при физических нагрузках и его коррекция селенитом натрия // Естеств. и технич. науки. 2011. № 4 (54). С. 115–118.
- Костромитиков Н. А., Суменков Е. А. Определение глутатиона фотокolorиметрическим методом исследования // Вестн. РАСХН. 2005. № 5. С. 69–70.
- Власова С. Н., Шабунина Е. И., Переслегина И. А. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей // Лаборатор. дело. 1990. № 8. С. 19–21.

14. Селютина С. Н., Селютин А. Ю., Паль А. И. Модификация определения концентрации ТБК-активных продуктов сыворотки крови // Клинич. лаборатор. диагностика. 2000. № 2. С. 8–10.
15. Bueno J. R., Gouvêa C. M. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolism // Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício, São Paulo. 2011. № 5 (29). P. 435–445.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Корнякова Вера Валерьевна** – кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, Омский государственный медицинский университет; e-mail: bbk\_2007@inbox.ru.

**Долгих Владимир Терентьевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, г. Москва.

**Конвай Владимир Дмитриевич** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии, Омский государственный медицинский университет.

#### ABOUT THE AUTHORS

**Vera V. Kornyakova** – PhD (Biology), Associate Professor, Health and Safety, Disaster Medicine Department, Omsk State Medical University; e-mail: bbk\_2007@inbox.ru.

**Vladimir T. Dolgikh** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow.

**Vladimir D. Conway** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Biochemistry Department, Omsk State Medical University.

# МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ И СУБМИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К КЛЕТОЧНОМУ ОБЕЗВОЖИВАНИЮ

Л. Я. Федонюк, О. Ю. Лобода, В. О. Хавтур

**Цель** – оценить в экспериментальных условиях клеточного обезвоживания различной степени выраженности характер структурных изменений нефрона и особенности динамики репаративных процессов в восстановительный период. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 112 молодых белых крысах-самцах линии Wistar с начальной массой 115–120 г, которые были разделены на 2 группы – интактную и адаптированную к обезвоживанию. **Результаты.** Гистологические и морфометрические исследования установили связь между сроком действия обезвоживающего фактора и глубиной повреждений структур фильтрационного и реабсорбционного барьеров. После тяжелой степени клеточного обезвоживания репаративные процессы происходят медленно и не приводят к полной нормализации структур нефрона.

**Ключевые слова:** морфология, почка, нефрон, обезвоживание, адаптация, реадaptация.

## ВВЕДЕНИЕ

В условиях, когда действие различных внешних факторов все чаще наносит вред здоровью, проблема обезвоживания организма и изучение приспособительно-компенсаторных и деструктивных процессов в тканях и органах при дегидратации особенно актуальны. Эти нарушения часто приводят к тяжелым функциональным расстройствам и определяют тяжесть течения заболевания [1, 2]. Проблема адаптации организма к воздействию экстремальных факторов и сегодня остается одной из важнейших в биологии, физиологии и медицине.

Не всегда легко дифференцировать обычные реакции ткани в ответ на то или иное воздействие, не выходящее за пределы физиологических колебаний. В современной литературе описаны морфологиче-

ские показатели [3, 4], правильная оценка которых позволяет достаточно уверенно отличать реактивные физиологические изменения от деструктивных. Имеются данные о структурных изменениях в условиях дегидратации организма в сердце, щитовидной железе, печени, надпочечниках и крови. Проявление тех или иных деструктивных изменений нелегко связать со строго определенными структурными изменениями, поскольку патология обмена имеет комплексный характер [5–8].

**Цель** – оценить в экспериментальных условиях клеточного обезвоживания различной степени выраженности характер структурных изменений нефрона и особенности динамики репаративных процессов в восстановительный период.

## MICROSCOPIC AND SUBMICROSCOPIC CHANGES IN KIDNEYS DURING ORGANISM ADAPTATION TO CELLULAR DEHYDRATION

L. Ya. Fedonyuk, O. Yu. Loboda, V. O. Khavtur

**The aim** of the study is to evaluate cellular dehydration in different degrees of severity, the nature of the structural changes in the nephron and the specific features of the dynamics of reparative processes during the recovery period in experimental conditions. **Materials and methods.** The study is performed on 112 young white rats-males (Wistar line) with an initial weight of 115–120 g. The rats are divided into 2 groups: intact and adapted to dehydration. **Results.** Histological and morphometric studies established a relationship between the duration of the dehydrating factor and the depth of damage to the structures of the filtration and reabsorption barriers. After severe cellular dehydration, reparative processes occur slowly and do not lead to the full normalization of nephron structures.

**Keywords:** morphology, kidney, nephron, dehydration, adaptation, readaptation.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование выполнено на 112 молодых белых крысах-самцах линии Wistar с начальной массой 115–120 г.

При работе с животными руководствовались Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза о защите животных, используемых для научных целей [9].

Все животные были разделены на 2 группы. Животные первой группы (30 крыс) были интактными, животные второй группы (82 крысы) – адаптированными. Адаптация к обезвоживанию достигалась путем чередования маломинерализованной диеты на фоне 1,5 %-го гипертонического раствора поваренной соли (2 дня) и обычного рациона вивария (1 день) на протяжении 42 дней. Клеточное обезвоживание моделировалось у животных второй группы путем употребления животными 1,5 %-го гипертонического раствора поваренной соли, высушенного овса и сухарей. Степень обезвоживания определяли по величине водно-го дефицита.

На следующем этапе эксперимента животных переводили на обычное питание вивария и определяли реадaptационные изменения через 1, 3, 6 и 12 недель после прекращения действия обезвоживающего фактора.

Проведено комплексное исследование морфологического состояния структурных компонентов нефрона с помощью микроскопического, электронномикроскопического, морфометрического и статистического методов исследований.

Материал брали под эфирным наркозом у предварительно взвешенных животных всех групп. Сразу же после удаления почки ее взвешивали и вырезали из средней части коркового вещества органа кусочки для микроскопического исследования. Материал фиксировали в течение 2–3 недель в 10 %-м растворе нейтрального формалина с трехразовым изменением фиксатора, затем обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, после чего заливали в парафиновые блоки. Срезы толщиной 5–6 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, исследовали в светооптическом микроскопе и документировали с помощью микроскопа МБД-6.

