

ISSN 2304-9448

№4(42)

декабрь 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».

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

Свидетельство ПИ № ФС77-76747 от 06.09.2019 г.

Главный редактор

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

Заместитель главного редактора

Каспарова А. Э. – д. м. н., профессор каф.
патофизиологии и общей патологии

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.
патофизиологии 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.

Редактор

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

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

Дата выхода в свет 20.12.2019. Формат 60 × 84/8.

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

Заказ № 5039. 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);

Досагамбетова 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 патологии кардио-респираторной системы ФГУ «НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН» (Москва);
- Тулетаев 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 reregistered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Communications,
Information Technology and Mass Communications.

Certificate PI № FS 77-76747 of 06.09.2019.

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., Pathophysiology and General Pathology
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

Printed by:

LLC Pechatnymir Surgut

628400, Surgut, Mayakovskogo, 14

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

e-mail: surgut@pm-tipograf.ru

Release date: 20.12.2019. Format: 60 × 84/8.

Conventional printer sheets: 6,97.

Publisher sheets: 6,5.

Print run: 1 000 copies, order No. 5039.

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, Depart-
ment 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 Ed-
ucation, Prof. V. F. Voino-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, Depart-
ment of Obstetrics and Gynecology, Kirov State Medical
University, Russian Public Health Ministry (Kirov);*

Dergilev A. P. –

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

Dolgikh V. T. –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Honored Sci-
entist 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, Karagan-
da State Medical University (Karaganda, Kazakhstan);*

Dorovskikh G. N. –

*Doctor of Sciences (Medicine), Honored Doctor of the Rus-
sian Federation, Professor, Department of Radiology, In-
stitute of Postgraduate Education, Prof. V. F. Voino-Yasen-
etsky 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. Pe-
tersburg);*

Karacheva Yu. V. –

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

Kazachkov E. L. –

*Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head, Depart-
ment 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, Con-
tinuous 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 Uni-
versity, 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. Veltischev 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 РЕДАКТОРА7

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Обзор литературы

Н. А. Шолохова, А. М. Ганиева, Д. А. Лежнев
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА КОМПЛЕКСНОЙ
ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОМИЕЛИТА
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ8

Р. М. Линчак, Ю. В. Овчинников, А. Н. Кузовлев
РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И АНАЛИЗ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИИ14

Оригинальные исследования

М. Ю. Донников, Н. А. Сацук, В. В. Мещеряков
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВНЕДРЕНИЯ
ЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ПРИМЕРЕ
ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА –
ЮГРЫ ЗА ПЕРИОД 2012-2018 ГГ.21

*В. Ф. Долгушина, Ю. В. Фартунина, Т. В. Надвикова,
Е. В. Коляда, М. В. Асташкина*
РАННИЙ И ПОЗДНИЙ СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ
РОСТА ПЛОДА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ29

*Р. Р. Айшауова, В. В. Мещеряков,
С. Т. Абдрахманова, Л. Н. Скучалина*
ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ
ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ36

*И. В. Совпель, А. Г. Гринцов, Р. В. Ищенко,
О. В. Совпель, Ю. А. Шаповалова*
КРУРОПЛАСТИКА С ФУНДОПЛИКАЦИЕЙ ПО НИССЕНУ
В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО
ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ43

Е. В. Логарева, А. Э. Каспарова, А. М. Парсаданян
ОЦЕНКА ИНДЕКСА МАЛИГНИЗАЦИИ RMI
В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ
ПОГРАНИЧНЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА51

В. А. Чесноков, М. Г. Чеснокова, В. В. Жеребцов
ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФИКСАЦИИ
И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ
СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ
ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ60

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Обзор литературы

Л. Д. Белоцерковцева, Т. И. Исаев, Л. В. Коваленко
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ
ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ
И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТИ.66

CONTENTS

EDITORIAL7

CLINICAL MEDICINE

Reviews

N. A. Sholokhova, A. M. Ganieva, D. A. Lezhnev
CURRENT STATE OF COMPLEX RADIOLOGY
ISSUE OF OSTEOMYELITIS IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS8

R. M. Linchak, Yu. V. Ovchinnikov, A. N. Kuzovlev
PREVALENCE AND ANALYSIS
OF ANTITHROMBOTIC THERAPY DURING
ATRIAL FIBRILLATION IN RUSSIA14

Original Research

M. Yu. Donnikov, N. A. Satsuk, V. V. Meshcheryakov
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CYSTIC
FIBROSIS IN CHILDREN DURING NEWBORN SCREENING:
THE EXAMPLE OF THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS
OKRUG – UGRA IN 2012–201821

*V. F. Dolgushina, Yu. V. Fartunina, T. V. Nadvikova,
E. V. Kolyada, M. V. Astashkina*
EARLY-AND LATE-ONSET FETAL GROWTH
RESTRICTION: FEATURES OF PREGNANCY
AND PERINATAL OUTCOMES29

*R. R. Aishauova, V. V. Meshcheryakov,
S. T. Abdrakhmanova, L. N. Skuchalina*
RISK FACTORS AND PREDICTION
OF PNEUMONIA IN CHILDREN
WITH CEREBRAL PALSY36

*I. V. Sovpel, A. G. Grintsov, R. V. Ishenko,
O. V. Sovpel, Yu. A. Shapovalova*
CRUROPLASTY WITH NISSEN FUNDOPLICATION
IN SURGICAL TREATMENT OF HIATAL HERNIA,
COMPLICATED BY GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE43

E. V. Logareva, A. E. Kasparova, A. M. Parsadanyan
MALIGNANCY INDEX (RMI) CALCULATION
IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF OVARIAN
BORDERLINE AND MALIGNANT TUMORS51

V. A. Chesnokov, M. G. Chesnokova, V. V. Zhrebtsov
ASSESSMENT OF FIXATION DEGREE
AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS
OF REMOVABLE DENTURES IN ORTHOPEDIC
REHABILITATION60

LIFE SCIENCES

Reviews

L. D. Belotserkovtseva, T. I. Isaev, L. V. Kovalenko
HEREDITARY THROMBOPHILIA DURING
COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY
AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES66

Н. В. Смирнова, А. У. Елмуратов
 ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИГЕННОГО
 ИНДЕКСА РИСКА (PRS) ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА
 РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ74

N. V. Smirnova, A. U. Elmuratov
 PROSPECTS OF APPLYING THE POLYGENIC
 RISK SCORES (PRS) TO ESTIMATE THE RISK
 OF BREAST CANCER DEVELOPMENT74

*Л. Д. Белоцерковцева, Д. П. Телицын, Л. В. Коваленко,
 А. Э. Каспарова, И. И. Мордовина*
 ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФОРМ
 ПРЕЭКЛАМПСИИ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ
 К ЛЕЧЕНИЮ ПРЕЭКЛАМПСИИ79

*L. D. Belotserkovtseva, D. P. Telicyn, L. V. Kovalenko,
 A. E. Kasparova, I. I. Mordovina*
 GENETIC PREDICTORS OF EARLY
 AND LATE FORMS OF PRE-ECLAMPSIA:
 PATHOGENIC APPROACHES TO TREATMENT
 OF PRE-ECLAMPSIA79

Оригинальные исследования

Original Research

Д. А. Вишняк, Ф. Г. Омарова
 ЧТО СКРЫТО ЗА ДЕРМАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ
 СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ87

D. A. Vishnyak, F. G. Omarova
 WHAT DO THE SKIN MANIFESTATIONS
 OF THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS HIDE87

Экспериментальное исследование

Experimental Research

*Е. А. Краснов, В. В. Дарвин, А. Н. Варганова,
 Е. В. Бубович, Н. В. Климова, В. Е. Видуто*
 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
 РАННЕГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ
 ПРИ РЕЗЕКЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ94

*E. A. Krasnov, V. V. Darvin, A. N. Varganova,
 E. V. Bubovich, N. V. Klimova, V. E. Viduto*
 EXPERIMENTAL RATIONALE OF EARLY
 ENTERAL NUTRITION IN BOWEL
 RESECTION94

ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ
 И ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛЕ
 «ВЕСТНИК СУРГУ. МЕДИЦИНА»102

MANUSCRIPT FORMAT GUIDELINES,
 REVIEW AND PUBLICATION PROCEDURE
 «VESTNIK SURGU. MEDICINA»102

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

В очередной раз приветствую всех и представляю 42-й выпуск нашего журнала. Сегодня никого не нужно убеждать, что нашей стране необходим врач-интеллектуал, который любит свою профессию, имеет широкий кругозор, разбирается в коморбидной патологии и постоянно занимается профессиональным совершенствованием. Очередной выпуск с опубликованными результатами научных обзоров и оригинальных исследований в области прикладной и фундаментальной медицины является знаковым событием профессионального роста и подтверждением неоспоримой роли научно-практического медицинского журнала в создании профессионального информационного пространства.

Расширяется география публикаций. В разделе «Клиническая медицина» опубликован обзор литературы по вопросам комплексной лучевой диагностики остеомиелита у детей и подростков (Москва); приведены результаты научно-исследовательской работы о клинико-эпидемиологических особенностях муковисцидоза у детей в условиях внедрения в ХМАО – Югре неонатального скрининга за период 2012–2018 гг., выполненной в рамках государственного задания «Генетические аспекты предиктивной, превентивной и персонализированной медицины наследственных и возраст-ассоциированных заболеваний у человека на Севере» и НИОКР «Оптимизация диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей на основе разработки инновационных лечебно-диагностических технологий» (гос. рег. № 01201172805, руководитель – д. м. н., проф. В. В. Мещеряков). Другие оригинальные исследования посвящены эпидемиологии фибрилляции предсердий в России (Москва), проблеме синдрома задержки роста плода (Челябинск), изучению факторов риска и прогнозированию пневмонии у детей с ДЦП (Нур-Султан, Республика Казахстан), оценке индекса малигнизации RMI в дифференциальной диагностике злокачественных опухолей яичника (Сургут), хирургической коррекции грыж пищеводного отверстия диафрагмы (Донецк, ДНР), микробиологической характеристике съёмных протезов при ортопедической реабилитации (Омск).

В разделе «Медико-биологические науки» опубликованы три обзора литературы. Один из них посвящен предикторам преэклампсии (работа выполнена в рамках исследования темы «Влияние генетического полиморфизма и эндотелий-опосредованных факторов на формирование тяжелых плацентарных нарушений при ранней и поздней преэклампсии. Патогенетические подходы к превентивной и персон-



нифицированной терапии», поддержанной грантом Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) № 18-415-860006 (Сургут); второй – генетическим предикторам наследственных форм тромбофилий и преэклампсии (Сургут); третий – оценке перспектив применения полигенных индексов риска для определения риска развития рака молочной железы (Москва). В номере опубликованы результаты экспериментального исследования, выполненного на стыке двух специальностей – хирургии и патофизиологии, раскрывающего механизм персонализированного лечения пациентов хирургического профиля (Санкт-Петербург, Сургут), а также приведены результаты исследования частоты регистрации и видов дермальных поражений и их взаимосвязи с активностью заболевания СКВ (Сургут).

В заключение выражаю благодарность всем авторам статей этого выпуска журнала и приглашаю к сотрудничеству научных работников 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

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА КОМПЛЕКСНОЙ ЛУЧЕВОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОМИЕЛИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Н. А. Шолохова, А. М. Ганиева, Д. А. Лежнев

Цель – по данным литературы оценить возможности лучевой диагностики остеомиелита у детей и подростков. **Материал и методы.** Проведен анализ научной литературы на русском и английском языках с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, Medscape и eLIBRARY с глубиной поиска 6 лет. Выявлено 56 публикаций, из которых в анализ включено 14. **Результаты.** В структуре заболеваемости детского населения одно из ведущих мест среди гнойно-воспалительных процессов занимает острый гематогенный остеомиелит. Успехи в лечении данного заболевания выразились в снижении летальности детей с 45,0 % до 8,4 %, однако число рецидивов и осложнений достигает 68,0 %. Переход острого процесса в подострую и хроническую стадии составляет около 40,6 % и представляет собой качественно новое заболевание с развитием тяжелых ортопедических осложнений. Доля осложнений острого гематогенного остеомиелита, которые включают нарушение роста в длину различных сегментов конечностей, варьируется от 3,0 % до 6,0 %, что обусловлено поражением зон роста и развитием ортопедических осложнений.

Ключевые слова: рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, томосинтез, остеомиелит.

Шифр специальности: 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

При гематогенном остеомиелите, особенно при тяжелых формах, успех терапии и успешное предупреждение осложнений зависят от своевременно начатого лечения, которое состоит из комплекса консервативных и хирургических мероприятий [1]. Ранняя диагностика и рациональное лечение остеомиелита у детей нередко представляют трудности в связи с полиморфностью клинико-рентгенологической картины и тяжестью заболевания. В повседневной практике наблюдается много случаев, толкование которых, несмотря на внимательное обследование, затруднено и сомнительно.

Цель – по данным литературы оценить возможности лучевой диагностики остеомиелита у детей и подростков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ научной литературы с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, Medscape и eLIBRARY на русском и английских языках с глубиной поиска 6 лет по следующим ключевым словам: рентгенография, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, томосинтез, остеомиелит. Выявлено 56 современных публикаций, из которых в анализ включено 14. В исследование были включены статьи, опубликованные не позднее 2013 года, имеющие непосредственное отношение к выбранной теме. Работа иллюстрирована изображениями собственных наблюдений коллектива авторов.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

CURRENT STATE OF COMPLEX RADIOLOGY ISSUE OF OSTEOMYELITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

N. A. Sholokhova, A. M. Ganieva, D. A. Lezhnev

The aim of the study is to evaluate the possibilities of osteomyelitis radiology treatment in children and adolescents. **Material and methods.** The analysis of the scientific literature over the last 6 years using the databases PubMed, MEDLINE, Medscape and eLIBRARY. The 56 modern publications in Russian and English are singled out, and 14 of them are included in the analysis. **Results.** Acute hematogenous osteomyelitis is one of the most common infections that occur in children. Successful treatment of this disease resulted in a decrease in the mortality rate of children from 45.0 % to 8.4 %, but the number of relapses and its complications reached 68.0 %. The transition of the acute process to the subacute and chronic stages is about 40.6 % and represents a completely new disease with the development of severe orthopedic complications. The proportion of complications of acute hematogenous osteomyelitis such as growth disorder of various segments of the extremities ranges from 3.0 % to 6.0 %, which is caused by damage to the growth zones and orthopedic complications.

Keywords: radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging, tomosynthesis, osteomyelitis.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Остеомиелит занимает значительное место в структуре гнойно-воспалительных заболеваний детского возраста (6–10 %). Острый гематогенный остеомиелит встречается у 2 из 10 000 детей. Мальчики болеют чаще в 2–3 раза [2].

Преобладающим патогеном (70–90 %), вызывающим остеомиелит у детей, является золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*). Гемофильная палочка типа b (*Hib*) была частой причиной развития остеомиелита у детей, однако ее распространенность снизилась благодаря введению конъюгатной *Hib*-вакцины. Также важно отметить, что, несмотря на широкое использование все более чувствительных методов диагностики, этиология острого гематогенного остеомиелита у детей остается в большинстве случаев неизвестной [3].

Началу заболевания предшествует бактериемия, которая может возникать как из-за наличия крупных гнойных процессов, так и вследствие небольших очагов инфекции (фурункулы, нагноившиеся ссадины, гнойники в миндалинах при ангине, гной при остром отите). При этом специалисты в области травматологии отмечают, что остеомиелит может развиваться как на фоне существующей инфекции, так и спустя много месяцев или даже лет [4]. В ряде случаев развитию остеомиелита предшествует травма.

Патологию систематизируют также по этиологическому фактору, клинической стадии и характеру прогрессирования деструктивного процесса.

По этиологическому фактору выделяют неспецифический и специфический остеомиелит. В зависимости от путей проникновения инфекции в кости остеомиелиты делятся на патогенные и посттравматические.

По клиническому течению выделяют:

- острый остеомиелит, включающий следующие формы: острый гематогенный, острые стадии травматического, огнестрельного остеомиелита и переход воспаления на кость из окружающих тканей;
- хронический остеомиелит, включающий первично-хронические остеомиелиты (атипичные формы остеомиелита: склерозирующий остеомиелит Гарре, альбуминозный остеомиелит Оллье, абсцесс Броди);
- вторично-хронический, развивающийся после любой формы острого остеомиелита.

По клинической стадии выделяют: острый остеомиелит (2–3 недели); подострый остеомиелит (3–4 недели); хронический остеомиелит (свыше 4 недель).

По характеру прогрессирования деструктивного процесса выделяют:

- текущий остеомиелит (как продолжение острого) с незакрывающимся свищом, полостями распада, секвестрами, интоксикацией. Поддерживается постоянная активность процесса, но поскольку отток гноя не нарушен, обострений как таковых не происходит;
- рецидивирующий остеомиелит с частыми (ремиссия менее 6 месяцев) и продолжительными (более 2 месяцев) обострениями;
- рецидивирующий остеомиелит с обострениями средней частоты (ремиссия от 6 месяцев до 1 года) и продолжительности (от 1 до 2 месяцев);
- рецидивирующий остеомиелит с редкими (ремиссия от 1 до 3 лет) и непродолжительными (менее 1

месяца) обострениями. В отличие от первых двух клинических форм даже в период обострения свищи открываются не всегда, клиническая картина обострения стерта;

- остеомиелит в периоде клинического излечения (затихший остеомиелит) с отсутствием клинических, рентгенологических и лабораторных признаков активности процесса свыше 3 лет.

Большинство авторов предлагают классификацию заболевания по тяжести клинического течения, позволяющую выделить небольшой процент особо тяжелых и атипичных форм остеомиелитического процесса. И. С. Венгеровский (1967) делит остеомиелит на следующие формы и приводит частоту их встречаемости: 1) токсикосептическая – 0,3 %; 2) септикопиемическая – 9,1 %; 3) более благоприятная с метастазами – 23,8 %; 4) местная очаговая с локализацией в одной кости – 63,8 %; 5) атипичные формы – 2,2 % (диффузный остеомиелит, остеомиелит Oilier, Garre, Brodie) [3].

В МКБ-10 остеомиелит относят к рубрике других остеопатий (M86), где отмечается характер течения процесса, но не учтены этиологический фактор и степень прогрессирования деструктивного процесса.

Предрасположенность детей к гематогенному остеомиелиту объясняется особенностями строения костей и суставов в детском возрасте. Преобладающая часть элементов сустава на момент рождения и у детей раннего возраста является хрящевой. В первые годы жизни идет процесс оссификации. К двум годам становится возможной дифференцировка суставного хряща. Ростковая зона отграничивается от хрящевой части эпифиза. Метафиз имеет очень широкую разветвленную сеть сосудов с замедленным кровотоком, что обусловлено необходимостью поставлять большое количество питательных веществ в зону роста кости. Сосуды метафиза не сообщаются с сосудами эпифизарного хряща, поэтому многие артериолы слепо заканчиваются на границе метафиза и эпифиза, что создает благоприятные условия для задержки патогенных микроорганизмов. Попадая в эту зону, патогенные организмы создают очаги дремлющей инфекции, которая может активизироваться при ослаблении организма или незначительной травме. Наиболее часто инфекционный процесс возникает в метафизах длинных трубчатых костей: бедренной, большеберцовой или плечевой [5].

Первичный очаг локализуется в метафизе, а развитие заболевания происходит в диафизе, так как метафиз у детей – самая нежная, легко расплавляемая гноем часть кости, имеет выраженное губчатое строение, хрящевую основу, обильное кровоснабжение надкостницы, которая рыхло связана с костью [6].

У большинства детей и подростков с гематогенным острым остеомиелитом в течение нескольких дней отмечается боль в костях. Отличительной чертой боли при остеомиелите является ее постоянный характер, причем интенсивность боли постепенно увеличивается. У маленьких детей определить локализацию боли зачастую бывает трудно, тогда как у детей старшего возраста она обычно имеет более четкую локализацию. Боль зачастую приводит к тому, что ребенок начинает щадить пораженную конечность, ограничивая ее подвижность. Поскольку чаще всего поражаются длинные трубчатые кости нижних конечностей, у детей часто наблюдается хромота. Во всех случаях локализованные боли в костях и лихорадка

должны вызывать клиническое подозрение на острый гематогенный остеомиелит. Классические признаки воспаления (покраснение, отек, повышение температуры) не появляются, если инфекция не перешла в субпериостальное пространство. Такое прогрессирование чаще встречается у младенцев и детей младшего возраста, у которых кортикальный слой более тонкий [7].

Повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и лейкоцитоз часто наблюдаются при остром гематогенном остеомиелите, причем повышенный уровень СРБ является наиболее чувствительным лабораторным параметром.

Поскольку физикальное обследование и лабораторные анализы являются скорее предположительными, чем окончательными, для постановки диагноза всегда используются различные методы визуализации [8].