Забор материала для электронно-микроскопического исследования компонентов почки проводили согласно общепринятым правилам. Для исследования выбирали кусочки из средней части коркового вещества. Материал фиксировали в 2,5 %-м растворе глутаральдегида с активной реакцией среды рН 7,3–7,4, приготовленном на фосфатном буфере Миллонига. Фиксированный материал через 50–60 мин переносили в буферный раствор и промывали в течение 20–30 мин. Постфиксация осуществлялась 1 %-м раствором четырехоксида осмия на буфере Миллонига в течение 60 мин, после чего проводили дегидратацию в спиртах и ацетоне и заливали в смесь эпоксидных смол согласно общепринятой методике. Ультратонкие срезы, изготовленные на ультрамикротоме УМПТ-7 и ЛКБ-III, окрашивали 1 %-м водным раствором уранилацетата, контрастировали цитратом свинца по методу Рейнольдса и изучали в электронном микроскопе ЭМИ-100 ПМ.

Морфометрические и количественные исследования проводили, используя систему визуального анализа гистологических препаратов. Изображение

на экран телевизора Panasonic Gaoo 70 TC-2170 R выводили из микроскопа ЛОМО Биолам и с помощью видеокамеры Sony CCD-IRIS проводили исследования.

Для объективной характеристики адаптационных и деструктивных изменений состояния почечных телец и канальцев проводили их морфометрию. Исследования проводились в определенные опытом сроки в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. В пределах коры почки оценивали площади почечных телец, сосудистых клубочков различных популяций нефронов, площади почечных канальцев, их клеток и ядер.

Полученный в результате эксперимента цифровой материал был систематизирован. Обработка цифровых данных проводилась по методу Стьюдента на персональном компьютере. Достоверной считали вероятность ошибки менее 5 % ( $p < 0,05$ ).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Гистологические исследования почки в условиях нормы подтвердили общие закономерности структурной организации ее компонентов [8].

Вследствие периодического воздействия неблагоприятного обезвоживающего фактора (период адаптации) в паренхиме почек наблюдаются незначительные изменения структурных компонентов нефрона, которые проявляются увеличением в размерах некоторых почечных телец (среднее значение их площади равно  $3\,918 \pm 107$  мкм<sup>2</sup>), что больше такого показателя в норме без статистических различий. При этом они сохраняют свою структурированность, но наблюдается их умеренное кровенаполнение – средняя площадь сосудистых клубочков составляет  $3\,223 \pm 102$  мкм<sup>2</sup>, уменьшается просвет капсулы Шумлянского – Боумена до  $695 \pm 27$  мкм<sup>2</sup> (табл. 1).

Электронномикроскопические исследования показывают, что в период адаптации к обезвоживанию сосудистые клубочки и эпителиоциты канальцев находятся в состоянии функционального напряжения в результате повышенной нагрузки на почку. Подоциты, которые образуют внутренний листок капсулы, имеют массивные цитотрабекулы, от которых к базальной мембране плотно прилегают цитоподии. Изменения конфигурации и размера педикул влияют на величину фильтрационных щелей, регулирующих проницаемость гломерулярного фильтра. В связи с этим повышение его проницаемости сопровождается перестройкой ультраструктуры клеток проксимального отдела нефрона. Долговременная адаптация вызывает гипертрофию митохондрий, в просветленном матриксе которых имеется небольшое количество крист. Расширяются канальцы гранулярной эндоплазматической сети и цистерны комплекса Гольджи.

Все изменения исследуемых с помощью электронной микроскопии почечных телец канальцев при дегидратации легкой, средней и тяжелой степеней были разделены на две группы: гипертрофически-гиперпластические и дистрофически-атрофические. При обезвоживании тяжелой степени дистрофические изменения преобладают над компенсаторными.

Гипертрофические изменения приводят к увеличению размеров почечных телец: при обезвоживании легкой степени их площадь увеличивается до  $4\,042 \pm 147$  мкм<sup>2</sup>, при средней – до  $4\,509 \pm 152$  мкм<sup>2</sup>, при тяжелой – до  $4\,866 \pm 172$  мкм<sup>2</sup> (табл. 2).

**Морфометрические показатели структурных компонентов нефрона в норме  
и при адаптации к клеточному обезвоживанию ( $M \pm m$ )**

Морфометрические показатели животных	Интактные n = 30	Адаптированные n = 82
Ст (площадь почечного тельца)	3 971 ± 116	3 918 ± 107
Скл (площадь сосудистого клубочка)	3 245 ± 92	3 223 ± 102
Ск-лы (площадь капсулы Шумлянско-го – Боумена)	726 ± 37	695 ± 27
hвПр (высота эпителиоцитов проксимальных канальцев)	9,62 ± 0,27	9,24 ± 0,30*
НшПр (ширина эпителиоцитов проксимальных канальцев)	10,44 ± 0,35	10,80 ± 0,41
СклПр (площадь эпителиоцитов проксимальных канальцев)	100,4 ± 3,6	99,8 ± 4,2
hвДс (высота эпителиоцитов дистальных канальцев)	7,61 ± 0,24	7,74 ± 0,29
НшДс (ширина эпителиоцитов дистальных канальцев)	9,42 ± 0,31	9,24 ± 0,51
СклДс (площадь эпителиоцитов дистальных канальцев)	71,7 ± 2,9	71,5 ± 3,7

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$  достигнутый уровень значимости различий в сравнении с показателями интактных крыс.

Таблица 2

**Морфометрические показатели структурных компонентов нефрона экспериментальных животных  
в норме и при клеточном обезвоживании разной степени тяжести ( $M \pm m$ )**

Морфометрич. показатели	Интактные животные	Степень обезвоживания		
		легкая	средняя	тяжелая
Ст	3 971 ± 116	4 042 ± 147*	4 509 ± 152*	Г 4 866 ± 172* А 3 479 ± 93*
Скл	3 245 ± 92	3 072 ± 115*	3 554 ± 106*	Г 3 781 ± 117* А 3 114 ± 86
Ск-лы	726 ± 37	970 ± 31*	955 ± 29*	Г 1 085 ± 45* А 365 ± 14*
hвПр	9,62 ± 0,27	8,74 ± 0,26*	7,65 ± 0,21*	6,58 ± 0,23*
НшПр	10,44 ± 0,35	10,48 ± 0,51	9,81 ± 0,34	9,27 ± 0,43
СклПр	100,4 ± 3,6	91,5 ± 4,3*	75,0 ± 3,1*	61,0 ± 2,1*
hвДс	7,61 ± 0,24	7,39 ± 0,30	6,24 ± 0,18*	6,32 ± 0,22*
НшДс	9,42 ± 0,31	9,57 ± 0,41	10,15 ± 0,40	9,90 ± 0,37
СклДс	71,7 ± 2,9	70,7 ± 2,6	63,3 ± 2,5*	62,6 ± 2,4*

**Примечание:** здесь и далее Ст (площадь почечного тельца), Скл (площадь сосудистого клубочка), Ск-лы (площадь капсулы Шумлянско-го – Боумена), hвПр (высота эпителиоцитов проксимальных канальцев), НшПр (ширина эпителиоцитов проксимальных канальцев), СклПр (площадь эпителиоцитов проксимальных канальцев), hвДс (высота эпителиоцитов дистальных канальцев), НшДс (ширина эпителиоцитов дистальных канальцев), СклДс (площадь эпителиоцитов дистальных канальцев); Г – гипертрофированные почечные тельца, А – атрофированные почечные тельца; \*  $p < 0,05$  достигнутый уровень значимости различий в сравнении с показателями интактных крыс.