Проведение УЗИ костно-суставной системы у детей связано с особенностями минерального состава костной ткани, которая обладает меньшей плотностью и большей проникающей способностью для ультразвука, когда эпифизы костей состоят в основном из хрящевой ткани. Применение ультразвукового исследования позволяет судить о степени развития ядер окостенения, патологических изменениях в хрящевых отделах костей, выявлять распространение воспалительного процесса в мягких тканях, диагностировать параоссальные гнойники и секвестры [9]. Патологические изменения будут заключаться: в утолщении мягких тканей; изменении эхогенности; наличии жидкостных скоплений; расширении суставной полости с утолщением капсулы и выпотом; нечеткости контуров ядра окостенения, его деформации; неоднородности структуры; фрагментации; неоднородности структуры метафиза. УЗИ позволяет установить диагноз в первые 2–3 дня заболеваний и эффективно в раннем возрасте, имеет чувствительность – 90,0 %, специфичность – 100,0 %. УЗИ безвредно, может применяться множество раз, но становится менее информативным у детей старшего возраста.

Рентгенография – это традиционная и рутинная лучевая методика в диагностике патологии костей и суставов [1–2]. Она является доступной и быстрой для выполнения, однако общеизвестно, что эта методика не дает достаточных данных об изменении структуры костной ткани, и информативность в этом отношении не превышает 70,3 % [10]. Рентгенологические признаки появляются на 7–14-й день после начала заболевания, у новорожденных – на 4–5-й день. Рентгенограммы производят в 2 проекциях и дополняют рентгенограммами здоровой конечности для сравнения. Семиотические признаки острого гематогенного остеомиелита типичны и представляют собой: зоны разрежения костной ткани, периостит, секвестры, сужение костномозгового канала [2–3]. Точность в ранней диагностике составляет 50–60 %, чувствительность – 43–75 %, специфичность – 50 %. Из всех компонентов скелетно-мышечной системы естественной рентгеновской контрастностью обладает только костная ткань. В силу анатомических особенностей и пролонгированного по времени процесса окостенения хрящевых структур ряд анатомических структур не получают отображения на рентгенограмме. Физарная пластинка имеет хрящевую структуру, поэтому эпи-

физы и метафизы трубчатых костей, кости таза представляются на рентгенограммах разьединенными. Вышеперечисленные особенности визуализации могут спровоцировать получение ложноположительных результатов или стать причиной несвоевременной диагностики в ряде случаев.

Если глубокий отек мягких тканей можно увидеть рентгенологически в течение первых нескольких дней от начала заболевания, то остеопения или остеолитические поражения обычно не видны до 2–3 недель от первого появления симптомов (рис. 1). По этой причине диагностическая ценность рентгенограмм при остеомиелите ограничивается пациентами с длительно присутствующими симптомами, и это обычно не относится к начальным стадиям [8]. Кроме поздней диагностики, недостатком методики являются лучевая нагрузка и низкая разрешающая способность.

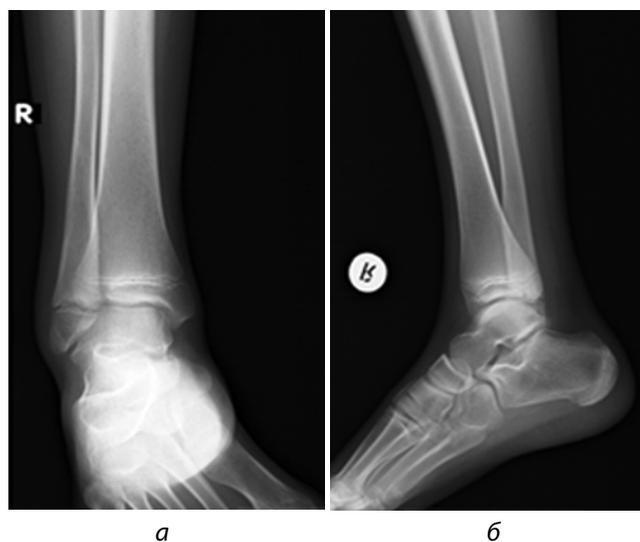


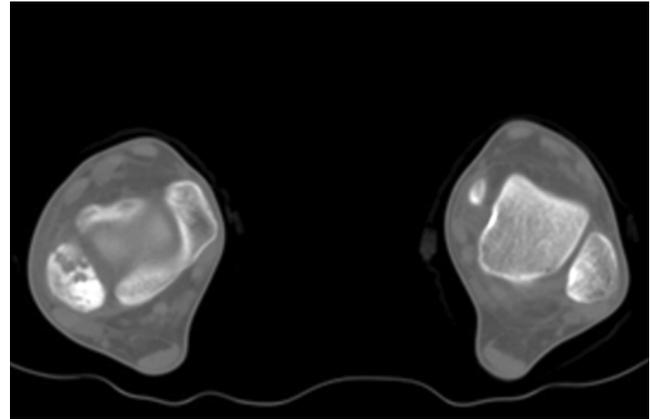
Рис. 1. Рентгенограммы правого голеностопного сустава в прямой (а) и боковой (б) проекциях. Костные изменения достоверно не определяются [собственные исследования]

Технология КТ позволила выявить ряд признаков, недоступных для определения методом рентгенографии в результате отсутствия суммации и полипроекционной визуализации (рис. 2). Наиболее полную информацию в случае планирования оперативного вмешательства дает также мультиспиральная компьютерная томография [9].

При анализе результатов, полученных при компьютерной томографии (КТ-исследовании), в более ранние сроки можно выявить наличие секвестрации, свидетельствующей о хроническом остеомиелите, и субпериостальных абсцессов, что существенно влияет на выбор тактики [5]. МСКТ, имея следующие показатели эффективности: чувствительность – 100,0 %, специфичность – 88,0 %, точность – 96,0 %, по сравнению с рентгенографией является существенно более информативным методом диагностики, с помощью которого можно определить степень и стадию процесса. Аппаратура для выполнения КТ достаточно доступна, однако исследование сопровождается высокой лучевой нагрузкой. Кроме того, проведение МСКТ требует неподвижного положения больного, поэтому детям раннего возраста проведение данного исследования нередко возможно только в условиях медикаментозного сна.



а

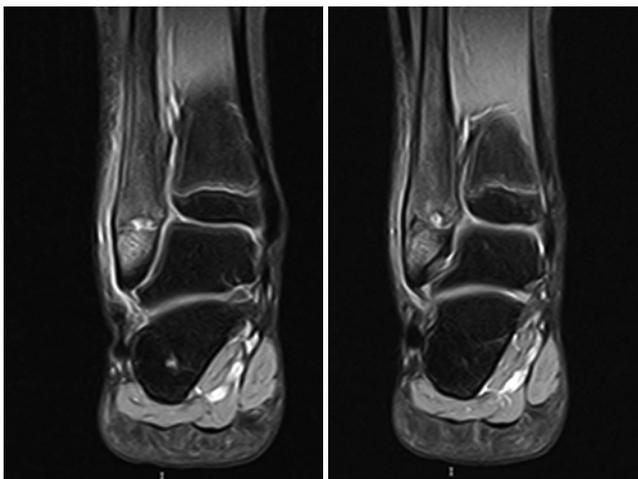


б

Рис. 2. МСКТ голеностопных суставов, мягкотканое окно, изображения в коронарной (а) и аксиальной (б) плоскостях. В метафизе правой малоберцовой кости, примыкая к ростковой зоне, определяются очаг деструкции костной ткани, а также утолщение мягких тканей вокруг наружной лодыжки [собственные исследования]

Магнитно-резонансная томография обладает целым рядом преимуществ перед другими диагностическими модальностями в оценке состояния костей и суставов, таких как: отсутствие лучевой нагрузки, комплексная оценка мягкотканного компонента и костных структур, визуализация всех элементов метаэпифизарного отдела кости – излюбленной локализации остеомиелита [10].

МРТ может быть использована для выявления внутрикостных, субпериостальных абсцессов и абсцессов в мягких тканях, оценки зоны распространения патологического процесса благодаря визуализации четкой границы между контуром кости и зоной отека мягких тканей [7]. Отек и экссудат в медуллярной полости кости являются общими признаками острого остеомиелита и могут быть визуализированы с помощью МРТ (рис. 3). По этим причинам МРТ становится методом выбора для визуализации острого гематогенного остеомиелита у детей.



а

б

Рис. 3. а, б – МРТ, PD-взвешенные изображения, коронарная плоскость. В нижней трети малоберцовой кости отмечается усиление MR-сигнала. В дистальном метафизе малоберцовой кости определяются воспалительные очаги, а также воспалительные изменения мягких тканей вокруг наружной лодыжки [собственные исследования]

При остеомиелите МРТ является исключительно чувствительной (82–100 %) и специфичной (75–96 %) методикой за счет высокого сигнала отека на T2-взве-

шенных изображениях, поэтому играет особую роль в ранней диагностике [11].

Однако потребность в седации, артефакты в случае наличия металлических конструкций, стоимость и доступность являются значимыми ограничениями использования МРТ.

В литературных источниках последних лет встречаются отдельные публикации о возможностях методики рентгеновского цифрового томосинтеза (ТС) применительно к диагностике заболеваний костей и суставов [12]. Методика является следующим этапом развития линейной томографии, где используется плоская панель-детектор, фиксирующая низкодозовые импульсные экспозиции, которые математически обрабатываются в серию тонких срезов, благодаря чему четко визуализируется структура костной ткани в плоскости среза, преодолевая суммационный эффект (рис. 4). При использовании ТС появляется возможность более точной оценки структурных изменений [13].

По данным исследователей, информативность этого метода выше, чем при рентгенологическом исследовании и линейной томографии, но ниже, чем при МСКТ. Точность, чувствительность и специфичность составляют 91,8 %, 92,4 % и 93,1 % соответственно [14].



Рис. 4. Томосинтез правой голени в прямой проекции. Очаг деструкции костной ткани метафиза правой малоберцовой кости [собственные исследования]

Возможности диагностики существенно расширяются при использовании технологий ядерной медицины. Сцинтиграфия скелета с использованием дифосфоната технеция-99m позволяет проводить обследование всего тела, что эффективно для подтверждения диагноза в течение первых 2 суток с начала развития процесса у 90–95 % пациентов, пациентов с плохо локализованными симптомами или при наличии мультифокального остеомиелита [9]. Возможна ранняя диагностика изменений костных структур в рентгеннегативную стадию, когда уже нарушен метаболизм. Дифференцировать остеомиелит от других нарушений, не связанных с инфекцией, включая новообразования и переломы, может быть затруднительно, что объясняет достаточно большое количество ложноотрицательных результатов. Чувствительность такого метода составляет более 90 %, однако нужно помнить, что у новорожденных этот показатель значительно ниже, а сцинтиграфия предполагает воздействие ионизирующего излучения, поэтому в данной возрастной группе указанный метод менее эффективен – обследование длительное, занимает более 20 минут, требует неподвижности пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Остеомиелит относится к категории болезней, которые не только представляют опасность в остром периоде, но оставляют последствия, сохраняющиеся на всю жизнь. Ранняя диагностика и своевременное лечение заболевания имеют важное значение в профилактике детской инвалидности.

Методы лучевой диагностики обладают неравнозначной информативностью в выявлении признаков воспалительной деструкции костной ткани и сопутствующих изменений.

Ультразвуковое исследование недостаточно информативно в выявлении патологии у детей старшего возраста. Рентгенография не дает необходимых данных об изменении структуры костной ткани и в большинстве случаев не позволяет выявить процесс на начальном этапе. МСКТ позволяет определить степень и стадию процесса, выявить атипичные формы заболевания, но сопровождается высокой лучевой нагрузкой.

Отек и экссудат в медуллярной полости кости, являющиеся начальными признаками острого остеомиелита, могут быть визуализированы с помощью МРТ.

Технология томосинтеза сочетает в себе преимущества рентгенографии и многосрезовой визуализации и позволяет повысить информативность исследований, снизить лучевую нагрузку и выделить поток пациентов, которые нуждаются в высокотехнологичном обследовании.

В настоящее время пришло понимание необходимости развития четкой системы ранней диагностики остеомиелита у детей, в том числе путем разработки и внедрения стандартов диагностики и лечения, разработки алгоритма обследования, использования новых методик диагностики, поскольку, несмотря на большое число работ, посвященных ранней диагностике остеомиелита, количество детей с поздно установленным диагнозом остается высоким.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцева Г. Н. и др. Острый метаэпифизарный остеомиелит у детей раннего возраста, особенности течения и диагностики // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. С. 41–49.
2. Завадовская В. Д., Полковникова С. А., Масликов В. М. Особенности ультразвуковой картины острого гематогенного остеомиелита у детей раннего возраста // Рос. электрон. журн. лучевой диагностики. 2017. Т. 7, № 2. С. 94–101.
3. Цыбин А. А., Машков А. Е. Гематогенный остеомиелит у новорожденных // Вестн. новых мед. технологий : электрон. изд. 2019. № 1. С. 40–46.
4. Мирская Н. Б., Коломенская А. Н., Синякина А. Д. Медико-социальная значимость нарушений и заболеваний костно-мышечной системы детей и подростков // Гигиена и санитария. 2015. № 1. С. 97–104.
5. Jaramillo D. et al. Hematogenous Osteomyelitis in Infants and Children: Imaging of a Changing Disease // Radiology. 2017. Vol. 283, No. 3. P. 629–643.
6. Peltola H., Pääkkönen M. Acute Osteomyelitis in Children // N Engl J Med. 2014. No. 370. P. 352–360.
7. Funk S. S., Copley L. A. B. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment // Orthopedic Clinics. 2017. Vol. 48, No. 2. P. 199–208.
8. Agarwal A., Aggarwal A. N. Bone and Joint Infections in Children: Acute Hematogenous Osteomyelitis // The Indian Journal of Pediatrics. 2016. Vol. 83, No. 8. P. 817–824.

REFERENCES

1. Romyantseva G. N. et al. Acute Metaepiphyseal Osteomyelitis in Young Children, Features of the Course and Diagnosis // Modern Problems of Science and Education. 2017. No. 4. P. 41–49. (In Russian).
2. Zavadovskaya V. D., Polkovnikova S. A., Maslikov V. M. Features of the Ultrasound Picture of Acute Hematogenous Osteomyelitis in Young Children // Russian Electronic Journal of Radiation Diagnosis. 2017. Vol. 7. No. 2. P. 94–101. (In Russian).
3. Tsybin A. A., Mashkov A. E. Hematogenous Osteomyelitis in Newborns // Bulletin of New Medical Technologies: Electronic Edition. 2019. No. 1. P. 40–46 (In Russian).
4. Mirskaya N. B., Kolomenskaya A. N., Sinyakina A. D. Medico-Social Significance of Disorders and Diseases of the Musculoskeletal System of Children and Adolescents // Hygiene and Sanitation. 2015. No. 1. P. 97–104. (In Russian).
5. Jaramillo D. et al. Hematogenous Osteomyelitis in Infants and Children: Imaging of a Changing Disease // Radiology. 2017. Vol. 283, No. 3. P. 629–643.
6. Peltola H., Pääkkönen M. Acute Osteomyelitis in Children // N Engl J Med. 2014. No. 370. P. 352–360.
7. Funk S. S., Copley L. A. B. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment // Orthopedic Clinics. 2017. Vol. 48, No. 2. P. 199–208.
8. Agarwal A., Aggarwal A. N. Bone and Joint Infections in Children: Acute Hematogenous Osteomyelitis // The Indian Journal of Pediatrics. 2016. Vol. 83, No. 8. P. 817–824.

9. Manz N. et al. Evaluation of the Current use of Imaging Modalities and Pathogen Detection in Children with Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis // *European Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 177, No. 7. P. 1071–1080.
10. Тарасенко Л. Л., Махсудов С. М. Анализ методов лечения патологии гиалинового хряща // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2018. № 2. С. 17–21.
11. Thévenin-Lemoine C. et al. MRI of Acute Osteomyelitis in Long Bones of Children: Pathophysiology Study // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2016. Vol. 102, No. 7. P. 831–837.
12. Труфанов Г. Е., Фокин В. А. и др. Особенности применения методов лучевой диагностики в педиатрической практике // *Вестн. соврем. клинич. медицины* 2013. № 6. С. 48–52.
13. Васильев А. Ю., Карпов С. С. Анализ эффективности применения томосинтеза при диагностике остеохондропатии головки бедренной кости (болезнь Легга–Кальве–Пертеса) // *Альманах клинич. медицины*. 2017. Т. 45, № 1. С. 14–22.
14. Боголепова Н. Н., Ростовцев М. В. Использование томосинтеза в детском лечебном учреждении // *Педиатрич. вестн. Южного Урала*. 2013. № 2. С. 49–56.
9. Manz N. et al. Evaluation of the Current use of Imaging Modalities and Pathogen Detection in Children with Acute Osteomyelitis and Septic Arthritis // *European Journal of Pediatrics*. 2018. Vol. 177, No. 7. P. 1071–1080.
10. Tarasenko L.L., Makhsudov S. M. Analysis of Hyaline Cartilage Pathology Treatments // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2018. No. 2. P. 17–21. (In Russian).
11. Thévenin-Lemoine C. et al. MRI of Acute Osteomyelitis in Long Bones of Children: Pathophysiology Study // *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2016. Vol. 102, No. 7. P. 831–837.
12. Trufanov G. Ye., Fokin V. A. Features of the Use of Methods of Radiation Diagnosis in Pediatric Practice // *Vestnik sovremennoi klinicheskoi meditsiny*. 2013. No. 6. P. 48–52. (In Russian).
13. Vasil'ev A. Yu., Karpov S. S. Analysis of the Effectiveness of Tomosynthesis use in Diagnosing Osteochondropathy of the Femoral Head (Legg – Calve – Perthes disease) // *Almanac of Clinical Medicine*. 2017. Vol. 45. No. 1. P. 14–22. (In Russian).
14. Bogolepova N. N., Rostovtsev M. V. Using of Tomosynthesis in a Children's Medical Institution // *Pediatric Bulletin of the Southern Urals*. 2013. No. 2. P. 49–56. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шолохова Наталия Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ; e-mail: sholohova@bk.ru.

Ганиева Алла Маратовна – аспирант кафедры лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ; e-mail: AveinaG@yandex.ru.

Лежнев Дмитрий Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова Минздрава РФ; e-mail: lezhnev@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Nataliya A. Sholokhova – PhD (Medicine), Assistant Professor, Radiation Diagnostics Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: sholohova@bk.ru.

Alla M. Ganieva – Postgraduate, Radiation Diagnostics Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: AveinaG@yandex.ru.

Dmitry A. Lezhnev – Doctor of Science (Medicine), Head, Department of Radiology, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; e-mail: lezhnev@mail.ru.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И АНАЛИЗ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ В РОССИИ

Р. М. Линчак, Ю. В. Овчинников, А. Н. Кузовлев

Цель – на основании аналитических данных литературы изучить эпидемиологические аспекты фибрилляции предсердий как самого частого нарушения ритма сердца человека и оценить методы ее профилактики в различных регионах Российской Федерации. **Материал и методы.** Поиск статей осуществлялся в базах данных MedMir, Medline, электронном каталоге «Российская медицина» и ресурсе «Федеральная электронная медицинская библиотека» по следующим ключевым словам: фибрилляция предсердий, эпидемиология, регистр, антитромботическая терапия, профилактика инсульта в России. Глубина поиска – 12 лет. **Результаты.** Приведены результаты отечественных исследований, изучавших распространенность патологии и продемонстрировавших взаимосвязь фибрилляции предсердий с другими кардиоваскулярными факторами риска, неблагоприятное влияние аритмии на прогноз. Отдельно проанализирован характер антитромботической терапии в различных российских регистрах, показаны существенные различия в частоте назначения антикоагулянтов в различных регионах страны, крайне низкая эффективность варфаринотерапии, что свидетельствует о неудовлетворительной профилактике инсульта при фибрилляции предсердий в России.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, эпидемиология, регистр, антитромботическая терапия, профилактика инсульта в России.

Шифр специальности: 14.01.05 – Кардиология.

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) признана самым распространенным нарушением ритма сердца человека. По данным зарубежных исследований, ее частота в популяции взрослых людей колеблется в пределах от 1 % до 3 % [1–2]. При этом по прогнозам в ближайшие полвека в связи со старением населения этот показатель как минимум удвоится [3–4]. Следует подчеркнуть, что подавляющее большинство эпидемиологических исследований распространенности ФП выполнены более 10 лет назад, поэтому оценить реальную частоту ФП на сегодняшний день весьма проблематично. Кроме того, следует учесть, что во многих случаях ФП может протекать бессимптомно и долгое

время может оставаться нераспознанной [5]. По некоторым данным, доля своевременно не диагностированной ФП может достигать 13,1 % [6].

Единственной стратегией, способной улучшить прогноз больных при ФП, является назначение антикоагулянтной терапии. Оценить реальную ситуацию с применением тех или иных антитромботических препаратов при ФП в клинической практике – чрезвычайно сложная задача, решить которую теоретически можно с помощью проспективных многоцентровых регистров, имеющих черты хорошо спланированных, контролируемых наблюдательных исследований. Появившиеся в последние годы оте-

PREVALENCE AND ANALYSIS OF ANTITHROMBOTIC THERAPY DURING ATRIAL FIBRILLATION IN RUSSIA

R. M. Linchak, Yu. V. Ovchinnikov, A. N. Kuzovlev

The aim of the study is to analyze epidemiological aspects of atrial fibrillation and its preventive measures across the Russian Federation based on literature review. **Material and methods.** The search is conducted in the following databases: MedMir, Medline, electronic catalogue “Russian Medicine” and the Federal Electronic Medical Library. The search includes such keywords as atrial fibrillation, epidemiology, register, antithrombotic therapy, stroke prevention in Russia. Data over the last 12 years are examined. **Results.** The results of the Russian studies of pathology prevalence, a relationship between atrial fibrillation and other cardiovascular risk factors, and the adverse effect of arrhythmia on the prognosis are shown. The character of antithrombotic therapy in Russian registers is studied separately. The significant differences in the frequency of prescribing anticoagulants in various regions of the Russian Federation and the low efficacy of warfarin therapy are presented. That indicates unsatisfactory stroke prevention during atrial fibrillation in Russia.

Keywords: atrial fibrillation, epidemiology, register, antithrombotic therapy, stroke prevention in Russia.

чественные регистры, проведенные преимущественно в одном исследовательском центре, демонстрируют чрезвычайно разнообразные данные по характеру антитромботической терапии в разных регионах и медицинских учреждениях РФ.

Цель – на основании аналитических данных литературы изучить эпидемиологические аспекты фибрилляции предсердий как самого частого нарушения ритма сердца человека и оценить методы ее профилактики в различных регионах Российской Федерации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск соответствующих статей осуществлялся в базах данных MedWor, Medline, электронном каталоге «Российская медицина» и ресурсе «Федеральная электронная медицинская библиотека» по следующим ключевым терминам: фибрилляция предсердий, эпидемиология, регистр, антитромботическая

терапия, профилактика инсульта в России. Глубина поиска – 12 лет. Дополнительный поиск проведен по приставным спискам литературы в отобранных публикациях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распространенность фибрилляции предсердий в российской популяции. Эпидемиологические исследования в РФ на эту тему единичны и выполнены более 15 лет назад [7]. Объединенные данные семи независимых популяционных исследований, проведенных в г. Москве и г. Санкт-Петербурге в период 1975–2001 гг. и включавших когорту из 20 045 человек старше 35 лет, выявили распространенность ФП, соответствующую 0,75 %. Авторы подтвердили тесную взаимосвязь частоты ФП с возрастом (рис. 1). Так, в группе лиц 35–44 лет частота ФП составила 0,2 %, тогда как среди лиц 65–74 лет – 3,8 %.



Рис. 1. Распространенность ФП в российской популяции людей в зависимости от пола и возраста [7]

В то же время с учетом прогрессирующего старения населения страны, зарегистрированного в последние годы, а также случаев недиагностированной ФП можно предположить, что истинная распространенность ФП в российской популяции людей явно выше данных показателей.

Взаимосвязь фибрилляции предсердий с другими факторами риска. В отличие от большинства зарубежных исследований, С. А. Шальнова и др. [8] не выявили ассоциации между ФП и артериальной гипертензией в российской популяции людей. Не было также установлено взаимосвязи ФП с уровнем образования, концентрацией триглицеридов и липопротеидов высокой плотности в крови. В то же время как у мужчин, так и у женщин выявлены тесные ассоциации ФП с частотой сердечных сокращений и уровнем общего холестерина. У российских мужчин также установлена взаимосвязь ФП с курением, избыточным употреблением алкоголя, гипертрофией левого желудочка и индексом массы тела.

Влияние фибрилляции предсердий на прогноз и качество жизни. Установлено, что ФП является независимым фактором, в два раза увеличивающим риск смерти у мужчин и в полтора раза – у женщин [9–10]. В отечественном эпидемиологическом исследовании, проведенном под руководством С. А. Шаль-

новой [8], длившемся 23 года и охватившем более 20 000 человек, было показано, что ФП достоверно ассоциирована с худшими характеристиками общей и кардиоваскулярной смертности. Было установлено, что в РФ женщины с ФП умирают от всех причин в 3,2 раза чаще, а мужчины в 2,0 раза чаще, чем лица аналогичного возраста без ФП. Кардиоваскулярная смертность у женщин и мужчин при наличии ФП также была выше в 4,7 раза и в 2,4 раза соответственно, чем у лиц обоих полов без ФП.

В другом исследовании получено, что одним из самых грозных осложнений, ухудшающих прогноз больных с ФП, является кардиоэмболический инсульт, относительный риск которого при наличии аритмии повышается в среднем в 4 раза [11]. В отечественном одноцентровом регистре ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности-2) было показано, что ФП являлся независимым фактором госпитальной летальности у пациентов с инфарктом мозга, относительный риск которого при наличии ФП увеличивался в 1,86 раза [12].

Установлено, что ФП тесно ассоциируется с ухудшением качества жизни и снижением толерантности к физическим нагрузкам, систолической дисфункцией миокарда и увеличением частоты госпитализации больных [11].

Российские регистры антитромботической терапии при ФП. Во всех странах мира, в том числе и в России, наблюдательные исследования на протяжении многих лет остаются одним из основных источников информации о течении ФП и характере проводимой терапии.

Однако оценить реальную ситуацию с применением тех или иных антитромботических препаратов при ФП в клинической практике – чрезвычайно сложная задача. Теоретически наиболее значимую и заслуживающую доверия информацию об этом можно было бы получить из проспективных многоцентровых регистров, имеющих черты хорошо спланированных контролируемых наблюдательных исследований без возможности исследователя влиять на решение пациента принимать тот или иной препарат.

К настоящему времени в отечественной литературе опубликовано уже более десятка подобных работ (табл.), большинство из которых относится к периоду 2012–2014 гг., что, по-видимому, является отражением повышенного интереса авторов к данной теме на фоне появления на фармацевтическом рынке России прямых оральных антикоагулянтов. Эти исследования носят характер ретроспективных одномоментных регистров, основанных на анализе медицинской документации, проведенных в одном, гораздо реже – в нескольких исследовательских центрах, как правило, одного региона России, что не дает возможности составить целостное представление о проблеме применения антитромботической терапии у пациентов с ФП в стране.

В то же время обобщенный анализ опубликованных отечественных работ на эту тему позволяет сделать следующие заключения:

1. В разных исследовательских центрах получены значительные различия (в несколько раз, а по некоторым показателям – более чем на порядок) в частоте назначения тех или иных классов антитромботических препаратов. Так, наиболее низкие показатели назначения антикоагулянтов – от 1 % до 4,4 % – продемонстрированы в работах Е. В. Корнеевой и др. (г. Смоленск) [13], М. М. Лукьянова и др. (г. Рязань) [14], Е. А. Дроздовой (г. Нижний Новгород) [15] и О. Ю. Кореньковой (г. Омск) [16], самые высокие значения – от 70 % до 86,1 % – получены в исследованиях В. И. Петрова и др. (г. Волгоград) [17] и А. В. Мелехова (г. Москва) [18].
2. Общей характерной чертой для большинства работ является высокий процент назначения антиагрегантов – от 37,2 % до 82,9 % [19–22], что с точки зрения современных рекомендаций нельзя признать эффективным способом профилактики инсульта при ФП. В ряде исследований установлена высокая частота отсутствия назначения какой-либо антитромботической терапии – от 33,8 % до 89,5 % [14–15].
3. Только в нескольких работах изучена эффективность варфаринотерапии по показателю TTR (Time in Therapeutic Range, или время нахождения в терапевтическом диапазоне). Так, ранее было установлено, что только у 12 % амбулаторных пациентов с ФП трех крупных городов России (Москва, Краснодар и Брянск), принимающих варфарин, уровень TTR превысил 60 % [20]. В исследовании А. В. Мелехова [18] о характере антитромботической терапии указано, что в условиях антикоагулянтного кабинета одной из больниц г. Москвы TTR > 70 % удалось достичь только у 30 % пациентов с ФП.

Таблица

Характер антитромботической терапии у больных с неклапанной ФП по данным регистров

Название регистра /автор	Год	Город	Форма ФП, особенности включения	Количество пациентов, n	Характер АТТ, %					Без АТТ, %
					Антиагреганты и/или их комбинации	Варфарин	НОАК	АК + ААГ	Другие АТП	
Российские регистры										
Корнева Е. В.	2005	Смоленск	Постоянная ФП, анализ амбулаторных карт	100	69	1				30
Гиляров М. Ю.	2010	Москва	ФП без учета риска ТЭО, анализ стационарных историй болезней	84	52	22				26
Петров В. И.	2012	Волгоград	Постоянная ФП, когорта больных с CHA2DS2-VASc ≥2, анализ стационарных историй болезней	245	26	70		2		2
РЕКВАЗА, Лукьянов М. М.	2012-2013	Рязань	ФП без учета риска ТЭО, анализ амбулаторных 3 поликлиник	530	62,2	3,5	0,5			33,8
Дроздова Е. А.	2012-2013	Нижний Новгород	Пациенты с ФП, госпитализированные с ОНМК в региональный сосудистый центр	114	Амбулаторно					89,5
					6,1	4,4	0			
					Через 6 мес. после выписки из стационара					62,4
н/д	5,4	13,2								

Сердечная Е. В.	2012- 2013	Архангельск, Северодвинск	Ретроспективный регистр амбула- торных пациентов 4 поликлиник с ФП	634	39	30,3	0			31,7
	2014- 2015			163	60	9	31			
Кореннова О. Ю.	2013	Омск	Пациенты с ФП, госпитализиро- ванные по СМП в терапевтическое отделение стаци- онара	474	82,9	4,3	0			12,8
Рычков А. Ю.	2014	Тюмень	Пациенты с ФП, госпитализирован- ные в кардиоцентр	1264	37,3	28,3	12,6			21,8
Мелехов А. В.	2009- 2015	Москва	Ретроспективный регистр амбула- торных больных с ФП	1624	17,7	9	3,4	2,3		67,6
	2016- 2017			119	6,8	34,2	52,1	3,2		3,7
Международные регистры с включением российских данных										
GLORIA AF/ Шляхто Е.В. и др.	2012- 2014	30 центров в разных городах России	Пациенты с любой формой ФП из России	404 в РФ (все- го в регистре в мире 15092)	12,1	10,1	69,8	0,2		7,8
GARFIELD-AF/ Панченко Е. П.	2016	34 центра в разных городах России	Пациенты с любой формой ФП из РФ	2128 в РФ (все- го в регистре в мире 51270)	33,6	30,2	24,7			11,5

Примечание: НОАК – не витамин К (прямые) оральные антикоагулянты; АК – антикоагулянты; ААГ – антиагреганты; АК+ААГ – комбинация антикоагулянта и антиагреганта(-ов); АТП – антитромботические препараты; АТТ – антитромботическая терапия; CHA2DS2-VASc – шкала стратификации риска инсульта и системных эмболий у больных с ФП (Congestive heart failure – хроническая сердечная недостаточность, Hypertension – гипертоническая болезнь, Age – возраст старше 75 лет, Diabetes mellitus – сахарный диабет, Stroke – инсульт/ТИА/системный эмболизм в анамнезе, Vascular disease – поражение сосудов (инфаркт миокарда в анамнезе, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты), Age – возраст 65–74 лет, Sex category – пол женский); ТЭО – тромбоемболические осложнения; СМП – скорая медицинская помощь.

Особый интерес для анализа представляют российские данные крупных международных многоцентровых проспективных эпидемиологических программ (GARFIELD-AF [23], GLORIA AF [24]), позволяющих не только оценить характер проводимой терапии в конкретный момент и в динамике, но и сравнить данные, полученные на российской популяции больных с ФП, с аналогичными показателями в других странах.

Наиболее близкими к реальной картине профилактики инсульта при ФП в России, по-видимому, можно признать результаты российской части международного регистра GARFIELD-AF [23]. В данный регистр включено 57 261 человек с впервые диагностированной ФП из 35 стран мира, включая 2 128 пациентов из России, включенных в регистр в период с 2012 по 2016 г. Дизайн исследования предполагал последовательное, на протяжении года, включение 5 когорт пациентов в период 2009–2016 гг. Следует отметить, что по большинству исходных характеристик, включая риск развития инсульта и системных эмболий, а также

кровотечений, российская популяция больных с ФП не отличалась от таковой во всем регистре.

На рисунке 2 отражены результаты анализа антитромботической терапии российской популяции больных с ФП, включенных в регистр GARFIELD-AF, и всей остальной когорты из других стран [23]. Частота назначения антикоагулянтов в России составила 54,9 % против 67 % во всем мире, антиагрегантов – 33,6 % против 20,9 % соответственно. При этом доля лиц, не получивших антитромботические препараты, оказалась приблизительно одинаковой – 11,5 % против 12,2 %.

Более детальный анализ характера антикоагулянтной терапии показал, что как в России, так и во всем мире чаще назначались антагонисты витамина К (30,2 % и 39,7 % соответственно), доля прямых пероральных антикоагулянтов оказалась ниже – 24,7 % и 27,3 % соответственно. Из последних несколько чаще назначались ингибиторы фактора Ха (ривароксабан и апиксабан), чем прямой ингибитор тромбина (дабигатран) – 13 % против 11,7 % соответственно.

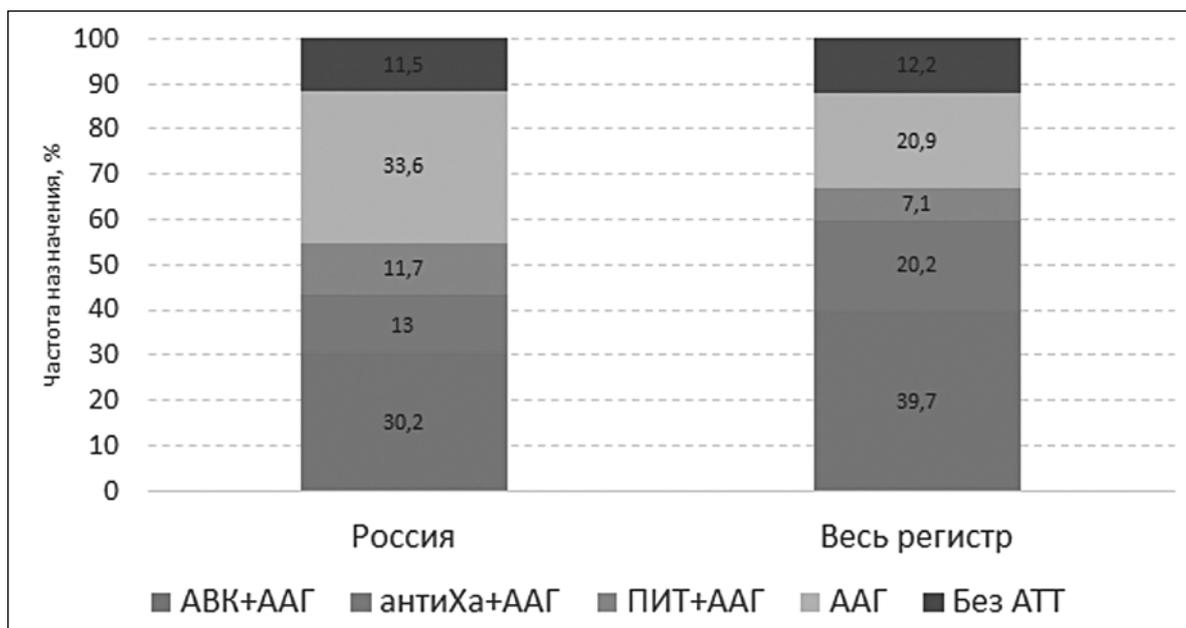


Рис. 2. Характер антитромботической терапии в России и в мире при ФП по данным международного проспективного регистра GARFIELD: АВК – антагонист витамина К, ААГ – антиагрегантная терапия, антиХа – НОАК, ингибиторы фактора Ха свертывания, ПИТ – прямые ингибиторы тромбина, ААТ – антитромботическая терапия

ВЫВОДЫ

По данным единичных отечественных регистров, частота ФП в российской популяции составляет около 1 % и увеличивается с возрастом. Однако истинная распространенность ФП до настоящего времени не ясна, поскольку остается высокой доля бессимптомных, а значит, недиагностированных случаев аритмии.

Доказано, что наличие ФП многократно увеличивает относительный риск смерти, инсульта, сердечной недостаточности и ухудшает качество жизни больных. Ключевым фактором, влияющим на прогноз при наличии ФП, является назначение антикоагулянтной терапии у лиц с высоким риском инсульта.

Большинство российских регистров, посвященных профилактике инсульта при ФП, проведены

в 2012–2014 гг. и носят характер одноцентровых ретроспективных эпидемиологических исследований. Их результаты, касающиеся частоты назначения антитромботических средств, существенно различаются. Некоторые исследования свидетельствуют о крайне низкой эффективности варфаринотерапии, TTR > 60 % достигается только у 12–30 % пациентов. Данные российской части международного регистра GARFIELD демонстрируют, что около половины пациентов с ФП получают либо антиагреганты, либо не получают никаких антитромботических средств, что свидетельствует о неудовлетворительной профилактике инсульта при ФП в России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited: a Population-based Study // Stroke. 2013. No. 44. P. 3103–3108.
2. Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients with Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation // J Am Heart Assoc. 2015. No. 4. P. 486–493.
3. Bruggenjurgен B., Rossnagel K., Roll S. et al. The Impact of Atrial Fibrillation on the Cost of Stroke: the Berlin Acute Stroke Study // Value Health. 2007. No. 10. P. 137–143.
4. Филатов А. Г., Тарашвили Э. Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. 2012. № 2. С. 5–13.
5. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome Parameters for Trials in Atrial Fibrillationexecutive Summary. Recommendations from a Consensus

REFERENCES

1. Bjorck S., Palaszewski B., Friberg L., Bergfeldt L. Atrial Fibrillation, Stroke Risk, and Warfarin Therapy Revisited: a Population-based Study // Stroke. 2013. No. 44. P. 3103–3108.
2. Haim M., Hoshen M., Reges O. et al. Prospective National Study of the Prevalence, Incidence, Management and Outcome of a Large Contemporary Cohort of Patients with Incident Non-Valvular Atrial Fibrillation // J Am Heart Assoc. 2015. No. 4. P. 486–493.
3. Bruggenjurgен B., Rossnagel K., Roll S. et al. The Impact of Atrial Fibrillation on the Cost of Stroke: the Berlin Acute Stroke Study // Value Health. 2007. No. 10. P. 137–143.
4. Filatov A. G., Tarashvili E. G. Epidemiology and Social Significance of Atrial Fibrillation // Annaly Arrhythmologii. 2012. No. 2. P. 5–13. (In Russian).
5. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome Parameters for Trials in Atrial Fibrillationexecutive Summary. Recommendations from a Consensus

- Conference Organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Eur Heart J*. 2007. No. 28. P. 2803–2817.
6. Turakhia M.P., Shafrin J., Bogнар K. et al. Estimated Prevalence of Undiagnosed Atrial Fibrillation in the United States // *PLoS ONE*. 2018. Vol 13. No. 4.
 7. Shalnova S. A., Deev A. D., Konstantinov V. V. Prevalence of Atrial fibrillation and its Association with Traditional Risk Factors and Coronary Heart Disease in Russian Population // *European Journal for Preventive Cardiology (EYPC), Abstract Book*. 2013. No. 20 (Suppl. 1). P. 60.
 8. Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В. и др. Ассоциации между фибрилляцией предсердий и смертностью от различных причин у населения Российской Федерации // *Кардиология*. 2015. Т. 55, № 12. С. 127–133.
 9. Benjamin E. J., Wolf P. A., D'Agostino R. B. et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 1998. No. 98. P. 946–952.
 10. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J. J. A Population-Based Study of the Longterm Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/ Paisley Study // *Am J Med*. 2002. No. 113. P. 359–364.
 11. Ревишвили А. Ш., Рзаев Ф. Г., Горев М. В. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: клинические рекомендации. М., 2017, 211 с.
 12. Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Суворов А. Ю. и др. Анализ анамнестических факторов и их роль в определении ближайшего (госпитального) прогноза у больных, перенесших мозговой инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Результаты регистра ЛИС-2 // *Российский кардиологический журнал*. 2015. Т. 6, № 122. С. 14–19.
 13. Корнева Е. В., Рачина С. А., Милягин В. А. Профилактика тромбоземболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией в амбулаторной практике г. Смоленска // *Клиническая фармакология и терапия*. 2005. № 4. С. 121–122.
 14. Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра кардиоваскулярных заболеваний – РЕКВАЗА) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10, № 4. С. 366–376.
 15. Дроздова Е. А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10, № 2. С. 179–183.
 16. Кореннова О. Ю. Фибрилляция предсердий в реальной клинической практике: уроки одного регионального регистра // *Трудный пациент*. 2015. Т. 13, № 4. С. 8–11.
 17. Петров В. И., Шаталова О. В., Маслаков А. С. Анализ антиромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий: фармакоэпидемиологическое исследование // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. Т. 10, № 2. С. 174–177.
 - Conference Organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Eur Heart J*. 2007. No. 28. P. 2803–2817.
 6. Turakhia M.P., Shafrin J., Bogнар K. et al. Estimated Prevalence of Undiagnosed Atrial Fibrillation in the United States // *PLoS ONE*. 2018. Vol 13. No. 4.
 7. Shalnova S. A., Deev A. D., Konstantinov V. V. Prevalence of Atrial fibrillation and its Association with Traditional Risk Factors and Coronary Heart Disease in Russian Population // *European Journal for Preventive Cardiology (EYPC), Abstract Book*. 2013. No. 20 (Suppl. 1). P. 60.
 8. Shalnova S. A., Deev A. D., Kapustina A. V. et al. Associations Between Atrial Fibrillation and Mortality from Various Causes in the Population of the Russian Federation // *Cardiologija*. 2015. Vol. 55. No. 12. P. 127–133. (In Russian).
 9. Benjamin E. J., Wolf P. A., D'Agostino R. B. et al. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 1998. No. 98. P. 946–952.
 10. Stewart S., Hart C. L., Hole D. J., McMurray J. J. A Population-Based Study of the Longterm Risks Associated with Atrial Fibrillation: 20-Year follow-up of the Renfrew/ Paisley Study // *Am J Med*. 2002. No. 113. P. 359–364.
 11. Revishvili A. Sh., Rzaev F. G., Gorev M.V. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation: Clinical recommendations. Moscow, 2017, 211 p. (In Russian).
 12. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Suvorov A. Yu. et al. Analysis of Anamnestic Factors and their Role in Determining the Closest (Hospital) Prognosis in Patients After a Stroke or Transient Ischemic Attack. LIS-2 Register Results // *Rossijskiy Cardiologicheskiy Jurnal*. 2015. Vol. 6. No. 122. P. 14–19. (In Russian).
 13. Korneva E. V., Rachina S. A., Milyagin V. A. Prevention of Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation in Outpatient Practice in Smolensk // *Rathionalnaja Farmacologija i Terapija*. 2005. No. 4. P. 121–122. (In Russian).
 14. Lukyanov M. M., Boytsov S. A., Yakushin S. S. et al. Diagnosis, Treatment, Combined Cardiovascular Pathology and Concomitant Diseases in Patients with a Diagnosis of Atrial Fibrillation in Real Outpatient Practice (According to the Register of Cardiovascular Diseases REQUASE) // *Rathionalnaja Farmacologija i Terapija*. 2014. Vol. 10. No. 4. P. 366–376. (In Russian).
 15. Drozdova E. A. Secondary Prevention of Stroke in Patients with a Non-valve Form of Atrial Fibrillation from the Point of View of a Clinician // *Rathionalnaja Farmacologija i Terapija*. 2014. Vol. 10. No. 2. P. 179–183. (In Russian).
 16. Korenova O. Yu. Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice: Lessons from one Regional Register // *Trudnyj patsient*. 2015. Vol. 13, No. 4. P. 8–11. (In Russian).
 17. Petrov V. I., Shatalova O. V., Maslakov A. S. Analysis of Antithrombotic Therapy in Patients with a Constant Form of Atrial Fibrillation (Pharmacoepidemiological Study) // *Rathionalnaja Farmacologija i Terapija*. 2014. Vol. 10. No. 2. P. 174–177. (In Russian).
 18. Melekhov A. V. The Practice of Managing Patients with Atrial Fibrillation: the Real Situation on the Example of the Moscow Register in the Period 2009–2015. // *Serditse*. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 73–80. (In Russian).