Первыми индикаторами нарушений в структурах клубочково-канальцевой системы являются базальные мембраны стенки гемокapилляров, мембранные формирования эпителия, что подтверждается данными других исследователей [1].

При действии обезвоживания появляются признаки нарушения клубочковой фильтрации, о чем свидетель-

ствуют изменения и повреждения структур гломерулярного фильтра. Уже при легкой степени обезвоживания отмечается, что по мере увеличения влияния обезвоживающего фактора на базальную мембрану, она утолщается, становится гомогенной, осмиофильной, теряет свое трехслойное строение. Постепенно подвергаются дистрофии подоциты и эндотелий капилляров.

Атрофические-дистрофические изменения почечных телец, которые наблюдаются при тяжелой степени обезвоживания, проявляются сморщиванием сосудистых клубочков и запустением почечных телец, негативно влияют на кровоснабжение и трофику канальцев, что вызывает нарушение их структуры и функции.

При воздействии клеточного обезвоживания повреждается структура всего нефрона, хотя изменения в канальцевой части выражены обычно больше, чем в клубочковой, что зависит от морфо-функциональных особенностей отделов нефрона, характера их метаболизма, чувствительности к изменившимся условиям, последовательности включения резервных нефронов в компенсаторно-приспособительные реакции.

В результате исследований установлено, что при тяжелой степени обезвоживания деструкции подвер-

гается апикальная часть клеток, содержащая микроворсинки. Происходят также нарушения в базальных полюсах клеток, где исчезает «исчерченность». Морфометрически это проявляется увеличением площади проксимальных канальцев, уменьшением высоты эпителиоцитов и расширением просвета (рис. 1).

При обезвоживании легкой степени вследствие уменьшения высоты эпителиоцитов на 10% и увеличения диаметра канальцев на 1,8% наблюдается увеличение просветов проксимальных канальцев на 9,1% относительно показателей у интактных животных. Частичное исчезновение микроворсинок на апикальных поверхностях и уменьшение высоты клеток на 25,7% привело к увеличению просветов канальцев на 13,9%, а диаметр просветов канальцев увеличился на 4,9% относительно показателей нормы.

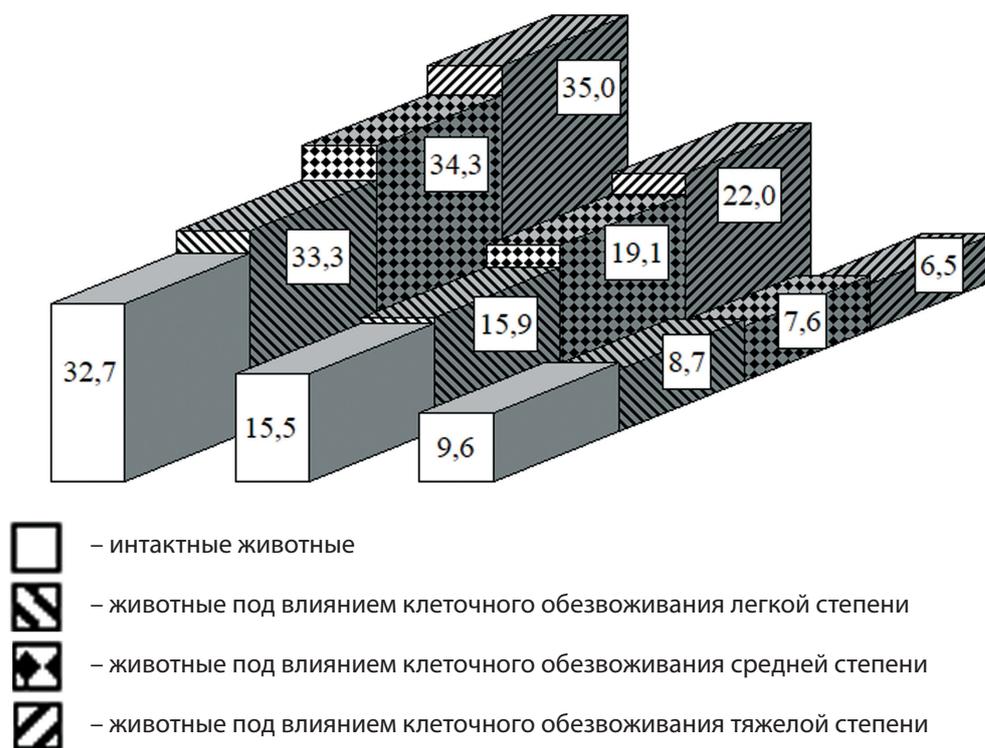


Рис. 1. Морфометрические показатели проксимальных извитых канальцев почек интактных белых крыс при легкой, средней и тяжелой степенях клеточного обезвоживания: 1-й ряд диаметр канальца; 2-й ряд – диаметр просвета канальца; 3-й ряд – высота эпителиоцитов

Морфометрические исследования проксимальных канальцев показали, что диаметр канальцев при тяжелой степени обезвоживания составляет  $35,0 \pm 1,0$  мкм, что на 7,0% больше показателей нормы. Высота клеток этого отдела нефрона снижается до  $6,58 \pm 0,23$  мкм, диаметр просвета канальцев увеличивается до  $20,81 \pm 0,63$  мкм, что на 29,5% больше относительно показателей нормы.

Для решения вопроса о возвратности структурных изменений при обезвоживании проведены эксперименты с регидратацией – повторное насыщение предварительно обезвоженного организма водой в период реадaptации после клеточного обезвоживания в течение различных сроков (1, 3, 6 и 12 недель).

Светооптические, морфометрические и электронно-микроскопические исследования при 7-дневной реадaptации после воздействия клеточного обезво-

живания не выявили существенных улучшений структур нефрона (рис. 2). Под реадaptацией подразумевается комплекс морфологических изменений после воздействия клеточной дегидратации, направленных на восстановление утраченных или ослабленных функций клеток и тканей; их приспособительно-компенсаторные изменения, обеспечивающие приспособление к определенным условиям.