18. Мелехов А. В. Практика ведения больных с фибрилляцией предсердий: реальная ситуация на примере московского регистра в период 2009–2015 гг. // Сердце. 2017. Т. 16, № 1. С. 73–80.
19. Гиляров М. Ю., Сулимов В. А. Антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий: старые проблемы и новые решения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010. Т. 6, № 1. С. 85–89.
20. Линчак Р. М., Компаниец О. Г., Недбайкин А. М. и др. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? // Кардиология. 2015. Т. 55, № 6. С. 34–39.
21. Сердечная Е. В. Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача // Кардиология. 2015. Т. 55, № 12. С. 36–41.
22. Рычков А. Ю. Адекватность антитромботической терапии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике // Медицинский совет. 2016. № 13. С. 85–88.
23. Панченко Е. П., Аксета Г., Либис Р. А. и др. Характеристика факторов риска и назначаемой антитромботической терапии у пациентов с впервые диагностированной неклапанной фибрилляцией предсердий в Российской Федерации (по результатам международного регистра GARFIELD-AF) // Кардиология. 2017. Т. 57, № 4. С. 38–44.
24. Шляхто Е. В., Ежов А. В., Зенин С. А. и др. Клинический портрет пациента с фибрилляцией предсердий в Российской Федерации. Данные глобального регистра GLORIA AF // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 9, № 149. С. 21–27.
19. Gilyarov M. Yu., Sulimov V. A. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation: Old Problems and New Solutions // Rationálnaja Farmakologija i Terapija. 2010. Vol. 6. No. 1. P. 85–89. (In Russian).
20. Linchak R. M., Kompaniets O. G., Nedbaikin A. M. et al. What are the Realities of the Appointment and Control of Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation in Outpatient Practice? // Cardiologija. 2015. Vol. 55. No. 6. P. 34–39. (In Russian).
21. Serdechnaja E. V. Atrial Fibrillation: Prevention of Stroke in the Clinical Practice of a Physician // Cardiologija. 2015. Vol. 55. No. 12. P. 36–41. (In Russian).
22. Rychkov A. Yu. Adequacy of Antithrombotic Therapy in Patients with Non-valve Atrial Fibrillation in Real Clinical Practice // Meditsinskij Sovet. 2016. No. 13. P. 85–88. (In Russian).
23. Panchenko E. P., Akseta G., Libis R. A. et al. Characterization of Risk Factors and Prescribed Antithrombotic Therapy in Patients with Newly Diagnosed Non-valvular Atrial Fibrillation in the Russian Federation (According to the International Registry GARFIELD-AF) // Cardiologija. 2017. Vol. 57. No. 4. P. 38–44. (In Russian).
24. Shlyakhto E. V., Yezhov A. V., Zenin S. A. et al. Clinical Portrait of a Patient with Atrial Fibrillation in the Russian Federation. Global Registry Data GLORIA AF // Rossijskij Cardiologicheskiy Jurnal. 2017. Vol. 9. No. 149. P. 21–27. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Линчак Руслан Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, г. Москва; e-mail: ruslanlinchak@mail.ru.

Овчинников Юрий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры терапии неотложных состояний, Филиал Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, г. Москва, e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru.

Кузовлев Артем Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора, Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР), г. Москва; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Ruslan M. Linchak – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Professor, Outpatient Therapy Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow; e-mail: ruslanlinchak@mail.ru.

Yuriy V. Ovchinnikov – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Emergency Therapy, Branch of the Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Moscow; e-mail: ovchinnikov.munkc@mail.ru.

Artem N. Kuzovlev – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Deputy Director, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow; e-mail: artem_kuzovlev@mail.ru.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУКОВИСЦИДОЗА У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ ВНЕДРЕНИЯ ЕГО НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА НА ПРИМЕРЕ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ ЗА ПЕРИОД 2012–2018 ГГ.

М. Ю. Донников, Н. А. Сацук, В. В. Мещеряков

Цель – установить эпидемиологические особенности муковисцидоза у детей и его клинический патоморфоз в условиях ранней диагностики заболевания на основе внедрения неонатального скрининга за период с 2012 по 2018 год на примере Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. **Материал и методы.** Проведено сплошное когортное ретроспективное сравнительное исследование клинико-лабораторных и функциональных показателей регистра детей, больных муковисцидозом, которым проводился или не проводился неонатальный скрининг в ХМАО – Югре за период 2012–2018 гг. **Результаты.** Среднемноголетние показатели составили: заболеваемость – 0,18; распространенность – 3,00; смертность – 0,009 на 100 000 населения; частота рождения детей с муковисцидозом – один случай на 9 025 новорожденных. При внедрении неонатального скрининга муковисцидоза отмечались ранняя диагностика заболевания уже на первом году жизни, более благоприятное течение муковисцидоза по показателям нутритивного статуса и функционального состояния легких и, как следствие, снижение пролонгированных курсов антибактериальных препаратов, бронхолитиков и ингаляционных стероидов.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, неонатальный скрининг, клиника, диагностика, лечение.

Шифр специальности: 14.01.08 – Педиатрия.

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Муковисцидоз (МВ) – самое частое генное заболевание, характеризующееся системными поражениями с вовлечением в патологический процесс экзокринных желез [1]. Лечение МВ является затратным и предполагает пожизненное применение панкреатических ферментов, эффективных муколитиков (в

первую очередь – дорназы альфа), регулярных курсов антибактериальной терапии, жирорастворимых витаминов, гепатопротекторов, холеретиков, кинезитерапии и других средств и методов [1]. Ранняя диагностика заболевания на основе неонатального скрининга (НС) позволяет своевременно начать ба-

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN DURING NEWBORN SCREENING: THE EXAMPLE OF THE KHANTY-MANSI AUTONOMOUS OKRUG – UGRA IN 2012–2018

M. Yu. Donnikov, N. A. Satsuk, V. V. Meshcheryakov

The aim of the study is to establish the epidemiological features of cystic fibrosis (CF) in children and its clinical pathomorphism in conditions of early disease diagnosis following the newborn screening over a period of 2012–2018 in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Ugra (KhMAO). **Material and methods.** A retrospective cohort comparative analysis of CF patients within the regional register of the KhMAO in 2012–2018 is carried out. The comparative study of clinical, laboratory and functional parameters of patients with and without newborn screening is made. **Results.** The long-term average annual incidence rate is 0.18, the prevalence rate is 3.00, the mortality rate is 0.009 per 100 000 population, the birth rate of children with CF is one per 9 025 newborns. After the newborn screening, an earlier diagnosis of CF during the first year of life and a more favorable clinical course of CF in terms of nutritional status and functional state of the lungs are noted, which required less prolonged courses of antibiotics, bronchodilators and inhaled steroids.

Keywords: cystic fibrosis, children, newborn screening, clinic, diagnostics, treatment.

зисную терапию, что положительно влияет на физическое развитие пациентов, их когнитивные функции, состояние органов дыхания и других органов и систем организма [2–5]. В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО) НС МВ проводится с 01.06.2006, а с 2012 года ведется региональный регистр пациентов в формате Европейского регистра, что позволяет осуществлять мониторинг эпидемиологических и клинических особенностей заболевания и оптимизировать планирование ресурсов здравоохранения для оказания медицинской помощи этому контингенту больных [6].

Цель – установить эпидемиологические особенности муковисцидоза у детей и его клинический патоморфоз в условиях ранней диагностики заболевания на основе внедрения его неонатального скрининга за период с 2012 по 2018 год на примере ХМАО.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На первом этапе проведено сплошное когортное ретроспективное исследование эпидемиологических показателей МВ на территории ХМАО за период ведения регистра заболевания (2012–2018 гг.). Критерием включения стали все случаи установленного диагноза МВ в 2012–2018 гг., вошедшие в региональный регистр. Оценивались динамика заболеваемости, распространенности, смертности, среднемноголетние уровни этих показателей и их прирост (убыль), динамика гендерно-возрастной структуры, среднего возраста пациентов и среднего возраста постановки диагноза с 2012 по 2018 г.

На втором этапе проведено сплошное когортное ретроспективное сравнительное исследование клинико-лабораторных и функциональных параметров двух групп наблюдения – детей с МВ без НС (1-я группа) и детей с МВ с НС (2-я группа). В связи с очевидным влиянием длительности заболевания на его течение и проведением НС, группы сравнения стандартизировали по возрасту с учетом: начала проведения скрининга – с 01.06.2006; начала ведения регистра – 2012 г.; последних данных регистра – 2018 г. Минимальный возраст определен по 1-й группе больных МВ без НС, рожденных в первой половине 2006 года, возраст которых в 2012 году составил 6 лет. Максимальный возраст определен во 2-й группе больных МВ с НС, рожденных во второй половине 2006 г., возраст которых в 2018 г. составил 12 лет. Исходя из этого принципа в 1-ю группу вошли 11 пациентов 6–12 лет (даты рождения: 01.01.2000 – 31.05.2006) из регистра 2012 г.; во 2-ю группу – 16 детей того же возраста (даты рождения: 01.06.2006 – 31.12.2012) из регистра 2018 г. Анализировались клинические, лабораторные и функциональные показатели больных, полученные путем выкопировки данных из регистров 2012 и 2018 гг. и историй болезни пациентов.

В связи с несоответствием большинства числовых совокупностей принципу нормальности их распределения, в работе применялись непараметрические методы медико-биологической статистики: характеристика вариационного ряда представлялась как $Me(Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – нижний и верхний (первый и третий) квартили; статистическая значимость различий показателей, выраженных долей от целого, в группах исследовалась методом углового

преобразования Фишера; статистическая значимость различий средних величин определялась методом Манна – Уитни; связи между количественными показателями устанавливали методом ранговой корреляции Спирмена [7]. Критический уровень статистической значимости принимался при $p = 0,05$.

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет».

Представлены результаты научно-исследовательской работы, проведенной согласно государственному заданию «Генетические аспекты предиктивной, превентивной и персонифицированной медицины наследственных и возраст-ассоциированных заболеваний у человека на Севере» и НТАБЛИОКР «Оптимизация диагностики и лечения заболеваний органов дыхания у детей на основе разработки инновационных лечебно-диагностических технологий» (гос. регистрации № 01201172805, руководитель – д. м. н., профессор В. В. Мещеряков).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ регистра МВ (табл. 1) показал увеличение абсолютного числа пациентов в ХМАО с 2012 по 2018 г. на 35,7 %, главным образом за счет когорты детей до 14 лет (43,3 %), в меньшей степени – за счет больных старше 14 лет (16,7 %). При этом средний возраст больных возрос в 1,46 раза также за счет когорты детей до 14 лет (в 2,1 раза), в отличие от пациентов-подростков и взрослых (в 1,23 раза), что оказалось статистически значимым ($p < 0,05$) во всех возрастных группах.

Установленные закономерности можно связать с увеличением числа пациентов в первую очередь в когорте детей 0–14 лет, поскольку за исследуемый период с момента внедрения массового НС МВ, позволившего повысить качество ранней диагностики и уровень выявляемости заболевания, максимальный возраст больных в 2018 г. составил 12 лет. В то же время статистически значимой динамики в возрастной структуре пациентов за исследуемый период не установлено ($p > 0,05$) – дети до 14 лет стабильно составляли более 2/3 больных МВ.

Гендерная структура за 2012–2018 гг. пациентов в целом и среди детей 0–14 лет характеризовалась отсутствием статистически значимой динамики ($p > 0,05$) и незначительным преобладанием больных женского пола. В то же время в когорте пациентов-подростков и взрослых наблюдалась статистически значимая динамика гендерной структуры пациентов ($p < 0,05$): в 2012 г. в структуре больных преобладали юноши, в 2018 г. – девушки.

В таблице 2 представлены основные эпидемиологические показатели МВ в ХМАО за 7-летний период с 2012 по 2018 г. Установленная среднемноголетняя частота рождения детей с МВ (один случай на 9 025 новорожденных) соответствует таковой в Российской Федерации [5]. За исследуемый семилетний период был зарегистрирован один летальный исход от МВ в 2012 г. у пациента старше 14 лет, в когорте детей 0–14 лет с МВ смертность не зарегистрирована.

Анализ регистров МВ шести субъектов Уральского федерального округа (УрФО) (Свердловская, Челябинская, Тюменская, Курганская области, ХМАО и ЯНАО) показал наибольшую распространенность МВ в ХМАО, что, вероятно, связано с наиболее вы-

Возрастная и гендерная характеристика больных муковисцидозом в ХМАО за 2012–2018 гг.

Показатели	Годы							прирост %	p 2012– 2018
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018		
Все пациенты									
Число пациен- тов с МВ	42	42	39	49	54	57	57	35,7	–
Возраст Me(Q1–Q3)	6,3 (3,1– 15,1)	8,4 (4,1– 17,0)	7,7 (4,9– 16,8)	7,80 (4,5– 14,0)	8,00 (4,9– 15,00)	8,7 (5,4– 16,0)	9,2 (5,2– 16,0)	46,0	0,02*
М/Ж (абс)	22/20	21/21	19/20	24/25	26/28	27/30	26/31	18,2/55,0	–
М/Ж (%)	52,4/ 47,6	50,0/ 50,0	48,7/ 51,3	49,0/ 51,0	48,1/ 51,9	47,4/ 52,6	45,6/ 54,4	–	> 0,05**
0–14 лет (дети)									
Число пациен- тов с МВ	30	29	27	37	37	39	43	43,3	–
% от общего числа с МВ	71,4	69,0	69,2	75,5	68,5	68,4	75,4	–	> 0,05**
Возраст Me(Q1–Q3)	3,78 (2,16– 7,66)	4,20 (2,55– 7,88)	4,88 (3,44– 8,12)	5,50 (3,88– 8,50)	6,70 (3,55– 8,77)	7,50 (3,65– 9,11)	8,00 (3,31– 9,80)	111,6	0,01*
М/Ж (абс)	13/17	13/16	13/14	18/19	17/20	18/21	20/23	53,8/35,3	–
М/Ж (%)	43,3/ 56,7	44,8/ 55,2	48,1/ 51,9	48,6/ 51,4	45,9/ 54,1	46,1/ 53,9	46,5/ 53,5	–	> 0,05**
Пациенты старше 14 лет									
Абс	12	13	12	12	17	18	14	16,7	–
% от общего числа с МВ	28,6	31,0	30,8	24,5	31,5	31,6	24,6	–	> 0,05**
Возраст Me(Q1–Q3)	19,1 (16,5– 21,7)	20,9 (17,6– 22,7)	21,1 (18,0– 23,1)	22,1 (19,0– 24,1)	22,1 (16,9– 24,9)	23,2 (18,2– 26,5)	23,5 (19,5– 27,5)	31,4	0,02
М/Ж (абс)	9/3	8/5	6/6	6/6	9/8	9/9	6/8	-33,3/ 166,7	–
М/Ж (%)	75,0/ 25,0	61,5/ 38,5	50,0/ 50,0	50,0/ 50,0	47,1/ 52,9	50,0/ 50,0	42,9/ 57,1	–	< 0,05**

Примечание: * – метод Манна – Уитни; ** – метод углового преобразования Фишера.

соким уровнем рождаемости среди субъектов УрФО и результатом «накопления» пациентов в возрасте 0–14 лет за период ведения регистров 2012–2018 гг. Основанием являются установленные методом ранговой корреляции положительные сильные связи:

между рождаемостью в регионах УрФО и распространенностью МВ ($r = 0,80$); распространенностью МВ и удельным весом детей в структуре населения ($r = 0,70$), что оказалось статистически значимо ($p < 0,05$) в обоих случаях.

Эпидемиология муковисцидоза в ХМАО за 2012–2018 гг.

Показатели	Годы							Средне-многолетний показатель
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	
Число пациентов с МВ	42	42	39	49	54	57	57	48,6
Число вновь выявленных случаев	5	2	0	4	3	3	3	2,9
Число умерших	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,14
Численность населения (тыс. чел.)	1 573	1 591	1 605	1 619	1 636	1 651	1 662	1 620
Число новорождённых (тыс. чел.)	27,8	27,8	27,7	26,9	25,6	23,3	23,2	26,0
Распространенность на 100 000 населения	2,67	2,64	2,43	3,03	3,30	3,45	3,43	3,00
Заболеваемость на 100 000	0,32	0,13	0,00	0,25	0,18	0,18	0,18	0,18
Частота (1 случай МВ на количество новорожденных)	5 560	13 900	0, 00	6 725	8 533	7 767	7 733	9025
Смертность на 100 000 населения	0,064	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,009

Анализ данных регистра показал увеличение удельного веса пациентов с НС с 38,1 % в 2012 г. до 61,4 % в 2018 (p < 0,05). По данным 2018 г., средний возраст постановки диагноза пациентам без НС был статистически значимо большим, чем у больных с НС (табл. 3).

При этом средний возраст больных в когорте пациентов в 2018 г. без НС также закономерно был большим, чем с НС. При внедрении НС МВ диагноз заболевания в абсолютном большинстве случаев установлен на 1-м году жизни.

Таблица 3

Сравнительная возрастная оценка пациентов с муковисцидозом из регистра 2018 г.

Показатели	Пациенты без скрининга (1-я группа) (n = 22)	Пациенты со скринингом (2-я группа) (n = 35)	p
Возраст постановки диагноза Me(Q1–Q3)	5,90 (0,79–7,56)	0,28 (0,14–1,25)	0,001*
Средний возраст пациентов с МВ, Me(Q1–Q3)	17 (13–26)	6 (3–8)	0,01*
Диагноз установлен до 1 года, абс/%	6/27,3	25/71,4	< 0,01**
Диагноз установлен от 1 г до 3 лет, абс/%	3/13,6	6/17,2	< 0,01**
Диагноз установлен от 3 до 7 лет, абс/%	5/22,7	2/5,70	< 0,01**
Диагноз установлен от 7 до 14 лет, абс/%	6/27,3	2/5,70	< 0,01**
Диагноз установлен в возрасте старше 14 лет, абс/%	2/9,10	0/0,00	< 0,01**

Примечание: * – метод Манна –Уитни; ** – метод углового преобразования Фишера.