При трехнедельной реадaptации после обезвоживания легкой степени наблюдается постепенная нормализация структуры мальпигиевых телец. Они имеют округло-овальную форму, внутри находятся сосудистые клубочки с хорошо выраженной структурной организацией эндотелиальных клеток, базальной мембраны и подоцитов. При морфометрическом исследовании выявлено уменьшение площади почечных телец до  $3\,989 \pm 117$  мкм<sup>2</sup>, что практически не от-

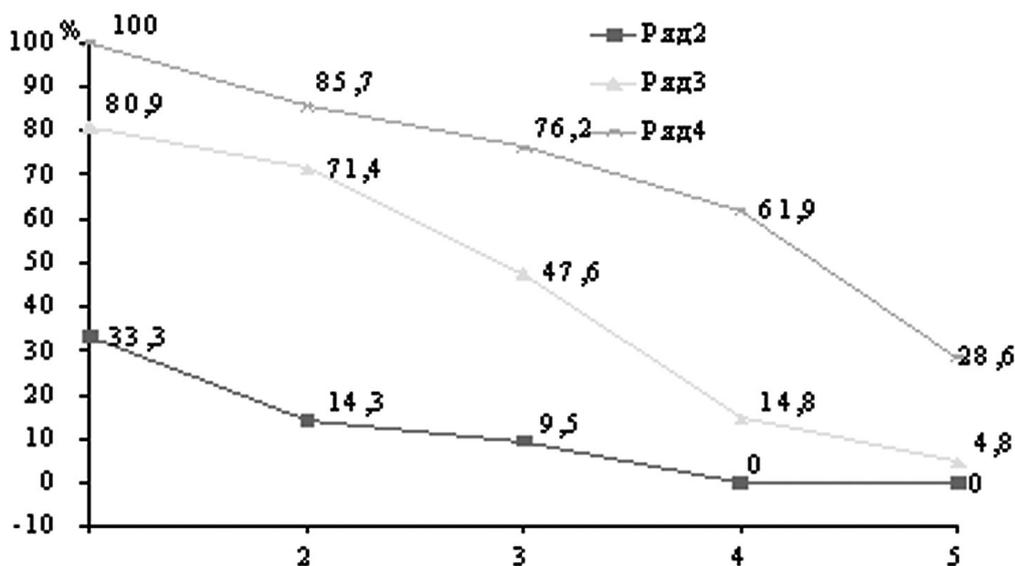


Рис. 2. Динамика изменений морфометрических показателей при реадaptации после воздействия клеточного обезвоживания

личается от нормы, но сосудистые клубочки остаются несколько уменьшенными –  $3\ 128 \pm 92$  мкм<sup>2</sup>, поэтому просветы капсул все еще умеренно расширены по сравнению с контролем и составляют  $861 \pm 40$  мкм<sup>2</sup>,

достоверно отличаясь от показателей интактных животных (табл. 3). В составе фильтрационного барьера цитоподии плотно контактируют с трехслойной базальной мембраной.

Таблица 3

**Морфометрические показатели структурных компонентов нефрона при легкой степени обезвоживания и в разные периоды реадaptации (M ± m)**

	Легкая степень обезвоживания	Период реадaptации			
		1-я неделя	3-я неделя	6-я неделя	12-я неделя
Ст	4 042 ± 147*	4 045 ± 130	3 989 ± 117	3 982 ± 95*	3 968 ± 110*
Скл	3 072 ± 115	3 071 ± 118	3 128 ± 92	3 240 ± 81*	3 220 ± 97*
Ск-лы	970 ± 31	974 ± 37	861 ± 40	742 ± 39*	748 ± 87*
hвПр	8,74 ± 0,26	9,61 ± 0,32	9,73 ± 0,40	8,59 ± 0,35	8,95 ± 0,24*
НшПр	10,48 ± 0,51*	10,34 ± 0,45*	10,37 ± 0,37*	10,20 ± 0,39*	10,41 ± 0,43*
СклПр	91,5 ± 4,3	99,4 ± 3,7	100,9 ± 3,7	90,5 ± 2,2*	93,2 ± 3,1*
hвДс	7,39 ± 0,30	7,11 ± 0,20	7,30 ± 0,30*	7,45 ± 0,24*	7,52 ± 0,30*
НшДс	9,57 ± 0,41	9,32 ± 0,40	9,21 ± 0,36*	9,42 ± 0,18*	8,91 ± 0,40*
СклДс	70,7 ± 2,6	66,0 ± 2,4	67,2 ± 1,8*	70,9 ± 1,6*	66,8 ± 3,7*

В этот срок реадaptации после обезвоживания средней степени субмикроскопически в проксимальных и дистальных извитых канальцах наблюдаются гипертрофические изменения митохондрий. Апикальные части эпителиоцитов проксимального отдела нефрона имеют выраженные микроворсинки. Эти положительные изменения свидетельствуют о том, что процессы реадaptации у животных, адаптированных к клеточному обезвоживанию, активно происходят во всех структурных компонентах нефрона, способствуя

относительной нормализации их строения уже на 3-ю неделю (рис. 2).

Период 6–12 недель пребывания животных на нормальном пищевом рационе характеризуется еще большим постепенным прогрессированием восстановительных процессов (рис. 2).

Гистологические исследования на 6–12-ой неделях регидратации показывают, что процессы регенерации происходят неравномерно. На отдельных участках коры почек наблюдается полиморфизм по-

чечных телец: реже встречаются атрофированные, но остается много гипертрофированных. Часть почечных телец небольших размеров, но увеличены просветы капсул, отдельные тельца уменьшены в размерах, присутствуют единичные, в которых наблюдается уплотнение сосудистых клубочков и отчетливое увеличение просвета капсулы. Апикальные полюса проксимальных канальцев хорошо контурируются. Улучшается состояние «исчерченности» базального полюса, однако складки плазмолемы многочисленны, но не высокие и не на всех участках митохондрии имеют упорядоченное расположение.

Морфометрические исследования коры почек через 12 недель реадaptации показывают, что

площади гипертрофированных и атрофированных почечных телец приближаются к показателям интактных животных и равны соответственно  $4\,207 \pm 132$  мкм<sup>2</sup> и  $3\,798 \pm 92$  мкм<sup>2</sup> при тяжелой степени обезвоживания (табл. 4). Площадь сосудистых клубочков гипертрофированных мальпигиевых телец сохраняется увеличенной и составляет  $3\,437 \pm 78$  мкм<sup>2</sup> по сравнению с показателями нормы. Площадь просвета капсулы Шумлянско-Боумана атрофических почечных телец увеличивается до  $765 \pm 25$  мкм<sup>2</sup> за счет увеличения площади почечных телец и небольшой площади сосудистых клубочков, которая составляет  $3\,033 \pm 115$  мкм<sup>2</sup>.