Сравнительный анализ клинических и лабораторных особенностей течения заболевания в группах больных представлен в таблице 4. Отсутствие статистически значимых различий пациентов (p > 0,05) по возрасту, гендерной структуре, результатам генной диагностики, уровню хлоридов пота свидетельствова-

ло о сопоставимости групп по основным параметрам, которые напрямую или опосредованно могут влиять на особенности течения заболевания. Известно, что на тяжесть и клинические особенности течения МВ влияет тип мутации. Наиболее тяжелое течение заболевания определяет наличие мутации F508del в гомо-

зиготном положении или в компаунде с другими мутациями [1]. Как видно из таблицы 4, в сравниваемых группах отсутствовали статистически значимые различия по частоте указанной мутации как в гомо-, так и гетерозиготном положении ($p > 0,05$). Известно также,

что дебют МВ с мекониевого илеуса определяет более тяжелое течение болезни [1]. Среди выделенных для сравнительного анализа пациентов мекониевый илеус был в анамнезе у одного пациента с НС, что не является статистически значимым ($p > 0,05$).

Таблица 4

Сравнительная оценка клинических, лабораторных и функциональных показателей в группах детей с муковисцидозом

Показатели	Пациенты без скрининга (1-я группа) n = 11	Пациенты со скринингом (2-я группа) n = 16	p
Возраст в годах Me(Q1–Q3)	8,50 (6,11–10,2)	8,32 (7,00–9,11)	0,063**
Пол: М абс/% Ж абс/%	5/45,5 6/54,5	7/43,8 9/56,2	> 0,05*
Возраст постановки диагноза в годах Me(Q1–Q3)	4,50 (1,38–6,53)	0,63 (0,15–1,82)	0,038**
Генетический диагноз: Установлены обе мутации, абс/% Мутация F508del, абс/% F508del в гомозиготном положении, абс/% F508del в компаунде, абс/% Сочетание других мутаций, абс/%	11/100,0 10/90,9 1/9,10 9/81,8 1/9,10	16/100,0 13/81,3 1/6,30 12/75,0 3/18,7	> 0,05* > 0,05* > 0,05* > 0,05* > 0,05*
Хлориды пота ммоль/л Me(Q1–Q3)	101,5 (98,9–113,4)	102,0 (77,5–108,5)	0,82**
Мекониевый илеус, абс/%	0/00,0	1/6,25	> 0,05*
ИМТ кг/м ² , Me(Q1–Q3)	15,3 (14,9–15,6)	19,4 (17,7–19,9)	0,025**
ОФВ1 в % от среднестатистической нормы, Me(Q1–Q3)	93,0 (86,5–95,0)	100,0 (95,0–111,3)	0,011**
Интермиттирующая колонизация <i>Ps. Aeruginosa</i> , абс/%	5/45,5	2/12,5	< 0,05*
Хр. колонизация <i>St. aureus</i> , абс/%	8/72,7	11/68,8	> 0,05*
Нейтральный жир более чем на + +	3/27,3	5/31,3	> 0,05*

Примечание: ** – метод Манна – Уитни; * – метод углового преобразования Фишера.

На более тяжелое течение заболевания в 1-й группе указывают низкие показатели объема форсированного выдоха за первую его секунду (ОФВ1) по данным спирометрии и индекса массы тела (ИМТ) ($< 0,05$). Установленные закономерности свидетельствуют о более тяжелом поражении легких с нарушением бронхиальной проходимости и худшем нутритивном статусе пациентов без НС с более поздней по возрасту больных постановкой диагноза МВ. Как видно из таблицы 4, в 1-й группе диагноз устанавливался статистически значимо позже, чем во 2-й группе ($p < 0,05$).

Результаты бактериологического мониторинга мокроты пациентов свидетельствовали о более неблагоприятной ситуации в 1-й группе: большая встречаемость интермиттирующей колонизации *P. aeruginosa* ($p < 0,05$) характеризовала и более тяжелое течение хронического бронхолегочного процесса при поздней диагностике МВ. В то же время по частоте встречаемости хронической колонизации *S. aureus* различий не установлено. Следует отметить, что колонизация *P. aeruginosa* более значима, чем *S. aureus* в прогрессировании и глубине поражении органов дыхания у детей [1].

Поражение поджелудочной железы, в отличие от других органов (в частности – легких), происходит уже внутриутробно (абсолютная панкреатическая недостаточность в условиях ее кистофиброза). Адекватная заместительная ферментотерапия с использованием панкреатина в виде минимикросфер с кислотозащитной оболочкой в желатиновой капсуле способствует купированию стеатореи независимо от сроков постановки диагноза, при этом доза препарата подбирается индивидуально под контролем копрограммы [1]. Поэтому различия по частоте стеатореи ($p > 0,05$) в сравниваемых группах не установлены.

Следует полагать, что для оценки влияния мальабсорбции объективным является анализ нутритивного статуса пациента (ИМТ), в то время как стеаторея имеет преходящий характер: назначение адекватной дозы панкреатических ферментов способствует ее исчезновению, недостаточная доза (в том числе по субъективным причинам у некомплаентных пациентов) – ее появлению.

Статистически значимых различий (табл. 5) по частоте госпитализаций в сравниваемых группах не установлено ($p > 0,05$), в то время как суммарное чис-

ло дней госпитализации пациентов в 1-й группе оказалось значимо большим, чем во 2-й группе ($p < 0,05$). Возможно, это связано с тем, что в большинстве случаев плановая госпитализация пациентов с МВ осу-

ществляется один раз в квартал, при этом в 1-й группе установлено более длительное пребывание пациентов в стационаре в связи с тяжелым течением заболевания из-за его поздней диагностики.

Таблица 5

Сравнительная оценка лечебных подходов в группах детей с муковисцидозом в 2012 г.

Показатели	Пациенты без скрининга (1-я группа) n = 11	Пациенты со скринингом (2-я группа) n = 16	P
Число госпитализаций в год Суммарное число к/дней	4 (4–5) 70 (56–70)	4 (3–4) 53 (47–56)	0,081** 0,004**
Дорназа альфа постоянно	11/100,0	16/100,0	–
Панкреатические ферменты (минимикросферы) постоянно, абс/%	11/100,0	16/100,0	–
Доза панкреатина (минимикросферы) в сутки ед. по липазе на 1 кг массы, Me(Q1–Q3)	3 750 (2 100–4 400)	3 500 (2 000–4 800)	0,54**
Антибиотики В/В Антибиотики В/В более 3 мес. в году, абс/%	10/90,9 9/81,8	12/75,0 4/25,0	> 0,05* < 0,01*
Антибиотики ингаляционные Антибиотики ингаляционные более 3 мес. в год, абс/%	7/63,6 5/45,5	8/50,0 4/25,0	> 0,05* > 0,05*
Антибактериальные препараты таблетированные Антибактериальные препараты таблетированные более 3 мес. в год, абс/%	10/90,9 9/81,8	4/25,0 2/12,5	< 0,01* < 0,01*
В том числе: Азитромицин Азитромицин более 3 мес. в год, абс/%	2/18,2 2/18,2	1/6,25 1/6,25	> 0,05* > 0,05*
Бронхолитики Бронхолитики более 3 мес. в год, абс/%	10/90,9 5/45,5	7/43,8 0/0,00	< 0,01* < 0,01*
Ингаляционные стероиды Ингаляционные стероиды более 3 мес. в год, абс/%	5/45,5	0/0,00	< 0,05*
Системные стероиды, абс/%	0/0,00	0/0,00	–
Урсодезоксихолевая к-та более 3 мес. в год, абс/%	11/100,0	16/100,0	–
Жирорастворимые витамины более 3 мес. в год, абс/%	11/100,0	16/100,0	–
Кинезитерапия, абс/%	11/100,0	16/100,0	–

Примечание: ** – метод Манна – Уитни; * – метод углового преобразования Фишера.

Все пациенты обеих групп пожизненно получали панкреатические ферменты, средняя доза которых не имела статистически значимых различий ($p > 0,05$). С целью улучшения реологических свойств бронхиального секрета и мукоцилиарного клиренса все больные ежедневно пожизненно ингалировали один раз в день дорназу альфа в дозе 2,5 мг с использованием компрессорного ингалятора; применяли кинезитерапию, которой они и их родители были обучены специалистами регионального центра МВ; получали регулярные курсы жирорастворимых витаминов и препараты урсодезоксихолевой кислоты. Отсутствие различий по частоте использования этих видов терапии свидетельствует о сопоставимости подходов к базисной терапии МВ в сравниваемых группах.

В то же время в 1-й группе курсы внутривенной антибиотикотерапии были более продолжительными в их совокупности в течение года наблюдения, чаще и более длительно назначались таблетированные антибактериальные препараты с учетом бактериологической чувствительности к антибиотику (в основном – ципрофлоксацин при колонизации *P. aeruginosa*), что оказалось статистически значимым ($p < 0,05$).

Детям без НС (1-я группа) чаще и более длительными курсами назначались ингаляционные бронхолитики и ингаляционные глюкокортикостероиды ($p < 0,05$), что свидетельствует о тяжелом поражении бронхолегочного аппарата с выраженной бронхиальной обструкцией при более поздней диагностике МВ. Макролиды использовались с одинаковой частотой

в обеих группах ($p > 0,05$). Факты применения системных глюкокортикостероидов в группах наблюдения установлены не были.

Выявленные методом ранговой корреляции (табл. 6) статистически значимые связи ($p < 0,05$) между возрастом постановки диагноза МВ и ИМТ ($r = -0,80$), показателем ОФВ1 ($r = -0,64$), суммарным числом дней госпитализации в текущем году ($r = 0,81$) доказывают

негативное влияние поздней диагностики заболевания в виде более тяжелого его течения, требующего длительных по времени госпитализаций. Установленная средней силы и статистически значимая связь ($r = 0,64$, $p < 0,05$) между ИМТ и ОФВ1 доказывает патогенетическую связь между нутритивным статусом и функциональным состоянием бронхолегочной системы в организме больного ребенка.

Таблица 6

Корреляционные связи показателей у детей с муковисцидозом без неонатального скрининга (1-я группа) по данным регистра 2012 г.

Показатели	Возраст постановки диагноза	ИМТ	ОФВ1	Число госпитализаций в текущем году	Суммарное число к/д в текущем году
Возраст постановки диагноза	–	$r = -0,80$ $p = 0,004$	$r = -0,64$ $p = 0,04$	$r = 0,50$ $p = 0,114$	$r = 0,81$ $p = 0,003$
ИМТ	–	–	$r = 0,64$ $p = 0,04$	$r = 0,44$ $p = 0,178$	$r = 0,064$ $p = 0,839$
ОФВ1	–	–	–	$r = 0,002$ $p = 0,989$	$r = -0,207$ $p = 0,521$
Число госпитализаций в текущем году	–	–	–	–	$r = 0,62$ $p = 0,003$
Суммарное число к/д в текущем году	–	–	–	–	–

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Ханты–Мансийском автономном округе – Югре, в сравнении с другими субъектами УрФО, установлен наиболее высокий уровень распространенности муковисцидоза, в первую очередь, среди детей 0–14 лет, что, вероятно, связано с высоким уровнем рождаемости на этой территории и результатом «накопления» пациентов этого возраста за период ведения регистра за 2012–2018 гг. Установленные региональные эпидемиологические показатели МВ могут быть использованы для планирования ресурсов в системе здравоохранения ХМАО при оказании медицинской помощи больным с муковисцидозом.

Проведение массового неонатального скрининга обеспечило лучшую выявляемость, раннюю диагно-

стику и начало базисной терапии муковисцидоза, что способствовало, согласно клиническому патоморфозу, менее выраженному прогрессированию болезни по показателям нутритивного статуса и функционального состояния легких.

Ранняя базисная терапия муковисцидоза после установления диагноза на основе неонатального скрининга сокращает потребность в пролонгированных курсах внутривенных, пероральных антибактериальных препаратов и средств для купирования бронхообструктивного синдрома (ингаляционные бронхолитики и глюкокортикостероиды).

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный консенсус «Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия». Координаторы: Е. И. Кондратьева, Н. Ю. Каширская, Н. И. Капанов // М.: Рос. о-во мед. генетиков, 2016 г. 205 с.
2. Tridello G., Castellani C., Meneghelli I., Tamanini A., Assael B. M. Early Diagnosis from Newborn Screening Maximises Survival in Severe Cystic Fibrosis // ERJ Open Res. 2018 Apr 20. No. 4 (2). DOI 10.1183/23120541.00109–2017.
3. Sims E. J., McCormick J., Mehta G. et al. Neonatal Screening for Cystic Fibrosis is Beneficial Even in the

REFERENCES

1. Natsionalny konsensus "Mukovistsidoz: opredelenie, diagnosticheskie kriterii, terapiya". Koordinatory: E. I. Kondrateva, N. Yu. Kashirskaya, N. I. Kapranov. Moscow: Rossiiskoe obshchestvo meditsinskikh genetikov, 2016, 205 p. (In Russian).
2. Tridello G., Castellani C., Meneghelli I., Tamanini A., Assael B. M. Early Diagnosis from Newborn Screening Maximises Survival in Severe Cystic Fibrosis // ERJ Open Res. 2018 Apr 20. No. 4 (2). DOI 10.1183/23120541.00109–2017.
3. Sims E. J., McCormick J., Mehta G. et al. Neonatal Screening for Cystic Fibrosis is Beneficial Even in the

- Context of Modern Treatment // J. Pediatr. 2005. No. 147. 3 Suppl. P. 42–46.
4. Castellani C., Massie J., Sontag M., Southern K. W. Newborn Screening for Cystic Fibrosis // Lancet. 2016. No. 4 (8). P. 653–661.
 5. Кусова З. А., Петрова Н. В., Васильева Т. А., Каширская Н. Ю., Зинченко Р. А., Капранов Н. И. Результаты массового скрининга новорожденных на муковисцидоз в Москве // Вопр. соврем. педиатрии. 2010. № 9 (6). С. 26–30.
 6. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. 312 с.
 7. Жанатаева Д. Ж., Мещеряков В. В. Принципы мониторинга генетической патологии и врождённых пороков развития у детей: обзор литературы // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 3. С. 38–43.
4. Castellani C., Massie J., Sontag M., Southern K. W. Newborn Screening for Cystic Fibrosis // Lancet. 2016. No. 4 (8). P. 653–661.
 5. Kusova Z. A., Petrova N. V., Vasileva T. A., Kashirskaya N. Yu., Zinchenko R. A., Kapranov N. I. Rezultaty massovogo skringinga novorozhdennykh na mukovistsidoz v Moskve // Voprosy sovremennoi pediatrii. 2010. No. 9 (6). P. 26–30. (In Russian).
 6. Rebrova O. Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow: Media Sfera; 2002. 312 p. (In Russian).
 7. Zhanataeva D. Z., Meshcheryakov V. V. Monitoring Principles of Genetic Pathology and Congenital Malformations in Children // Vestnik SurGU. Medicina. 2019. No. 3. P. 38–43. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Донников Максим Юрьевич – научный сотрудник научно-образовательного центра, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: donnikov@gmail.com.

Сацук Наталья Анатольевна – руководитель регионального центра муковисцидоза, Нижневартовская окружная детская клиническая больница; аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: zavpulmo@odbhmao.ru.

Мещеряков Виталий Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: maryvitaly@yandex.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Maksim Yu. Donnikov – Researcher, Research and Educational Center, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: donnikov@gmail.com.

Natalya A. Satsuk – Head, Regional Center for Cystic Fibrosis, Nizhnevartovsk Regional Children's Clinical Hospital; Postgraduate, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: zavpulmo@odbhmao.ru.

Vitaly V. Meshcheryakov – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: maryvitaly@yandex.ru.

РАННИЙ И ПОЗДНИЙ СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

*В. Ф. Долгушина, Ю. В. Фартунина, Т. В. Надвикова,
Е. В. Коляда, М. В. Асташкина*

Цель – определение особенностей анамнеза, течения беременности и исходов родов у женщин с задержкой роста плода в зависимости от срока его манифестации. **Материал и методы.** Тип исследования – поперечный срез. В исследование включено 143 беременных женщины: 91 – с ранней задержкой роста плода; 52 – с поздней. Проанализированы особенности анамнеза, течения беременности и исходы родов. **Результаты.** Течение беременности при ранней задержке роста плода статистически значимо чаще сопровождается наличием признаков хромосомных аномалий, маловодием, стойкими критическими гемодинамическими нарушениями в системе «мать – плацента – плод», тяжелой преэклампсией, высокой частотой перинатальной смертности.

Ключевые слова: беременность, задержка роста плода, доплерометрия, артерия пуповины, перинатальная смертность.

Шифр специальности: 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) – одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности [1–2]. При ЗРП повышается риск развития у новорожденного асфиксии, аспирации околоплодными водами, гипотермии, гипогликемии, желтухи, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний [3].

Кроме того, согласно теории «фетального программирования», или гипотезе D.J.P. Barker [4], низкая масса при рождении рассматривается как фактор риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома.

В настоящее время предлагают выделять «ранний» синдром задержки роста плода (СЗРП) с манифестацией до 32 недель гестации и «поздний» – с манифестацией после 32 недель гестации [5–6], поскольку ранний СЗРП связан с нарушением плацентации, происходящим

в течение первого и второго триместров беременности вследствие неадекватной инвазии цитотрофобласта и нарушения ремоделирования спиральных артерий. При позднем СЗРП плацентарные нарушения менее выражены, развиваются на более поздних сроках беременности, вследствие чего не происходит увеличения резистентности сосудов в системе «мать – плацента – плод» и редко наблюдается нарушение кровотока в артерии пуповины при проведении доплерометрии [7]. СЗРП с поздним началом характеризуется более благоприятными перинатальными исходами, однако имеются сложности в дифференциальной диагностике с конституционально маловесными плодами [8].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Тип исследования – поперечный срез (cross-sectional study). Исследуемая популяция – беремен-

EARLY-AND LATE-ONSET FETAL GROWTH RESTRICTION: FEATURES OF PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES

V. F. Dolgushina, Yu. V. Fartunina, T. V. Nadvikova, E. V. Kolyada, M. V. Astashkina

The aim of the study is to determine the features of anamnesis, course of pregnancy, and delivery outcomes in women with fetal growth restriction depending on the period of its manifestation. **Material and methods.** The presented cross-sectional study includes 143 pregnant women, 91 of whom had early-onset and 52 had late-onset fetal growth restriction. The features of anamnesis, course of pregnancy, and delivery outcomes are analyzed. **Results.** The course of pregnancy with early-onset fetal growth restriction is significantly more often accompanied by the presence of signs of chromosomal abnormalities during the prenatal screening, oligohydramnios, persistent and critical hemodynamic disorders in the “mother – placenta – fetus” system, severe pre-eclampsia, and high perinatal mortality rate.

Keywords: pregnancy, fetal growth restriction, intrauterine growth restriction, Doppler ultrasonography, umbilical artery, perinatal mortality.

ные женщины, родившие в клинике ФГБОУ ВО Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ) Минздрава России в 2018 году. Метод выборки – сплошной.

Критерии включения: наличие СЗРП, установленного по данным ультразвуковой фетометрии.

Критерии исключения: онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез и тяжелая соматическая патология, психические заболевания, наркомания.

В исследование включено 177 женщин. В зависимости от срока манифестации СЗРП беременные были разделены на две группы: I группа – 91 пациентка с ранним СЗРП (манифестация до 32 недель гестации); II группа – 52 пациентки с поздним СЗРП (манифестация после 32 недель гестации).

Степень тяжести СЗРП определялась на основании результатов ультразвуковой фетометрии [9]. Гемодинамические нарушения в системе «мать – плацента – плод» оценивались в маточных артериях и артерии пуповины [10]. Ультразвуковое исследование и оценка доплерометрических параметров кровотока фетоплацентарного комплекса проводились на диагностических ультразвуковых системах M5 (Mindrai, КНР), «SonoacePico» и «Sonoace 8800» (Medison, Южная Корея). Степень тяжести преэклампсии (ПЭ) оценивалась согласно федеральным клиническим рекомендациям [11]. Росто-весовые показатели новорожденных оценивались согласно центильным таблицам Фентона [12].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS 23.0. Учитывая, что значительное количество переменных отличалось от нормального распределения (критерий Колмогорова – Смирнова), для дальнейшего анализа данных использовались непараметрические методы математической статистики.

Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (процентных) ве-

личин. Для сравнения групп по бинарному признаку были построены таблицы сопряженности. Сила связи выражалась через отношение шансов. Значимость различий качественных признаков оценивалась при использовании критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера (при частоте встречаемости менее 5). Для анализа количественных признаков применяли U-критерий Манна – Уитни. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст всех обследованных женщин – от 18 до 44 лет. Медиана возраста составила 29 (26...35) лет в I группе, 29 (25...32) лет во II группе. Большинство женщин каждой группы состояли в браке (I группа – 92,3 %, (n = 84); II группа – 90,4 %, (n = 47); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)); имели высшее профессиональное образование (I группа – 53,8 % (n = 49); II группа – 61,5 %, (n = 32); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)) и являлись работниками умственного труда (I группа – 48,4 % (n = 44); II группа – 61,5 %, (n = 32); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)).

Соматическая патология встречалась в I группе у 53,8 % (n = 49) женщин, во II группе – у 57,7 % (n = 30); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)), у каждой третьей пациентки имелось сочетание нескольких заболеваний (I группа – 33,3 % (n = 30); II группа – 30,8 % (n = 16); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)).

При анализе структуры экстрагенитальной патологии статистически значимых различий показателей между группами не установлено (табл. 1), однако в I группе чаще отмечались избыточная масса тела, ожирение и хроническая артериальная гипертензия, являющиеся факторами риска развития плацентарной дисфункции. Это согласуется с результатами, полученными ранее другими исследователями [13].

Таблица 1

Структура соматической патологии у обследованных женщин, n (%)

Показатель	I группа (n = 91)	II группа (n = 52)	p
Ожирение и избыточная масса тела	24 (26,4 %)	14 (26,9 %)	$p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)
Хроническая артериальная гипертензия	20 (22 %)	11 (21,2 %)	$p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)
Хронические заболевания почек	10 (11 %)	8 (15,4 %)	$p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)
Заболевания органов пищеварения	22 (24,2 %)	11 (21,2 %)	$p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)
Заболевания щитовидной железы	6 (6,6 %)	6 (11,5 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)
Заболевания дыхательной системы	3 (3,3 %)	2 (3,8 %)	$p > 0,05$ (критерий Фишера)

Примечание: статистически значимых различий показателей между группами не установлено.

По частоте гинекологических заболеваний в анамнезе группы были сопоставимы (I группа – 44 % (n = 40), II группа – 36,5 %, (n = 19); $p > 0,05$ (критерий χ^2

Пирсона)). Преобладали хронические воспалительные заболевания органов малого таза (I группа – 29,7 % (n = 27); II группа – 17,3 %, (n = 9); $p > 0,05$ (критерий χ^2

Пирсона)), а в I группе статистически чаще выявлялась миома матки (I группа – 19,8 % (n = 18); II группа – 7,7 % (n = 4); ОШ = 2,95; 95 % ДИ = [0,9–9,3]; p = 0,044 (критерий χ^2 Пирсона)).

При раннем СЗРП течение предыдущих беременностей чаще осложнялось: преэклампсией (I группа – 14,3 % (n = 13), II группа – 7,7 % (n = 4); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)), преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (I группа – 6,6 % (n = 6); II группа – 1,9 % (n = 1); p > 0,05 (критерий Фишера)), и только в группе с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты имела антенатальная гибель плода в анамнезе (7,7 % (n = 7); p = 0,04 (критерий Фишера)). Полученные данные сопоставимы с результатами аналогичных исследований [14]. Преждевременные роды в прошлом одинаково часто встречались в обеих группах (I группа – 15,4 % (n = 14); II группа – 17,3 % (n = 9); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)).

При изучении паритета оказалось, что большинство пациенток были повторнородящими (I группа – 48,4 % (n = 44), II группа – 46,2 % (n = 24); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)), при раннем СЗРП чаще встречались спорадические самопроизвольные выкидыши (I группа – 19,8 % (n = 18); II группа – 9,6 % (n = 5); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)), а по частоте неразвивающихся беременностей (I группа – 9,9 % (n = 9); II группа – 9,6 % (n = 5); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)) и искусственных абортов (I группа – 26,4 % (n = 24); II группа – 23,1 % (n = 12); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)) группы значительно не отличались.

Из особенностей течения настоящей беременности установлено, что индуцированная беременность зарегистрирована в трех случаях в I группе и пяти случаях во II группе. Многоплодная беременность диагностирована в I группе в двух случаях, во II группе – в трех случаях.

При раннем СЗРП в ходе проведения пренатальной диагностики статистически чаще выявлялись биохимические и/или ультразвуковые признаки риска хромосомных аномалий, такие как укорочение длинных трубчатых костей, гипоплазия костей носа, вентрикуломегалия (I группа – 16,5 % (n = 15); II группа – 3,8 % (n = 2); ОШ = 4,9; 95 % ДИ = [1,1–22,5]; p = 0,03 (критерий Фишера)). После консультации генетика инвазивная пренатальная диагностика была показана в I груп-

пе в семи случаях из пятнадцати, проведена только трем беременным (данных о хромосомной патологии нет), четыре пациентки от исследования отказались. Во II группе инвазивная пренатальная диагностика была показана одной женщине (от исследования отказалась). Некоторые исследователи связывают ложноположительные уровни биохимических маркеров хромосомных аномалий с метаболическими изменениями в организме матери (нарушение углеводного или липидного обмена) [15], а укорочение костей носа и длинных трубчатых костей, возможно, является конституциональной особенностью.

Из осложнений беременности были выявлены: угроза прерывания (I группа – 36,3 % (n = 33); II группа – 28,8 % (n = 15); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)), анемия (I группа – 20,9 % (n = 19); II группа – 28,8 % (n = 15); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)), цервиковагинальная инфекция (I группа – 60,4 % (n = 55); II группа – 51,9 % (n = 27); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)); внутриматочная инфекция (I группа – 25,3 % (n = 23); II группа – 28,8 % (n = 15); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)), гестационный сахарный диабет (I группа – 19,8 % (n = 18); II группа – 23,1 % (n = 12); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)).

Обращает на себя внимание высокая частота ПЭ в каждой из групп (I группа – 38,5 % (n = 35); II группа – 50 % (n = 26); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)), что несколько противоречит имеющимся данным литературы. Считается, что патологическая основа раннего начала ЗРП связана с нарушением инвазии цитотрофобласта и ремоделирования спиральных артерий, поэтому ее называют аномалией ворсинчатых сосудов, вызывающей массивные изменения структуры плаценты [16]. Данные нарушения, влияющие на плацентарные сосуды, наблюдаются и при преэклампсии, поэтому раннюю ЗРП чаще ассоциируют с ПЭ [2, 13, 14, 17]. Необходимо отметить, что, по нашим данным, только при ранней ЗРП тяжелая ПЭ манифестировала во втором триместре (I группа – 8,8 % (n = 8); II группа – 0; p = 0,024 (критерий Фишера)). При поздней ЗРП ПЭ преимущественно была умеренной степени тяжести (I группа – 19,8 % (n = 18); II группа – 36,5 % (n = 19); p = 0,028 (критерий χ^2 Пирсона)) с дебютом в третьем триместре (I группа – 13,6 % (n = 11); II группа – 30,8 % (n = 16); p = 0,007 (критерий χ^2 Пирсона)) (табл. 2).

Таблица 2

Частота и степень тяжести преэклампсии у обследованных женщин, n (%)

Группа	1 группа (n = 91/81)			2 группа (n = 52)		
	Всего	2 триместр	3 триместр	Всего	2 триместр	3 триместр
Триместр/ Тяжесть ПЭ						
Умеренная ПЭ	18 (19,8 %) p = 0,028	7 (7,7 %) p > 0,05	11 (13,6 %) p = 0,007	19 (36,5 %)	3 (5,8 %)	16 (30,8 %)
Тяжелая ПЭ	17 (18,7 %) p > 0,05	8 (8,8 %) p = 0,028	9 (11,1 %) p > 0,05	7 (13,5 %)	0	7 (13,5 %)

Примечание: статистически значимые различия получены между I и II группами исследования при p < 0,05.

Высокий процент маловодия отмечался в обеих группах (I группа – 49,5 % (n = 45); II группа – 38,5 % (n = 20); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)), однако при раннем СЗРП значимо чаще данное осложнение на-

блюдалось во 2 триместре (I группа – 26,4 % (n = 24); II группа – 7,7 % (n = 4); ОШ = 4,3; 95 % ДИ = [1,4–13,2]; p = 0,007 (критерий χ^2 Пирсона)), что не противоречит данным других исследований [5].

Гемодинамические нарушения в системе «мать – плацента – плод» статистически чаще диагностировались у беременных с ранним СЗРП (I группа – 76,9 %, (n = 70); II группа – 51,9 %, (n = 27); ОШ = 3,1; 95 % ДИ = [1,5–6,4]; p = 0,003 (критерий χ^2 Пирсона)), причем обращает на себя внимание, что нарушения кровотока значимо чаще обнаруживались уже во втором триместре (I группа – 61,5 %, (n = 56); II группа – 36,5 %, (n = 19); ОШ = 2,8; 95 % ДИ = [1,4–5,6]; p = 0,004 (критерий χ^2 Пирсона)) и имели стойкий характер (I группа – 42,9 %, (n = 39); II группа – 23,1 %, (n = 12); ОШ = 2,5; 95 % ДИ = [1,2–5,4]; p = 0,018 (критерий χ^2 Пирсона)). Нарушение только маточного кровотока (НМК) (I группа – 31,9 %, (n = 29); II группа – 25 %, (n = 13); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)) или только плодового кровотока (НПК) (I группа – 6,6 %, (n = 6); II группа – 3,8 %, (n = 2); p > 0,05 (критерий Фишера)) встречалось в одинаковом проценте случаев в каждой группе. По частоте сочетанного нарушения маточного и плодового кровотока беременные также значимо не отличались (I группа – 6,6 %, (n = 6); II группа – 15,4 %, (n = 8); p > 0,05

(критерий χ^2 Пирсона)). Однако данные патологические изменения манифестировали во втором триместре только при раннем СЗРП (I группа – 14,3 %, (n = 13); II группа – 0; p = 0,007 (критерий Фишера)), а при позднем СЗРП наблюдались преимущественно в третьем триместре (I группа – 5,5 %, (n = 5); II группа – 15,4 %, (n = 8); p = 0,048 (критерий χ^2 Пирсона)).

Критическое нарушение кровотока у плода (нулевой или ретроградный кровоток в артерии пуповины) статистически значимо чаще фиксировалось при раннем СЗРП (I группа – 31,9 %, (n = 29); II группа – 7,7 %, (n = 4); ОШ = 5,6; 95 % ДИ = [1,8–17,1]; p = 0,001 (критерий χ^2 Пирсона)), при этом в восьми (8,8 %) случаях – во втором триместре и в двадцати одном (25,9 %) случае – в третьем триместре до 32 недель гестации (табл. 3). Необходимо отметить, что суммарно нарушение пуповинного кровотока достоверно чаще регистрировалось при ранней ЗРП (I группа – 45,1 %, (n = 41); II группа – 26,9 %, (n = 14); ОШ = 2,2; 95 % ДИ = [1,1–4,7]; p = 0,033 (критерий χ^2 Пирсона)).

Таблица 3

Частота и структура нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока у обследованных беременных, n (%)

Группа Триместр/ Вид нарушения кровотока	I группа (n = 91/81)			II группа (n = 52)		
	Всего	2 триместр	3 триместр	Всего	2 триместр	3 триместр
Нарушение кровотока	70 (76,9 %) p = 0,003	56 (61,5 %) p = 0,004	45 (55,6 %) p > 0,05	27 (51,9 %)	19 (36,5 %)	26 (50 %)
НМК	29 (31,9 %) p > 0,05	31 (34,1 %) p > 0,05	16 (19,6 %) p > 0,05	13 (25 %)	19 (36,5 %)	12 (23,1 %)
НПК	6 (6,6 %) p > 0,05	4 (4,4 %) p > 0,05	3 (3,3 %) p > 0,05	2 (3,8 %)	0	2 (3,8 %)
НМК+НПК	6 (6,6 %) p > 0,05	13 (14,3 %) p = 0,005	5 (5,5 %) p = 0,048	8 (15,4 %)	0	8 (15,4 %)
Нулевой кровотоки	29 (31,9 %) p = 0,001	8 (8,8 %) p = 0,028	21 (25,9 %) p = 0,009	4 (7,7 %)	0	4 (7,7 %)

Примечание: НМК – нарушение маточного кровотока; НПК – нарушение пуповинного кровотока. Статистически значимые различия получены между I и II группами исследования при p < 0,05.

Полученные данные схожи с результатами проведенных ранее исследований [4, 5]. Раннее начало ЗРП связано с уменьшением площади ворсин сосудов, как правило, более чем на 30 %, которое происходит во втором триместре и приводит к повышению резистентности в артерии пуповины. Позднее начало ЗРП происходит в третьем триместре и в большей степени связано с нарушением созревания ворсинок, чем с уменьшением площади поверхности. В результате кровотоки в артерии пуповины необязательно страдает, так как ворсинки не влияют на резистентность, но затрудняется газообмен и обмен питательных веществ [18].

Аномальная резистентность маточных артерий, связанная с дефектной миграцией трофобласта, также наблюдается и при ПЭ, что еще раз подтверждает общность патогенеза раннего СЗРП и ПЭ [18]. Однако обзор 74 исследований по ПЭ и 61 исследования по

ЗРП показал, что нарушение кровотока в маточных артериях, выявленное при доплерометрии, является лучшим предиктором ПЭ, чем ЗРП [19–20]. Исследованиями установлена гораздо меньшая частота маточно-плацентарных поражений при позднем начале ЗРП, и в большинстве случаев они были незначительными [18]. Повышенная же резистентность в артерии пуповины имеет решающее значение в диагностике раннего начала ЗРП, особенно в связи с трудностью интерпретации результатов КТГ у плодов в возрасте до 28 недель беременности.

СЗРП 1 и 2 степени одинаково часто диагностировался в обеих группах (I группа – 53,8 %, (n = 49); II группа – 55,8 %, (n = 29); p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона) и I группа – 34,1 %, (n = 31); II группа – 38,5 % (n = 20) соответственно; p > 0,05 (критерий χ^2 Пирсона)). СЗРП 3 степени превалировал при ранней манифестации

(I группа – 12,1 %, (n = 11); II группа – 5,7 %, (n = 3); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)).

По частоте преждевременных родов группы значимо не отличались (I группа – 56 %, (n = 51); II группа – 48,1 %, (n = 25); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)). Однако очень ранние преждевременные роды зарегистрированы только при раннем СЗРП (I группа – 11 %, (n = 10); II группа – 0; $p = 0,014$ (критерий Фишера)). Во всех группах отмечен высокий процент оперативного родоразрешения (I группа – 70,3 %, (n = 64); II группа – 69,2 %, (n = 36); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)), преимущественно в экстренном порядке (I группа – 61,5 %, (n = 56); II группа – 55,8 %, (n = 29); $p > 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона)). Основным показанием к кесареву сечению при раннем СЗРП стало критическое состояние плода (I группа – 31,9 %, (n = 29); II группа – 7,7 %, (n = 4); $p = 0,001$ (критерий χ^2 Пирсона)), при позднем СЗРП – субкомпенсированная плацентарная недостаточность в сочетании с другой акушерской патологией (I группа – 6,6 %, (n = 6); II группа – 21,2 %, (n = 11); $p = 0,007$ (критерий χ^2 Пирсона)).

Гипотрофия диагностирована у 70,3 % (n = 64) новорожденных I группы и 59,6 % (n = 31) – II группы. Только при раннем СЗРП зафиксирована перинатальная смертность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При сравнении анамнестических данных, осложнений беременности и перинатальных исходов у женщин в зависимости от срока манифестации СЗРП выявлены следующие особенности:

1. У беременных с ранним синдромом задержки роста плода статистически значимо чаще выявлялись признаки риска хромосомных аномалий при проведении пренатального скрининга, маловодие во втором триместре, гемодинамические на-

рушения в системе «мать – плацента – плод», которые диагностировались со второго триместра беременности, отличались стойким характером и статически значимой частотой нарушения пуповинного кровотока с преобладанием нулевого или ретроградного.

2. Течение беременности при формировании ранней задержки роста плода часто осложнялось тяжелой преэклампсией, при этом тяжелая преэклампсия манифестировала во втором триместре (8,8 %; $p = 0,028$); при поздней задержке роста плода преэклампсия преимущественно была умеренной степени тяжести (19,8 % и 36,5 %; $p = 0,028$) с дебютом в третьем триместре гестации (13,6 % и 30,8 %; $p = 0,007$).
3. Беременность при задержке роста плода чаще заканчивалась преждевременными родами; при этом получено, что частота досрочного родоразрешения была высокой как в группе с ранним, так и поздним формированием СЗРП (56 % и 48,1 %). Однако очень ранние преждевременные роды зарегистрированы только при раннем СЗРП (11 %, $p = 0,013$).
4. Перинатальная смертность была зарегистрирована только в группе женщин с ранним СЗРП, и ее показатель был равен 86 ‰, при этом антенатальная гибель плода составила 21,5 ‰, ранняя неонатальная смертность – 64,5 ‰. Причиной мертворождения послужила антенатальная гипоксия вследствие восходящего и гематогенного инфицирования последа и хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности. В структуре причин ранней неонатальной смертности преобладала болезнь гиалиновых мембран в связи с глубокой недоношенностью, в одном случае была выявлена органическая амонотопатия, классическая форма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Nardoza L. M., Caetano A. C., Zamarian A. C., Mazzola J. B., Silva C. P., Marçal V. M., Lobo T. F., Peixoto A. B., Araujo Júnior E. Fetal Growth Restriction: Current Knowledge // Arch Gynecol Obstet. 2017. Vol. 295, No. 5. P. 1061–1077.
2. Белоцерковцева Л. Д., Каспарова А. Э., Коваленко Л. В., Мордовина И. И., Наумова Л. А. Хромосомная патология и ранняя преэклампсия в исходах беременности с прогрессирующей плацентарной недостаточностью // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 1. С. 26–33.
3. Kesavan K., Devaskar S. U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes // Pediatr Clin North Am. 2019. Vol. 66, No. 2. P. 403–423.
4. Fetal and Infant Origins of Adult Disease / ed. D. J. P. Barker. London : BMJ Publishing Group, 1992.
5. Savchev S., Figueras F., Sanz-Cortes M., Cruz-Lemini M., Triunfo S., Botet F., Gratacos E. Evaluation of an Optimal Gestational Age Cut-Off for the Definition of Early- and Late-Onset Fetal Growth Restriction // Fetal Diagn Ther. 2014. Vol. 36, No. 2. P. 99–105.
6. Monaghan C., Thilaganathan B. Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early

REFERENCES

1. Nardoza L. M., Caetano A. C., Zamarian A. C., Mazzola J. B., Silva C. P., Marçal V. M., Lobo T. F., Peixoto A. B., Araujo Júnior E. Fetal Growth Restriction: Current Knowledge // Arch Gynecol Obstet. 2017. Vol. 295, No. 5. P. 1061–1077.
2. Belotserkovtseva L. D., Kasparova A. E., Kovalenko L. V., Mordovina I. I., Naumova L. A. Chromosome Abnormality and Early Preeclampsia in Pregnancy Outcomes with Worsening Placental Insufficiency // Vestnik SurGU. Medicina. 2019. No. 1. P. 26–33. (In Russian).
3. Kesavan K., Devaskar S. U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes // Pediatr Clin North Am. 2019. Vol. 66, No. 2. P. 403–423.
4. Fetal and Infant Origins of Adult Disease / ed. D. J. P. Barker. London : BMJ Publishing Group, 1992.
5. Savchev S., Figueras F., Sanz-Cortes M., Cruz-Lemini M., Triunfo S., Botet F., Gratacos E. Evaluation of an Optimal Gestational Age Cut-Off for the Definition of Early- and Late-Onset Fetal Growth Restriction // Fetal Diagn Ther. 2014. Vol. 36, No. 2. P. 99–105.
6. Monaghan C., Thilaganathan B. Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early

- and Late FGR Impact on Clinical Management? // *J Fetal Med*. 2016. Vol. 3, No. 3. P. 101–107.
7. Oros D., Figueras F., Cruz-Martinez R., Meler E., Munmany M., Gratacos E. Longitudinal Changes in Uterine, Umbilical and Fetal Cerebral Doppler Indices in Late-onset Small-for-Gestational age Fetuses // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011. Vol. 37, No. 2. P. 191–195.
 8. Ульянина Е. В., Акопян Г. В., Ахмадеев Н. Р. Комплексный подход в диагностике синдрома задержки развития плода // *Практическая медицина*. 2018. Т. 16, № 6. С. 52–55.
 9. *Акушерство : нац. рук. / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, В. Н. Серова, В. Е. Радзинского ; 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с.*
 10. Допплерометрическое исследование во время беременности : клинич. протокол. 2015. URL: <http://www.kb51.ru/pdf/p7.pdf> (дата обращения: 16.07.2019).
 11. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия (Протокол лечения) : клинич. рек. 2016. URL: <https://www.primorsky.ru/authorities/executive-agencies/departments/health/klinicheskie-protokoly-po-akusherstvu-i-ginekologii/> (дата обращения: 16.07.2019).
 12. 2013 GROWTH CHART. URL: <http://www.ucalgary.ca/fenton/2013chart> (дата обращения: 16.07.2019).
 13. Lees C., Marlow N., Arabin B., Bilardo C. M., Brezinka C., Derks J. B., Duvekot J., Frusca T. et al. Perinatal Morbidity and Mortality in Early-onset Fetal Growth Restriction: Cohort Outcomes of the Trial of Randomized Umbilical and Fetal Flow in Europe (TRUFFLE) // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013. Vol. 42. P. 400–408.
 14. Monier I., Ancel P. Y., Ego A., Guellec I., Jarreau P. H., Kaminski M., Goffinet F., Zeitlin J. Gestational Age at Diagnosis of Early-onset Fetal Growth Restriction and Impact on Management and Survival: a Population-based Cohort Study // *BJOG*. 2017. Vol. 124, No. 12. P. 1899–1906.
 15. Antsaklis P., Fasoulakis Z., Theodora M., Diakosavvas M., Kontomanolis E. N. Association of Low Maternal Pregnancy-associated Plasma Protein A with Adverse Perinatal Outcome // *Cureus*. 2019. Vol. 11, No. 6. P. 49–61.
 16. Mifsud W., Sebire N. J. Placental Pathology in Early-onset and Late-onset Fetal Growth Restriction // *Fetal Diagn Ther*. 2014. Vol. 36, No. 2. P. 117–128.
 17. Dall'Asta A., Brunelli V., Prefumo F., Frusca T. and Lees C. Early Onset Fetal Growth Restriction // *Maternal Health, Neonatology, and Perinatology*. 2017. Vol. 3, No. 2.
 18. Nawathe A., Lees C. Early Onset Fetal Growth Restriction // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017. Vol. 38. P. 24–37.
 19. Karagiannis G., Akolekar R., Sarquis R., et al. Prediction of Small-For-Gestation Neonates from Biophysical and Biochemical Markers at 11–13 weeks // *Fetal Diagn Ther*. 2011. Vol. 29, No. 2. P. 148–154.
 20. Poon L. C. Y., Syngelaki A., Akolekar R., et al. Combined Screening for Preeclampsia and Small for Gestational Age at 11–13 Weeks // *Fetal Diagn Ther*. 2013. Vol. 33, No. 1. P. 16–27.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгушина Валентина Федоровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ; e-mail: dolgushinavf@yandex.ru.