Таблица 4

**Морфометрические показатели структурных компонентов нефрона при тяжелой степени обезвоживания и в разные периоды реадaptации (M ± m)**

	Тяжелая степень обезвоживания	Период реадaptации			
		1-я неделя	3-я неделя	6-я неделя	12-я неделя
Ст	Г 4 866 ± 172 А 3 479 ± 93	Г 4 721 ± 204 А 3 550 ± 112	Г 4 317 ± 165 А 3 571 ± 97	Г 4 271 ± 150 А 3 677 ± 116	Г 4 207 ± 132 А 3 798 ± 92
Скл	Г 3 781 ± 117 А 3 114 ± 86	Г 3 749 ± 92 А 2 933 ± 71	Г 3 382 ± 107 А 2 880 ± 65	Г 3 388 ± 89 А 3 078 ± 109	Г 3 437 ± 78 А 3 033 ± 115
Ск-лы	Г 1 085 ± 45 А 365 ± 14	Г 972 ± 29 А 617 ± 21	Г 935 ± 34 А 691 ± 27	Г 883 ± 27 А 599 ± 20	Г 770 ± 27 А 765 ± 25
hвПр	6,58 ± 0,23	7,50 ± 0,19	8,23 ± 0,24	8,61 ± 0,23	8,80 ± 0,31
hшПр	9,27 ± 0,43	10,02 ± 0,32	10,51 ± 0,40*	10,44 ± 0,37*	10,27 ± 0,41*
СклПр	61,0 ± 2,1	75,1 ± 2,6	86,5 ± 3,3	89,9 ± 2,8	90,4 ± 3,5
hвДс	6,32 ± 0,22	7,51 ± 0,30	7,31 ± 0,27	7,86 ± 0,22	7,24 ± 0,23
hшДс	9,90 ± 0,37	8,33 ± 0,34	8,90 ± 0,32	9,62 ± 0,37	10,15 ± 0,41
СклДс	62,6 ± 2,4	62,5 ± 2,0	65,1 ± 1,9	75,6 ± 2,3	73,5 ± 2,5*

Высота, ширина и площадь эпителиоцитов, которые образуют стенки дистальных канальцев, достоверно не отличаются от показателей как при 6, так и при 12-недельной реадaptации при средней степени обезвоживания (табл. 5) и составляют на 6-ю неделю  $7,81 \pm 0,32$  мкм,  $9,68 \pm 0,37$  мкм,  $68,9 \pm 2,3$  мкм<sup>2</sup>, а на 12-ю неделю эти показатели равны  $7,20 \pm 0,44$  мкм,  $9,71 \pm 0,36$  мкм,  $74,72 \pm 1,9$  мкм<sup>2</sup>. Аналогичная тенденция наблюдается в динамике изменений диаметров и площадей канальцев.

Субмикроскопические исследования коры почек через 12 недель реадaptации после показали, что несмотря на длительный срок эксперимента, в структуре части нефрона еще имеются патологические изменения. В отдельных сосудистых клубочках наблюдаются большие ядра эндотелиоцитов с высоким содержанием в кариоплазме рибосомальных гранул, неравномерным утолщением перинуклеарного пространства. В парануклеарной зоне цитоплазмы имеются гипертрофированные митохондрии, много рибосом, а также встречаются крупные вакуолеподобные структуры. Однако базальная мембрана четкая и трехслойная, хорошо выражена фенестрация периферических участков эндотелия. Цитоподии на отдельных участках небольшие, но плотно расположены и тесно контактиру-

ют с базальной мембраной, что способствует первой фазе мочеобразования – фильтрации. Отдельные трабекулы набухшие, просветленные, имеют деструктивно измененные органеллы.

Длительная регидратация положительно влияет на ультраструктуру канальцев. Четко структурно оформленная система микроворсинок на апикальной поверхности эпителиоцитов проксимального отдела, хорошо выраженная базальная «исчерченность» свидетельствуют об их активном функционировании.

### ВЫВОДЫ

Результаты данного исследования показывают, что структурные компоненты нефрона тонко реагируют на нарушения водно-электролитного обмена организма изменением их структурной организации. Эти изменения значительны при тяжелой степени клеточного обезвоживания, для их восстановления требуется длительное время функционирования в оптимальных условиях внешней среды. Влияние неблагоприятного абиотического фактора вызвало, с одной стороны, некоторые деструктивные изменения в клетках, а с другой – стало причиной активизации компенсаторно-приспособительных реакций.

**Морфометрические показатели структурных компонентов нефрона при средней степени обезвоживания и в разные периоды реадaptации ( $M \pm m$ )**

	Средняя степень обезвоживания	Период реадaptации			
		1-я неделя	3-я неделя	6-я неделя	12-я неделя
Ст	4 509 ± 152	4 302 ± 137	4 141 ± 148	3 987 ± 115*	3 988 ± 129*
Скл	3 554 ± 106	3 354 ± 98	3 378 ± 107	3 208 ± 124*	3 218 ± 97*
Ск-лы	955 ± 29	952 ± 44	763 ± 37*	779 ± 41*	770 ± 39
hвПр	7,65 ± 0,21	5,81 ± 0,19	8,24 ± 0,27	6,80 ± 0,30	6,61 ± 0,27
НшПр	9,81 ± 0,34	8,34 ± 0,29	10,41 ± 0,32	9,92 ± 0,36	10,36 ± 0,41
СклПр	75,0 ± 3,1	78,1 ± 3,4	88,9 ± 4,4	95,7 ± 2,3*	96,44 ± 3,9*
hвДс	6,24 ± 0,18	6,25 ± 0,24	6,63 ± 0,19	7,81 ± 0,32*	7,20 ± 0,24*
НшДс	10,15 ± 0,40	8,31 ± 0,32	9,65 ± 0,41	9,27 ± 0,37*	9,71 ± 0,36*
СклДс	63,3 ± 2,5	62,4 ± 1,9	66,3 ± 1,8	68,9 ± 2,3*	74,72 ± 1,9*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А. Резервы нашего организма. М. : Медицина, 2000. 205 с.
2. Банин В. В. Механизмы обмена внутренней среды. М. : Изд-во РГМУ, 2000. 276 с.
3. Тихомиров А. Н., Стефанов С. Б. Об индексе изменений микроциркуляции при экспериментальном обезвоживании животных // Бюл. эксперимент. биологии и медицины, 1990. Т. 110. № 7. С. 26–28.
4. Bouby N., Fernandes S. Mild Dehydration, Vasopressin and the Kidney: Animal and Human Studies // Eur J Clin Nutr. 2003. № 2. P. 39–46.
5. Белкина Л. М., Попкова Е. В., Капелько В. И. Вариабельность параметров гемодинамики и устойчивость к стрессорным повреждениям у крыс разных линий // Рос. физиолог журн. им. И. М. Сеченова. 2006. № 2. С. 221–231.
6. Боднар Я. Я. Анализ структурных кардиомиоцитов крыс при алиментарной дегидратации организма // Архив АГЭ. 1990. Т. 98. Вып. 5. С. 50–55.
7. Hilliard L. M., Mirabito Colafella K. M., Bulmer L. L., Puelles V. G., Reetu R. S., Ow P. C., Drummond G. R., Evans R. G., Denton K. M. Chronic Recurrent Dehydration Associated with Periodic Water Intake Exacerbates Hypertension and Promotes Renal Damage in Male Spontaneously Hypertensive Rats // Scientific Reports. 2016. Vol. 6.
8. Osmak M., Horwart D. Quantitative Correlation of Structure and Function in the Normal and Injured Rat Kidney // Mutat Res. 1992. Vol. 282. № 4. P. 259–263.
9. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза по защите животных, использующихся для научных целей. СПб. : Объединение специалистов по работе с лабораторными животными, 2012. 48 с.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Федонюк Лариса Ярославовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицинской биологии, Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина; e-mail: fedonyuklj@tdmu.edu.ua.