Фартунина Юлия Вадимовна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ; e-mail: _fluffy13@mail.ru.

Надвикова Татьяна Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ; e-mail: tanuanad@mail.ru.

Коляда Елена Валерьевна – соискатель кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ; главный врач медицинского центра «Лотос»; e-mail: elekolyada@yandex.ru.

Асташкина Марина Владимировна – ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ.

ABOUT THE AUTHORS

Valentina F. Dolgushina – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk; e-mail: dolgushinavf@yandex.ru.

Yuliya V. Fartunina – Postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk; e-mail: _fluffy13@mail.ru.

Tatyana V. Nadvikova – PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk; e-mail: tanuanad@mail.ru.

Elena V. Kolyada – PhD Candidate, Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk; Chief Medical Officer, Medical Center “Lotos”, Chelyabinsk; e-mail: elekolyada@yandex.ru.

Marina V. Astashkina – Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South-Urals State Medical University, Chelyabinsk.

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПНЕВМОНИИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Р. Р. Айшауова, В. В. Мещеряков, С. Т. Абдрахманова, Л. Н. Скучалина

Цель – установить прогностическую значимость факторов риска и разработать балльную оценку вероятности развития пневмонии у детей с детским церебральным параличом. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное сплошное сравнительное исследование – анализ клиничко-anamnestических показателей и параметров морфофункционального состояния диафрагмы у 56 детей в возрасте от 0 до 14 лет с детским церебральным параличом в сочетании с пневмонией, а также с детским церебральным параличом без пневмонии в анамнезе (23 ребёнка того же возраста). Для поиска предикторов пневмонии при детском церебральном параличе определяли операционные характеристики диагностического теста: чувствительность, специфичность, прогностическую значимость положительного и отрицательного результатов, диагностическую эффективность. Использовали последовательную диагностическую процедуру. **Результаты.** Установлены общесоматические, специфичные для детского церебрального паралича, а также внешнесредовые и социальные предикторы развития пневмонии при этом неврологическом заболевании. Разработана таблица балльной оценки прогноза развития пневмонии у ребенка с детским церебральным параличом, использование которой на отдельной группе детей с этой патологией (n = 82) доказало ее высокую чувствительность и специфичность.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, пневмония, прогнозирование, дети.

Шифр специальности: 14.01.08 – Педиатрия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) относится к инвалидизирующим заболеваниям детского возраста, тяжесть которого оценивается по выраженности морфофункциональных осложнений со стороны опорно-двигательного аппарата, часто сопровождаемых разнообразной психоневрологической симптоматикой и заметными нарушениями психосоциального развития личности, отклонениями в нутритивном статусе и физическом развитии, изменениями со стороны кардиореспираторной системы [1–2]. Одной из

наиболее частых причин госпитализации детей с ДЦП и летального исхода является острая респираторная патология, ведущее место в структуре которой занимает пневмония [3–6]. Исследованию факторов риска развития пневмонии у детей с ДЦП посвящены немногочисленные публикации, в которых обсуждается предикторная значимость таких специфичных для ДЦП факторов, как гастроэзофагальный рефлюкс (ГЭР), нарушение глотания, аспирация, дисфункция дыхательной мускулатуры, деформации грудной клетки

RISK FACTORS AND PREDICTION OF PNEUMONIA IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

R. R. Aishauova, V. V. Meshcheryakov, S. T. Abdrakhmanova, L. N. Skuchalina

The aim of the study is to establish the predictive value of risk factors and develop a score for the likelihood of pneumonia development in children with cerebral palsy. **Material and methods.** A prospective cohort comparative analysis of the clinical and medical history and parameters of the morphological and functional state of the diaphragm is made. The study includes 56 children (0-14 years) with cerebral palsy (CP) in combination with pneumonia and 23 children of the same age group with CP without a history of pneumonia. To search for predictors of pneumonia in CP, the operational characteristics of the diagnostic test are determined: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, diagnostic efficiency. A sequential diagnostic procedure is used. **Results.** Somatic, specific for CP, as well as environmental and social predictors of pneumonia in this neurological disease, are established. A table for scoring the likelihood of pneumonia development in a child with CP is developed, the use of which proves its high sensitivity and specificity in a separate group of children with CP (n = 82).

Keywords: cerebral palsy, pneumonia, prediction, children.

и позвоночника, нутритивная недостаточность [7–10]. В то же время не исследована прогностическая значимость многих внешнесредовых и социальных факторов риска. Отсутствуют исследования значимости факторов риска в сравнении, «диагностического веса» каждого фактора и совокупного влияния при наличии нескольких из них.

Цель – установить прогностическую значимость факторов риска и разработать балльную оценку вероятности развития пневмонии у детей с детским церебральным параличом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное когортное проспективное сравнительное исследование клинико-anamnestических показателей и параметров морфофункционального состояния диафрагмы у 56 детей в возрасте от 0 до 14 лет с детским церебральным параличом в сочетании с пневмонией, а также с детским церебральным параличом без пневмонии в анамнезе. Основную группу составили 56 детей с ДЦП и внебольничной пневмонией в возрасте 0–14 лет обоих полов, госпитализированных в городскую детскую клиническую больницу № 2 г. Нур-Султана в 2013–2017 гг. Диагноз «пневмония» был установлен в соответствии с Рабочей классификацией бронхолегочных заболеваний у детей [11] и Клиническими рекомендациями [12]. Группу сравнения составили 23 ребенка того же возраста, находящихся на диспансерном учете с ДЦП, в анамнезе у которых отсутствовала пневмония.

Для проведения исследования было получено одобрение комитета по этике БУ ВО «Сургутский государственный университет» и получено добровольное информированное письменное согласие родителей или опекунов детей.

Критерием включения в исследование были дети с ДЦП, у которых выявлена внебольничная пневмония, и дети с ДЦП, состоящие на диспансерном учете, с отсутствием пневмонии в возрасте 0–14 лет. Критерием исключения были дети с ДЦП с другими соматическими и наследственными патологиями.

Сравнению подвергались клинико-anamnestические показатели и параметры морфофункционального состояния диафрагмы по методике Е. Г. Сурковой и др. [13] с проведением дискриминантного анализа наличия или отсутствия ее дисфункции. Для поиска предикторов развития пневмонии у детей с ДЦП определяли: чувствительность (Se); специфичность (Sp); прогностическую значимость положительного (PVP) и отрицательного (PVN) результатов; диагностическую эффективность (ДЭ) общесоматических, специфичных для ДЦП, а также внешнесредовых и социальных факторов [14]. Для прогнозирования пневмонии у детей с ДЦП с учетом возможного влияния комплекса факторов использовали метод последовательной диагностической процедуры, предполагающий балльную оценку совокупности признаков [15]. Для этого все рассмотренные признаки сгруппированы в виде обобщающих для исключения взаимосвязанных показателей как основного условия ложной гипердиагностики заболевания. Ошибкой первого рода (ложная гипердиагностика пневмонии) принята величина $\alpha = 0,1$ (10 %), ошибкой второго рода (ложная диагностика отсутствия пневмонии) принята величина $\beta = 0,1$ (10 %). Таким образом, порог А (необходимая минимальная сумма баллов

для прогнозирования пневмонии у ребенка с ДЦП с вероятностью 90 %) составил $10 \lg \frac{1-\alpha}{1-\beta} = 10 \lg \frac{1-0,1}{1-0,1} = +9,5$. Порог В (необходимая сумма баллов для отрицания развития пневмонии у ребенка с ДЦП с вероятностью 90 %) составил $10 \lg \frac{\alpha}{1-\beta} = 10 \lg \frac{0,1}{1-0,1} = -9,5$. Для отбора наиболее значимых признаков определена информативность каждого из них. Информативность признака (ИП – $J(x_j)$) определялась как сумма информативности каждого диапазона (i) признака (j) (ИДП): $\sum J(x_j^i)$. Информативность (J) диапазона (i) признака (j) определялась по формуле Кульбака:

$$J(x_j^i) = DK(x_j^i) * \frac{1}{2} \left| P\left(\frac{x_j^i}{A}\right) - P\left(\frac{x_j^i}{B}\right) \right|,$$

где DK – диагностический коэффициент диапазона i признака j, определяемый по формуле:

$$DK = 10 \lg \frac{P\left(\frac{x_j^i}{A}\right)}{P\left(\frac{x_j^i}{B}\right)};$$

$P\left(\frac{x_j^i}{A}\right)$ – частота диапазона i признака j в группе детей с пневмонией (A);

$P\left(\frac{x_j^i}{B}\right)$ – частота диапазона i признака j в группе детей без пневмонии (B).

Из общего числа признаков для включения в диагностическую таблицу отобраны только те, информативность которых составила более 0,50 (ИП > 0,5). При составлении прогностической таблицы диагностические коэффициенты, включая пороговые, округлены до целых значений. В прогностическую таблицу не включены малоинформативные признаки (ИП < 0,50). Результатом стало составление таблицы с балльной оценкой прогноза развития пневмонии у ребенка с ДЦП.

Диагностическая эффективность разработанной таблицы оценивалась по показателям Se, Sp, PVP и PVN на отдельной когорте детей с ДЦП. Оценка проводилась методом сплошной выборки (одномоментное сплошное когортное исследование), куда были включены 82 ребенка с ДЦП.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как следует из таблицы 1, из числа определяющих общесоматический статус признаков в одинаковой степени высокочувствительных и высокоспецифичных предикторов развития пневмонии при ДЦП не выявлено. Высокочувствительным оказалось неблагоприятное течение беременности (преэклампсия, анемия беременной, гестационный диабет, инфекционные заболевания). Однако невысокую специфичность этого показателя можно объяснить влиянием данного фактора на формирование ДЦП, а не пневмонии, поэтому он с одинаковой частотой встречается в обеих группах с ДЦП. Такие факторы, как ранний возраст, недоношенность, патология органов дыхания в неонатальном периоде, внутриутробная инфекция, бронхолегочная дисплазия (БЛД), ввиду относительно нечастой встречаемости (низкая чувствительность) оказались высокоспецифичными предикторами пневмонии при ДЦП. Последний факт указывает на связь данных предикторов с недостаточностью общего, местного иммунитета и местных неиммунных факторов защиты, определяющих склонность к инфекционному поражению в первую очередь органов дыхания.

Из числа признаков, определяющих клинические особенности ДЦП, наибольшую прогностическую значимость имели те из них, которые способствуют микроаспирациям, а значит, развитию аспирационной пневмонии (ГЭР, псевдобульбарный синдром). Высокоспецифичным и высокочувствительным оказался признак дисфункции диафрагмы, определяющий нарушение механики дыхания и склонность к гиповентиляции [16]. Абсолютно специфичным признаком ($Sp = 100,0\%$) стала неподвижность пациента – все пациенты-колясочники и «постельные» больные с ДЦП имели в анамнезе пневмонию. Высокоспецифичными

с точки зрения развития пневмонии оказались белково-энергетическая недостаточность, что напрямую связано с вторичным иммунодефицитом, и трудно купируемый медикаментозно судорожный синдром.

К высокоспецифичным внешнесредовым и социальным факторам относятся пассивное курение, неполноценный уход за больным ребёнком дома, отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и низкий материальный уровень семьи, а также отсутствие регулярных курсов восстановительного лечения в специализированных реабилитационных центрах.

Таблица 1

Операционные характеристики возможных факторов риска развития пневмонии у ребенка с детским церебральным параличом

№	Признак	Se	Sp	PVP	PVN	ДЭ
Общий соматический статус						
1	Пол	-	-	-	-	-
1.1.	М	58,9	56,5	71,7	69,7	57,7
1.2.	Ж	41,1	43,5	69,7	71,7	42,3
2	Возраст	-	-	-	-	-
2.1.	до 3 лет	51,8	82,6	87,9	58,7	67,2
2.2.	3–6 лет	32,1	43,5	58,1	20,8	37,8
2.3.	старше 6 лет	16,1	73,9	60,0	26,6	45,0
3	Недоношенность	33,9	82,6	82,6	33,9	58,3
4	Неблагоприятное течение беременности (преэклампсия, анемия беременной, гестационный диабет, инфекционные заболевания)	82,1	52,2	80,1	54,5	69,7
5	Неблагоприятное течение родов (асфиксия, слабость родовой деятельности, родовая травма)	48,2	43,5	67,5	25,6	45,9
6	Патология органов дыхания в неонатальном периоде (мекониальная аспирация, врожденная пневмония, дистресс)	32,1	87,0	85,7	34,5	59,6
7	Внутриутробная инфекция	37,5	91,3	91,3	37,5	64,4
8	БЛД	16,1	95,7	90,0	31,9	55,9
9	Наличие фоновой патологии со стороны др. органов и систем	62,5	52,2	76,1	36,4	57,5
Клинические особенности проявлений и осложнений ДЦП						
10	ГЭР	62,5	87,0	87,5	36,4	66,9
11	Псевдобульбарный синдром	69,6	87,0	92,9	54,1	78,3
12	ГЭР и/или псевдобульбарный синдром (склонность к микроаспирациям)	66,1	82,6	90,2	50,0	74,4
13	Неподвижность пациента	12,5	100,0	100,0	31,9	56,3
14	Деформация грудной клетки и позвоночника	69,6	60,9	81,3	45,2	65,3
15	Белково-энергетическая недостаточность	30,4	95,7	94,4	30,1	63,1
16	Наличие дисфункции диафрагмы	66,1	87,0	92,5	51,3	76,6
17	Неполностью контролируемый медикаментозно судорожный синдром	26,8	91,3	88,2	33,9	59,1

Внешнесредовые и социальные факторы						
18	Пассивное курение	58,9	82,6	89,2	45,2	70,8
19	Неполноценный уход за ребенком дома	39,3	95,7	95,7	32,4	67,5
20	Отсутствие отдельной комнаты у ребенка с ДЦП и/или скученность, и/или малая жилая площадь (тесный респираторный контакт)	64,7	78,3	81,5	34,6	71,5
21	Низкий материальный уровень семьи	28,6	91,3	88,9	34,4	60,0
22	Наличие в семье больных с хронической бронхолегочной патологией	17,9	78,3	71,4	28,1	48,1
23	Отсутствие регулярных курсов реабилитации в специализированных центрах	53,6	87,0	90,9	43,5	70,3
24	Ребенок не привит против пневмококковой инфекции	55,4	82,6	86,2	38,0	69,0

Примечание: чувствительность – Se; специфичность – Sp; прогностическая значимость положительного результата – PVP; прогностическая значимость отрицательного результата – PVN; диагностическая эффективность – ДЭ.

Учитывая наличие у одного и того же ребенка с ДЦП нескольких факторов риска, в дальнейшем использован байесовский подход и методом последовательной диагностической процедуры после исследования информативности каждого фактора риска составлена таблица балльной оценки прогноза раз-

вития пневмонии (табл. 2). В таблицу включены только информативные признаки (ИП > 0,5). При этом ДК и пороговые уровни округлены до целых значений. Преимуществом такого подхода является учет «диагностического веса» всех информативных факторов в их совокупности.

Таблица 2

Балльная оценка прогнозирования пневмонии у ребенка с детским церебральным параличом

Признак	Баллы
Возраст: - до 3 лет - старше 3 лет	+5,0 -2,0
Неблагоприятное течение беременности (преэклампсия, анемия беременной, гестационный диабет, инфекционные заболевания): - да - нет	+2,0 -5,0
Внутриутробная инфекция: - да - нет	+6,0 -2,0
Бронхолегочная дисплазия: - есть - нет	+7,0 -1,0
ГЭР: - есть - нет	+5,0 -1,0
Псевдобульбарный синдром: - есть - нет	+7,0 -5,0
Деформация грудной клетки и позвоночника: - есть - нет	+3,0 -3,0
Неполностью контролируемый медикаментозно судорожный синдром - да - нет	+5,0 -1,0
Белково-энергетическая недостаточность: - есть - нет	+8,0 -1,0

Дисфункция диафрагмы: - есть - нет	+7,0 -4,0
Прививка против пневмококковой инфекции - сделана - не сделана	-1,0 +3,0
Ребёнок регулярно проходит реабилитацию в специализированных центрах: - да - нет	-3,0 +6,0
Пассивное курение: - есть - нет	+5,0 -3,0
Неполноценный уход за ребенком дома: - да - нет	+10,0 -2,0
Низкий материальный уровень семьи: - да - нет	+5,0 -1,0

При пользовании составленной таблицы для прогнозирования пневмонии у ребенка с ДЦП необходимо найти алгебраическую сумму значений показателей по всем признакам. При сумме баллов +10 и более с вероятностью 90 % и более можно прогнозировать развитие пневмонии, при сумме -10 и менее отвергать

этот прогноз с такой же вероятностью. При сумме баллов в диапазоне от -10 до +10 прогноз в отношении формирования пневмонии остается неопределенным, что требует дальнейшего наблюдения и использования разработанной таблицы в динамике (табл. 3).

Таблица 3

Операционные характеристики прогностической ценности балльной оценки вероятности развития пневмонии у детей с детским церебральным параличом

Результаты балльной оценки прогноза	Дети с ДЦП		Прогностичность результатов
	Пневмония есть n = 61	Пневмонии нет n = 21	
Да	55	4	$PVP = 55 : (55 + 4) \times 100 \% = 93,2 \%$
Нет	6	17	$PVN = 17 : (17 + 6) \times 100 \% = 73,9 \%$
Операционные характеристики	$Se = 55 : (55 + 6) \times 100 \% = 90,1 \%$	$Sp = 17 : (17 + 4) \times 100 \% = 81,0 \%$	

Диагностическая эффективность разработанной таблицы оценивалась по показателям Se, Sp, PVP и PVN на отдельной когорте детей с ДЦП. Оценка проводилась методом сплошной выборки (одномоментное сплошное когортное исследование), куда были включены 82 ребенка с ДЦП. Использование таблицы 2 показало высокую прогностическую значимость разработанной балльной оценки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Склонность к развитию пневмонии у детей с ДЦП определяется комплексом общесоматических, специфичных для ДЦП, а также внешнесредовых и социальных факторов риска. Высокоспецифичными общесоматическими факторами являются ранний возраст, недоношенность, патология органов дыхания в периоде новорожденности, внутриутробная инфекция и бронхолегочная дисплазия.

Высокочувствительными и высокоспецифичными из числа характеризующих особенности самого ДЦП являются те факторы риска, которые определяют

склонность к микроаспирациям и развитию аспирационной пневмонии (гастроэзофагальный рефлюкс и псевдобульбарный синдром), а также дисфункция диафрагмы как основной дыхательной мышцы. Высокоспецифичными, но недостаточно чувствительными являются белково-энергетическая недостаточность и трудно купируемый медикаментозно судорожный синдром. Абсолютным предиктором развития пневмонии является неподвижность пациента вследствие основного заболевания.

К внешнесредовым и социальным высокоспецифичным предикторам пневмонии у детей с ДЦП относятся пассивное курение, неполноценный уход за ребенком, низкий материальный уровень семьи, отсутствие вакцинации против пневмококковой инфекции и отсутствие регулярных курсов реабилитации пациентов. Последние факторы являются модифицируемыми, т. е. управляемыми, и должны учитываться для планирования мероприятий по профилактике пневмонии у детей с детским церебральным параличом.

Применение разработанной балльной оценки прогноза пневмонии у детей с детским церебральным параличом позволяет при использовании ее в динамике с достаточной степенью вероятности (Se 90 %

и более) судить о риске развития пневмонии и своевременно осуществлять профилактические мероприятия, главным образом за счет влияния на модифицируемые факторы (внешнесредовые и социальные).