**Лобода Олег Юрьевич** – кандидат медицинских наук, врач-уролог, заведующий хирургическим отделением поликлиники, Киевская клиническая больница № 2 железнодорожного транспорта, Украина; e-mail: oleg.loboda68@gmail.com.

**Хавтур Вера Олеговна** – ассистент кафедры медицинской биологии, Тернопольский государственный медицинский университет им. И. Я. Горбачевского, Украина; e-mail: khavtur@tdmu.edu.ua.

## ABOUT THE AUTHORS

**Larisa Ya. Fedonyuk** – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head Medical Biology Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine; e-mail: fedonyuklj@tdmu.edu.ua.

**Oleg Yu. Loboda** – PhD (Medicine), Urologist, Head Department of Surgery, Kiev Clinical Hospital No 2 of Railway Service, Ukraine; e-mail: oleg.loboda68@gmail.com.

**Vera O. Khavtur** – Assistant Professor, Medical Biology Department, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine; e-mail: khavtur@tdmu.edu.ua.

## Правила направления, рецензирования и опубликования материалов авторов в журнале «Вестник СурГУ. Медицина»

«Вестник СурГУ. Медицина» – научно-практический рецензируемый журнал, издаётся с 2008 года. Периодичность издания – 4 выпуска в год. Журнал позиционирует Сургутский государственный университет как серьезный научно-исследовательский региональный центр развития медицинской науки и решения практических проблем в становлении отрасли.

**Журнал содержит три раздела:**

**14.01.00 Клиническая медицина;**

**14.02.00 Профилактическая медицина;**

**14.03.00 Медико-биологические науки.**

Журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук (решение ВАК от 28.09.2017 г.). С 28.12.2018 г. издание входит в Перечень по следующим научным специальностям отрасли 14.00.00 Медицинские науки:

**14.01.01 – Акушерство и гинекология;**

**14.01.04 – Внутренние болезни;**

**14.01.05 – Кардиология;**

**14.01.08 – Педиатрия;**

**14.01.10 – Кожные и венерические болезни;**

**14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия;**

**14.01.17 – Хирургия;**

**14.03.03 – Патологическая физиология.**

Публикации, соответствующие по содержанию другим научным специальностям в рамках указанных разделов журнала, считаются опубликованными в рецензируемом издании, не включённом в перечень ВАК по этим специальностям.

Редакция рецензируемого журнала «Вестник СурГУ. Медицина» принимает к рассмотрению оригинальные, ранее нигде не публиковавшиеся научные статьи, соответствующие профилю журнала.

Статьи предоставляются в редакцию в электронном варианте в виде файла с расширением .doc через систему электронной редакции на сайте [surgumed.elpub.ru](http://surgumed.elpub.ru). Данный ресурс создан для организации онлайн сопровождения редакционной подготовки журнала. Для начала работы с порталом «Электронная редакция» необходимо пройти процедуру регистрации.

Прием статей в выпуски журнала «Вестник СурГУ. Медицина» осуществляется в течение всего года. В случае положительного решения редакционной коллегии статья публикуется в ближайшем номере журнала. В случае переполненности редакционного портфеля публикация может быть перенесена в последующие номера. Ускоренные сроки публикации статей не предусмотрены. Редакция журнала не оказывает каких-либо платных и агентских услуг. Плата с авторов журнала не взимается, гонорар не выплачивается.

Перед подачей статьи автору следует ознакомиться с текстом **лицензионного договора** на право использования научного произведения в научных журналах, а также **со стандартами редакционной этики и порядком рецензирования статей**, принятыми в журнале «Вестник СурГУ. Медицина».

Статья должна обладать научной новизной, актуальностью постановки проблемы, ясностью изложения. Авторы несут ответственность за содержание статьи, за оригинальность, объективность и обоснованность публикуемых материалов, за достоверность приводимых результатов, отсутствие плагиата/фальсификации, за правильность ссылок на цитированные работы.

Редакция журнала не рассматривает рукописи, одновременно направленные в другие издания, а также работы, которые в большей части уже были где-то опубликованы в виде статьи или части другой работы. Мониторинг несанкционированного цитирования осуществляется с помощью системы «Антиплагиат». Оригинальность рукописи должна быть не менее 75 %, в противном случае рукопись будет отклонена.

В случае обнаружения и подтверждения факта плагиата, фальсификации данных или иных грубых нарушений статья отзывается (ретракция опубликованных статей). Сама статья остается на сайте журнала и в библиотеке [elibrary.ru](http://elibrary.ru), но при этом на странице, где она размещена, указывается, что статья отозвана, приводятся причина и дата ретракции. Инициатором ретракции могут быть сами авторы статьи; авторы, из чьих работ были сделаны заимствования без должного оформления; редакция; любой читатель журнала, обнаруживший нарушение этического кодекса журнала. Процедура ретракции проводится в срок до 5 рабочих дней. После отзыва статьи и размещения соответствующей информации на сайте журнала редакция направляет официальное письмо в РИНЦ.

При подаче статьи в редакцию на электронный адрес [anzkaspasrova@yandex.ru](mailto:anzkaspasrova@yandex.ru) также предоставляются:

– **экспертное заключение** о возможности открытой публикации материалов (внешние авторы предоставляют скан заключения, оформленный в организации по месту работы);

– **сопроводительное письмо**, в котором должны быть указаны **сведения об авторах**.

Рукопись, присланная автором, проверяется на соответствие правилам оформления. Рукописи, не соответствующие требованиям, возвращаются автору без рецензирования. Правильно оформленные статьи поступают на рецензирование.

Издание осуществляет рецензирование статей, соответствующих тематике журнала, с целью их экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи. Рецензии хранятся в редакции в течение 5 лет. Редакция издания направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство науки и высшего образования Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса. Тип рецензирования – двойное слепое рецензирование (рецензент и авторы не располагают информацией друг о друге). По итогам рецензирования принимается решение о возможности публикации представленной статьи.

## Сведения об авторах

	На русском языке	На английском языке
Фамилия, имя, отчество (полностью)		
Ученая степень (если есть)		
Звание (если есть)		
Должность		
Все места работы (полное официальное наименование, без аббревиатур, название организации должно совпадать с названием в Уставе организации)		

## Дополнительная информация

Научная специальность (название и шифр по классификации ВАК)	
Контактные телефоны	
Электронный адрес	
Требуется ли печатная версия журнала (да/нет)	
Если нужна печатная версия – адрес с почтовым индексом	

После рецензирования рукописи при необходимости отправляются авторам на доработку и исправление ошибок. Исправленный вариант статьи должен быть возвращен в редакцию не позднее, чем через 7 дней. Далее над рукописью работает редактор. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования статей. Проверенный редактором текст вместе с замечаниями отсылается авторам на 2-3 рабочих дня для итогового согласования.

**Объем рукописи:** оригинальные статьи, обзоры, лекции, представление опыта работы – не более 20 страниц (включая список цитируемой литературы, таблицы, рисунки и подписи к рисункам); методические сообщения и историко-медицинские статьи – не более 10 страниц; краткие отчеты и сообщения, заметки из практики, дискуссии – до 6 страниц.

**СТАТЬЯ ДОЛЖНА ИМЕТЬ СЛЕДУЮЩУЮ СТРУКТУРУ:**

- Заголовок статьи** (Title) *на русском и английском языках* должен кратко (не более 10 слов) и точно отражать содержание статьи, тематику и результаты проведенного научного исследования. Не допускается использование аббревиатур.
- Аннотация** (Abstract) *на русском и английском языках (объемом до 250 слов)*. Текст аннотации должен быть четким и лаконичным, свободным от влоростепенной информации. Аннотация должна включать следующие составные части: цель, материалы и методы, результаты. Не допускается использование аббревиатур.
- Ключевые слова** (Keywords) – 5-10 слов или словосочетаний *на русском и английском языках*, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Ключевые слова должны отражать основное содержание статьи, по возможности не повторять термины заглавия и аннотации, должны использовать термины из текста статьи,

а также термины, определяющие предметную область и включающие другие важные понятия.

- Информация о конфликте интересов** – в статье следует указать на реальный или потенциальный конфликт интересов. Если конфликта интересов нет, то следует написать, что «автор заявляет об отсутствии конфликта интересов».
- Благодарности** – следует упомянуть людей, помогавших автору подготовить настоящую статью, а также организации, оказавшие финансовую поддержку.
- Основной текст статьи** излагается *на русском языке* в определенной последовательности:
  - Введение (Introduction)* – включает в себя вводную информацию о статье, знакомит с целями работы. Необходимо обозначить, какие именно проблемы остались нерешенными предшественниками и какие из них автор собирается рассмотреть в рамках данного научного труда.
  - Обзор литературы (Literature Review)* – описание основных современных исследований и публикаций, на которые опирается автор; современные взгляды на проблему; выделение нерешенных вопросов в пределах общей проблемы, которым посвящена статья; желательно рассмотреть не более 40 источников и сравнить взгляды авторов; часть источников должна быть англоязычной.
  - Материалы и методы (Materials and Methods)* – даются подробные сведения об объекте исследования, описываются процесс организации эксперимента, примененные методики, указывается последовательность выполнения исследования и обосновывается выбор используемых методов.
  - Результаты исследования и их обсуждение (Results and Discussion)* – представление аналитического материала, систематизированного и подкрепленного статистическими выкладками. Необходимо сформулировать главную

мысль изысканий и результаты, полученные в ходе проведенной работы, стараясь избегать повторов, подбирать новые фразы и формулировки. Результаты проведенного исследования выкладываются максимально полно, отображаются все этапы логических рассуждений автора. Необходимо выдвинуть, разъяснить и обосновать рабочую гипотезу, при необходимости подкрепляя таблицами и графиками, другими статистическими данными. Полученные результаты автор должен сопоставить с трудами предшественников, раскрывая как новизну, так и объективность своей работы.

- **Заключение (Conclusion)** – самая краткая часть статьи. Проводится сравнительный анализ целей и задач, которые были поставлены исследователем перед собой в начале работы, и результатов, полученных по окончании научного исследования. В заключительную часть статьи желательно включить попытки прогноза развития рассмотренных вопросов.

Необходимо выделять приведенные части соответствующими подзаголовками и излагать в данных разделах релевантную информацию.

**7. Пристатейный библиографический список.** Библиографические сведения о цитируемых, рассматриваемых или упоминаемых в тексте статьи документах оформляются в соответствии с требованиями **ГОСТ Р 7.0.5–2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**.

В журнале принят Ванкуверский стиль цитирования. Библиографические ссылки в тексте статьи выделяют квадратными скобками, указывая номер источника в списке литературы (например, [2]). Если ссылку приводят на конкретный фрагмент текста документа, в отсылке указывают порядковый номер источника и страницы, на которых помещен объект ссылки, сведения разделяют запятой: [10, с. 81]. Если отсылка содержит сведения о нескольких затекстовых ссылках, группы сведений разделяют запятой: [1, 3, 14]. Ссылаться нужно в первую очередь на оригинальные источники из научных журналов, включенных в глобальные индексы цитирования. **Нумерация литературных источников в списке осуществляется в порядке их цитирования в статье. На все источники, включенные в список литературы, должна быть сделана ссылка в тексте.** Количество литературных источников при написании оригинальной статьи должно быть не более 15, научных обзоров – не более 30. Глубина литературного поиска не должна превышать 10 лет, ссылка на более ранние источники возможна только в отношении классических работ и при отсутствии аналогов за последние 10 лет. Интересующийся читатель должен иметь возможность найти указанный литературный источник в максимально сжатые сроки.

Этот же список литературы необходимо привести и на английском языке полностью под заголовком **References**. Название источника может и транслитерироваться, и переводиться на английский язык. Возможно использование автоматической транслитерации с помощью сайта [www.transliteration-online.ru](http://www.transliteration-online.ru) (выбрать «Транслитерация имен»). Если у источника есть параллельный перевод, то необходимо указать именно его. ФИО иностранных авторов не транслитерируются, приводятся только в оригинальном написании.

## ПРИМЕРЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКОГО ОФОРМЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ ДОКУМЕНТОВ ДЛЯ ПРИСТАТЕЙНЫХ СПИСКОВ ЛИТЕРАТУРЫ

### Книга одного, двух, трех авторов:

- Автор А. А., Автор Б. Б., Автор В. В. Название книги. М. : Медицина, 2000. 415 с.
- Avtor A. A., Avtor B. B., Avtor V. V. Nazvanie knigi. Moscow: Meditsina, 2000. 415 p. (In Russian).

*Выходные данные – место издания (город), том, часть, страницы и т.п. даются в переводе на английский язык. В конце указывается язык оригинала, например: (In Russian).*

### Издание, имеющее более трех авторов:

- Автор А. А., Автор Б. Б., Автор В. В., Автор Г. Г. Название статьи // Название книги : материалы Международ. конф., 25 октября 2012 г. Тюмень : Лаконика, 2010. С. 34–36.
- Avtor A. A., Avtor B. B., Avtor V. V., Avtor G. G. Nazvanie stati // Nazvanie knigi : Proceedings of International Conference, October 25, 2012. Tyumen: Lakonika, 2012. P. 34–36. (In Russian).

*Указываются фамилии всех авторов такого документа в том порядке, в котором они перечислены в исходном тексте.*

### Авторефераты, диссертации:

- Автор В. В. Название работы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Мос. гос. университет, М., 1998. 100 с.
- Avtor V. V. PhD dissertation (Medicine). Moscow State University, Moscow, 1998. 100 p. (In Russian).

*Обязательные переводные элементы: PhD dissertation, Extended abstract of PhD dissertation, Master's thesis. Предпочтительно также давать перевод специальности и названия учреждения (см. на сайтах вузов в Уставе).*

### Статья из периодического печатного издания:

- Автор Г. Г., Автор В. В. Название статьи // Медицинский журнал. 1999. № 5. С. 34–36.
- Avtor G. G., Avtor V. V. Nazvanie stati // Meditsinskii zhurnal. 1999. № 5. P. 34–36. (In Russian).

*Издание имеет переводную версию:*

- Avtor G. G., Avtor V. V. Paper Title // Journal of Medicine. 1999. № 5. P. 34–36. (In Russian).

### Статья из электронного журнала:

- Автор А. А., Автор Б. Б., Автор В. В., Автор Г. Г., Автор Д. Д., Автор Е. Е. Название статьи // Медицинский журнал: электрон. науч. журн. 2016. № 1. URL: [http://www.nnnn.ru/article/text\\_id=2016](http://www.nnnn.ru/article/text_id=2016) (дата обращения: 11.08.2016).

- Avtor A. A., Avtor B. B., Avtor V. V., Avtor G. G., Avtor D. D., Avtor E. E. Nazvanie stati // Meditsinskii zhurnal: Electronic Science Journal. 2016. № 1. URL: [http://www.nnnn.ru/article/text\\_id=2016](http://www.nnnn.ru/article/text_id=2016) (accessed: 11.08.2016).

*Обязательные переводные элементы: Electronic Science Journal, accessed. Если издание переводится, то имена авторов, название статьи и журнала необходимо приводить в соответствии с англоязычной версией.*

#### **8. Сведения об авторах (Affiliation) на русском и английском языках:**

- имя, отчество, фамилия;
- ученая степень, ученое звание;
- должность;
- ORCID, ResearcherID, Scopus ID, Author ID в РИНЦ (при наличии);
- место работы (учебы) – полное название организации (полное официальное наименование, без аббревиатур, должно совпадать с названием в Уставе организации);
- e-mail (будет опубликован в журнале).

Если автор работает в нескольких организациях, в информации о себе он должен указать все аффилиации.

**Обособое внимание следует уделить качеству перевода. Необходимо, чтобы он был выполнен профессиональным переводчиком.**

#### **ТЕХНИЧЕСКОЕ ОФОРМЛЕНИЕ**

1. Текст статьи набирается в программе Microsoft Office Word, шрифт Times New Roman, кегль 12, интервал 1,5, поля снизу и сверху – 2 см, справа – 1,5 см, слева – 3 см, абзацный отступ 1,25 см. Страницы рукописи следует нумеровать.
2. Выходные данные статьи размещаются по центру страницы. Название статьи оформляется прописными буквами жирным шрифтом. Инициалы и фамилия автора размещаются под названием статьи. Инициалы помещаются перед фамилией автора. Порядок, в котором будут указаны авторы, зависит от их вклада в выполненную работу.
3. Все графические данные помещаются в текст статьи, а также обязательно предоставляются в редакцию дополнительно в виде отдельных файлов. При создании графиков, схем, таблиц и диаграмм в Microsoft Excel обязательно прилагать исходный файл в формате .xls. Рисунки предоставляются в виде отдельных пронумерованных файлов формата .jpg или .gif.
4. На все рисунки, таблицы, графики и диаграммы в тексте обязательно должны быть сделаны ссылки с указанием порядковых номеров (рис. 1, табл. 2). Все графические данные размещаются в тексте статьи после ссылок на них.
5. Разнохарактерные иллюстрации необходимо приводить к единому стилю графического исполнения, соблюдая единообразие их оформления. Для иллюстрации статьи принимается не более 5 простых или 2-3 сложных (имеющих деление на а, б и т. д.) рисунков. Рисунками считаются графики, рентгенограммы, фотографии или любые другие графические объекты. Рисунки и схемы, выполненные в Word, должны быть сгруппированы внутри единого объекта, иначе при изменении границ страницы элементы могут смещаться. В диаграммах должны быть подписаны оси координат (при наличии), указаны единицы измерения, объяснены все условные обозначения. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подписи размещаются в тексте под рисунками. В подписях к микрофотографиям указывается степень увеличения и способ окраски. Рисунки по возможности должны быть черно-белыми.
6. В статье должно быть не более 3 таблиц. Каждую таблицу необходимо снабжать порядковым номером и заголовком. Все столбцы в таблице должны иметь заголовки. Таблицы должны быть напечатаны и пронумерованы в порядке общей нумерации.
7. Единицы измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр). Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба. Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).
8. В тексте статьи используются только стандартные общепринятые сокращения (аббревиатуры). Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте.

**Полные тексты статей будут размещены в бесплатном доступе на сайте [surgumed.elpub.ru](http://surgumed.elpub.ru) и в базе данных Научной электронной библиотеки на сайте [elibrary.ru](http://elibrary.ru), сведения о публикуемых материалах включаются в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).**