ЛИТЕРАТУРА

1. Барашнев Ю. И. Клиническая и морфологическая характеристика церебральных поражений с гипоксически-ишемической энцефалопатией // Акушерство и гинекология. 2009. № 5. С. 39–42.
2. Перфилова О. В., Храмова Е. Б., Шайтарова А. В. Методы оценки нутритивного статуса у детей с церебральным параличом // Вестник СурГУ. Медицина. 2018. № 2. С. 8–11.
3. Veugelers R. A., Calis E. A. C., Penning C., Verhagen A., Bernsen R., Bouquet J. et al. A Population-Based Nested Case Control Study on Recurrent Pneumonias in Children with Severe Generalized Cerebral Palsy: Ethical Considerations of the Design and Representativeness of the Study Sample // BMC Pediatr. 2005. No. 5. P. 25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1201147/> (дата обращения: 23.10.2019).
4. Thomson J., Hall M., Ambroggio L., Stone B., Srivastava R., Shah S. S. et al. Aspiration and Non-Aspiration Pneumonia in Hospitalized Children with Neurologic Impairment // Pediatrics. 2016. No. 137 (2). e20151612. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26787045> (дата обращения: 02.10.2019).
5. Young N. L., McCormick A. M., Gilbert T., Ayling-Campos A., Burke T., Fehlings D., Wedge J. Reasons for Hospital Admissions Among Youth and Young Adults with Cerebral Palsy // Arch Phys Med Rehabil. 2011. No. 92 (1). P. 46–50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187204> (дата обращения: 31.09.2019).
6. Proesmans M., Vreys M., Huenaerts E., Haest E., Coremans S., Vermeulen F. et al. Respiratory Morbidity in Children with Profound Intellectual and Multiple Disability // Pediatr Pulmonol. 2015. No. 50 (10). P. 1033–1038. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327770> (дата обращения: 11.10.2019).
7. Keskinen H., Lukkarinen H., Korhonen K., Jalanko T., Koivusalo A., Helenius I. The Lifetime Risk of Pneumonia in Patients with Neuromuscular Scoliosis at a Mean Age of 21 Years: the Role of Spinal Deformity Surgery // J Child Orthop. 2015. No. 9. P. 357–364.
8. Seddon P. C., Khan Y. Respiratory Problems in Children with Neurological Impairment // Arch Dis Child. 2003. No. 88. P. 75–78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1719284/> (дата обращения: 20.10.2019).
9. Calis E. A., Veugelers R., Sheppard J. J., Tibboel D., Evenhuis H. M., Penning C. Dysphagia in Children with Severe Generalized Cerebral Palsy and Intellectual Disability // Dev Med Child Neurol. 2008. No. 50 (8). P. 625–630. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754902> (дата обращения: 01.10.2019).
10. Weir K., McMahon S., Barry L., Ware R., Masters I. B., Chang A. B. Oropharyngeal Aspiration and Pneumonia in Children // Pediatr Pulmonol. 2007. No. 42 (11). P. 1024–1031.

REFERENCES

1. Barashnev Yu. I. Klinicheskaya i morfologicheskaya kharakteristika ceredralnykh porazhenij s gipoksicheski-ishemicheskoj encefalopatiej // Akusherstvo i ginekologiya. 2009. No. 5. P. 39–42. (In Russian).
2. Perfilova O. V., Khramova E. B., Shaitarova A. V. Assessment Methods of Nutritional Status of Children with Cerebral Palsy // Vestnik SurGU. Medicina. 2018. No. 2. P. 8–11. (In Russian).
3. Veugelers R. A., Calis E. A. C., Penning C., Verhagen A., Bernsen R., Bouquet J. et al. A Population-Based Nested Case Control Study on Recurrent Pneumonias in Children with Severe Generalized Cerebral Palsy: Ethical Considerations of the Design and Representativeness of the Study Sample // BMC Pediatr. 2005. No. 5. P. 25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1201147/> (accessed: 23.10.2019).
4. Thomson J., Hall M., Ambroggio L., Stone B., Srivastava R., Shah S. S. et al. Aspiration and Non-Aspiration Pneumonia in Hospitalized Children with Neurologic Impairment // Pediatrics. 2016. No. 137 (2). e20151612. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26787045> (accessed: 02.10.2019).
5. Young N. L., McCormick A. M., Gilbert T., Ayling-Campos A., Burke T., Fehlings D., Wedge J. Reasons for Hospital Admissions Among Youth and Young Adults with Cerebral Palsy // Arch Phys Med Rehabil. 2011. No. 92 (1). P. 46–50. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21187204> (accessed: 31.09.2019).
6. Proesmans M., Vreys M., Huenaerts E., Haest E., Coremans S., Vermeulen F. et al. Respiratory Morbidity in Children with Profound Intellectual and Multiple Disability // Pediatr. Pulmonol. 2015. No. 50 (10). P. 1033–1038. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327770> (accessed: 11.10.2019).
7. Keskinen H., Lukkarinen H., Korhonen K., Jalanko T., Koivusalo A., Helenius I. The Lifetime Risk of Pneumonia in Patients with Neuromuscular Scoliosis at a Mean Age of 21 Years: the Role of Spinal Deformity Surgery // J. Child. Orthop. 2015. No. 9. P. 357–364.
8. Seddon P. C., Khan Y. Respiratory Problems in Children with Neurological Impairment // Arch. Dis. Child. 2003. No. 88. P. 75–78. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1719284/> (accessed: 20.10.2019).
9. Calis E. A., Veugelers R., Sheppard J. J., Tibboel D., Evenhuis H. M., Penning C. Dysphagia in Children with Severe Generalized Cerebral Palsy and Intellectual Disability // Dev Med Child Neurol. 2008. No. 50 (8). P. 625–630. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18754902> (accessed: 01.10.2019).
10. Weir K., McMahon S., Barry L., Ware R., Masters I. B., Chang A. B. Oropharyngeal Aspiration and Pneumonia in Children // Pediatr Pulmonol. 2007. No. 42 (11). P. 1024–1031.

11. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Педиатрия. 2010. № 4. С. 7–15.
12. Внебольничная пневмония у детей: клинические рекомендации. М. : Оригинал-макет, 2015. 64 с.
13. Суркова Е. Г., Александров А. Л., Перлей В. Е., Гичкин А. Ю. Оценка функции диафрагмы у больных хроническими заболеваниями легких по данным ультразвуковых методов исследования // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2009. № 16 (1). С. 28–32.
14. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : Медиа Сфера, 2002. 312 с.
15. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. Л. : Медицина, 1990. 176 с.
16. Айшауова Р. Р., Абдрахманова С. Т., Мещеряков В. В. Характеристика морфофункционального состояния у детей при детском церебральном параличе // Дневник Казанской медицинской школы. 2018. № 1. С. 35–39.
11. Sovremennaya klassifikatsiya klinicheskikh form bronkholegochnykh zabolevaniy u detei // Pediatriya. 2010. No. 4. P. 7–15. (In Russian).
12. Vnebolnichnaya pnevmoniya u detei: klinicheskie rekomendatsii. Moscow : Original-maket, 2015. 64 p. (In Russian).
13. Surkova E. G., Aleksandrov A. L., Perlej V. E., Gichkin A. Yu. Ocenka funktsii diafragmy u bolnykh khronicheskimi zabolevaniyami legkikh po dannym ultrazvukovykh metodov issledovaniya // Uchyonye zapiski SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova. 2009. No. 16 (1). P. 28–32. (In Russian).
14. Rebrova O. Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. Moscow : Media Sfera, 2002. 312 p. (In Russian).
15. Gubler E. V. Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii. L. : Medicina, 1990. 176 p. (In Russian).
16. Aishauova R. R., Abdrakhmanova S. T., Meshheryakov V. V. Kharakteristika morfo-funktionalnogo sostoyaniya u detej pri detskom cerebralnom paraliche // Dnevnik Kazanskoj medicinskoj shkoly. 2018. No. 1. P. 35–39. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Айшауова Раушан Рсалиевна – ассистент кафедры детских болезней № 3, Медицинский университет Астана, г. Нур-Султан, Республика Казахстан; аспирант кафедры детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: aishauova_78@mail.ru.

Мещеряков Виталий Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: maryvitaly@yandex.ru.

Абдрахманова Сагира Токсанбаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней № 3, Медицинский университет Астана, г. Нур-Султан, Республика Казахстан; e-mail: abdrakhmanova.sag@gmail.com.

Скучалина Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней № 3, Медицинский университет Астана, г. Нур-Султан, Республика Казахстан; e-mail: girogi@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Raushan R. Aishauova – Assistant Professor, Department of Children Diseases No. 3, Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan; Postgraduate, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: aishauova_78@mail.ru.

Vitaly V. Meshcheryakov – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Children Diseases, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: maryvitaly@yandex.ru.

Sagira T. Abdrakhmanova – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Children Diseases No. 3, Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan; e-mail: abdrakhmanova.sag@gmail.com.

Lyubov N. Skuchalina – Doctor of Science (Medicine), Professor, Assistant Professor, Department of Children Diseases No. 3, Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan; e-mail: girogi@mail.ru.

КРУРОРАФИЯ С ФУНДОПЛИКАЦИЕЙ ПО НИССЕНУ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ГРЫЖ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

И. В. Совпель, А. Г. Гринцов, Р. В. Ищенко, О. В. Совпель, Ю. А. Шаповалова

Цель – анализ непосредственных и отдаленных результатов оперативного лечения больных с грыжами пищевода и отверстия диафрагмы, осложненными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ непосредственных результатов лечения 109 пациентов, страдающих грыжей пищевода и отверстия диафрагмы, осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Все пациенты оперированы в объеме лапароскопической крурорафии с фундопликацией по Ниссену. **Результаты.** Длительность пребывания в стационаре в среднем составила $7,2 \pm 1,6$ дней, частота послеоперационных осложнений – 8,3 %. Функциональная дисфагия легкой степени отмечена у 22 (20,2 %) пациентов, стойкая длительная дисфагия при приеме плотной пищи в позднем послеоперационном периоде отмечена у 8 (7,3 %) пациентов. Через 5 лет после оперативного вмешательства рецидивы отмечены у 19 (17,4 %) пациентов. Суммарный балл по шкале-опроснику GERD – HRQL через 5 лет после операции составил $5,7 \pm 3,9$.

Ключевые слова: грыжа пищевода и отверстия диафрагмы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, лапароскопическая коррекция, результаты.

Шифр специальности: 14.01.17 – Хирургия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Частота встречаемости грыжи пищевода и отверстия диафрагмы (ГПОД) среди взрослого населения составляет в среднем от 5 до 20 %, а по данным некоторых авторов, достигает 40 %. В США и странах Западной Европы частота ГПОД в популяции близка к 30–40 %. В большинстве случаев ГПОД протекает бессимптомно и не требует какого-либо лечения, однако ее клинические проявления могут существенно влиять на самочувствие пациента и ухудшать каче-

ство жизни. Наиболее часто ассоциированной патологией, развивающейся на фоне существующей ГПОД, является рефлюкс-эзофагит. Причем до 25 % пациентов нуждаются в постоянной медикаментозной поддержке препаратами, подавляющими желудочное кислотообразование, а 15 % больных требуется исключительно хирургическое лечение [1–4]. По данным Центрального НИИ гастроэнтерологии в Российской Федерации, частота выявления гастро-

CRUROPLASTY WITH NISSEN FUNDOPLICATION IN SURGICAL TREATMENT OF HIATAL HERNIA, COMPLICATED BY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

I. V. Sovpel, A. G. Grintsov, R. V. Ishenko, O. V. Sovpel, Yu. A. Shapovalova

The aim of the study is to analyze short-term and long-term results of surgical treatment of patients with hiatal hernia complicated by gastroesophageal reflux disease. **Material and methods.** A retrospective analysis of treatment results of 109 patients suffering from hiatal hernia complicated by gastroesophageal reflux disease is made. All patients underwent laparoscopic hiatal hernia repair and Nissen fundoplication. **Results.** The duration of the hospital stay on average is 7.2 ± 1.6 days. Postoperative complications rate is 8.3 %. Mild functional dysphagia is noted in 22 (20.2 %) patients. Persistent long-term dysphagia in the late postoperative period is observed in 8 (7.3 %) patients. The recurrences of hiatal hernia or gastroesophageal reflux disease are revealed in 19 (17.4 %) patients in 5 years after surgery. The GERD–HRQL questionnaire total score in 5 years after surgery is 5.7 ± 3.9 .

Keywords: hiatal hernia, gastroesophageal reflux disease, laparoscopic repair, results.

эзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) составила 14,2 %, причем важнейшим фактором риска ее развития выступает именно ГПОД, обеспечивающая формирование дистального рефлюкс-эзофагита разной степени выраженности в 90 % наблюдений [5–7]. Основным способом лечения, позволяющим восстановить анатомо-физиологические изменения в зоне гастроэзофагеального перехода и устранить гастроэзофагеальный рефлюкс, является хирургический. Помимо выполнения крурорафии и закрытия дефекта пищеводного отверстия диафрагмы обязательным компонентом является формирование антирефлюксной манжетки с целью предотвращения гастроэзофагеального рефлюкса как основного симптома, определяющего качество жизни данной категории пациентов [5, 8]. Наиболее часто выполняемой антирефлюксной процедурой является фундопликация по Ниссену, представляющая собой манжету из дна желудка на 360°. С целью уменьшения частоты послеоперационной дисфагии и вздутия живота были предложены и другие антирефлюксные процедуры, наибольшее распространение среди которых получила фундопликация по Тупе, при которой манжетка окутывает пищевод на 270°. Значительное количество исследований, посвященных данной проблеме, показали положительный эффект лапароскопических грыжепластик в комбинации с фундопликацией у 85–90 % пациентов, особенно у тех, для которых медикаментозная терапия оказалась неэффективной [9–12].

Казалось бы, активное внедрение лапароскопической техники, позволяющей минимизировать операционную травму, позволит расширить показания к оперативному вмешательству и перевести грыжепластику с фундопликацией в рутинно рекомендуемую процедуру. Однако накопленный опыт и появление достаточно большого количества неудовлетворительных результатов, достигающих, по данным литературы, в среднем 20–25 %, заставили хирургов более осторожно относиться к выставлению показаний к оперативному вмешательству. В некоторых случаях при развитии послеоперационных осложнений качество жизни пациента может быть хуже даже по сравнению с дооперационным периодом [13–15].

Все вышеперечисленное диктует необходимость продолжать исследования в данном направлении для более полного обобщения полученных результатов, поиска способов профилактики возникающих осложнений и, как следствие, улучшения качества жизни пациентов, страдающих ГПОД, осложненной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Цель – анализ непосредственных и отдаленных результатов оперативного лечения больных с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, осложненными гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании проведен анализ результатов хирургического лечения 109 пациентов за период 2009–2016 гг., оперированных по поводу грыж пищеводного отверстия диафрагмы, ассоциированных с ГЭРБ. Все пациенты оперированы в объеме лапароскопической крурорафии с фундопликацией по Ниссену (рис. 1).

Показаниями к оперативному лечению стали:

- клинически, рентгенологически и эндоскопически подтвержденные ГПОД;

- неэффективность в течение более 3 месяцев консервативной терапии гастроэзофагеального рефлюкса;
- наличие клинически значимых экстрапищеводных проявлений ГПОД и ассоциированной с ней ГЭРБ – кардиальных либо бронхолегочных;
- необходимость выполнения симультанных оперативных вмешательств по поводу хирургической патологии, вероятно, ассоциированной с ГПОД (желчекаменная болезнь, язвенная болезнь).

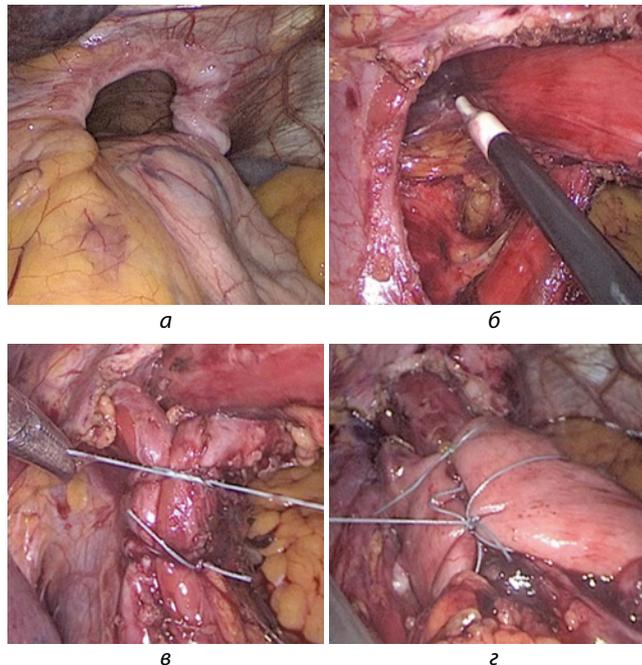


Рис. 1. Этапы оперативного вмешательства

Примечание: а – грыжа пищеводного отверстия диафрагмы; б – иссечение грыжевого мешка и мобилизация пищевода в средостении; в – ушивание дефекта пищеводного отверстия диафрагмы; г – формирование фундопликационной манжетки по Ниссену.

При определении показаний и особенно противопоказаний к оперативному вмешательству по поводу ГПОД необходимо исходить из того, что риск планируемого оперативного вмешательства не должен превышать риски, связанные с основным заболеванием.

Все случаи ГПОД были подтверждены полипозиционным рентгенконтрастным исследованием пищевода и желудка и фиброгастродуоденоскопией. В случае выявления при эзофагогастроскопии тяжелого рефлюкс-эзофагита обязательно проводилась биопсия слизистой нижней трети пищевода для исключения метаплазии или атипии слизистой оболочки. С целью подтверждения патологического желудочного рефлюкса пациентам выполнялась рН-метрия пищевода. В сомнительных случаях для подтверждения наличия ГПОД рентгенконтрастное и эндоскопическое исследование дополнялись компьютерной томографией. Обязательными обследованиями на дооперационном этапе были также общеклинические, биохимические анализы крови и мочи, УЗИ органов брюшной полости, рентгенография легких.

Пациенты в группе распределились следующим образом: мужчины – 42 (38,5 %), женщины – 67 (61,5 %); возраст – от 27 до 72 лет (средний возраст $49,4 \pm 6,2$). Тип грыжи (по классификации Василенко): скользящие (аксиальные) грыжи – у 44 (40,4 %); параэзофагеальные – у 34 (31,2 %); смешанные – у 31 (28,4 %) пациентов.

При исследовании наиболее частым симптом была изжога, которую отмечали 97 (89,9 %) пациентов. Боль в эпигастрии, усиливающаяся после еды и при наклоне туловища вперед, как основной симптом ГПОД отмечена у 68 (62,4 %) пациентов. У всех пациентов на момент обращения имелся гастроэзофагеальный рефлюкс, подтвержденный рентгенконтрастным и эндоскопическим исследованиями. Рефлюкс-эзофагит I степени выявлен у 32 (29,4 %) пациентов, II степени – у 59 (54,1 %), III степени – у 17 (15,6 %), IV степени – у 1 (0,9 %) пациента (по классификации Савари – Миллера).

Симультанные оперативные вмешательства в объеме лапароскопической холецистэктомии по поводу желчекаменной болезни были выполнены у 11 (10,1 %) пациентов. Симультанные операции по поводу грыж передней брюшной стенки выполнены у 5 (4,6 %) пациентов.

Все оперативные вмешательства выполнялись лапароскопически и включали следующие обязательные этапы: рассечение пищеводно-диафрагмальной связки с иссечением грыжевого мешка с предохранением ветвей блуждающего нерва; препарирование обеих ножек диафрагмы; трансхиатальная мобилизация пищевода для достижения длины его интраабдоминального сегмента 2–3 см; мобилизация дна желудка путем пересечения желудочно-селезеночной связки с проходящими в ней короткими желудочными артериями для создания манжетки без натяжения; выполнение в зависимости от величины пищеводного отверстия диафрагмы задней крурорафии с использованием от 2 до 4 узловых нерассасывающихся швов Ethibond (2/0), при необходимости задняя крурорафия дополнялась одним переднелатеральным швом; создание фундопликационной манжетки на калибровочном зонде не менее 18 мм. Активизация пациента начиналась через 6–8 часов в постели, питье разрешалось через 12 часов, питание перетертой пищей – через 24 часа после операции.

В послеоперационном периоде проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургических вмешательств. Контрольные осмотры проводились через 3, 6 и 12 месяцев после операции, затем ежегодно в течение 5 лет либо внепланово при возникновении жалоб. Объективные методы обследования после операции включали полипозиционное рентгенологическое исследование, эндоскопическое исследование и, при необходимости, для пациентов, имевших рецидив ГЭРБ, – суточный внутрипищеводный pH-мониторинг с расчетом индекса DeMeester. При подозрении на анатомический рецидив либо для пациентов, имевших рецидив ГЭРБ, обязательным компонентом дообследования являлась компьютерная томография. Субъективные методы включали изучение соматического статуса при помощи специализированного опросника GERD – HRQL (GERD – Health Related Quality of Life Questionnaire).

Статистический анализ проведен в программе RStudio V.1.1.383© 2009–2017 RStudio, Inc., GPL. Количественные переменные при нормальном распределении представлены в виде среднего и стандартного отклонения (тест Шапиро – Уилка), при отличии от нормального – медианой и межквартильный интервалом. Номинальные и порядковые переменные представлены в виде процентов. Непрерывные данные при нормальном распределении представлены как среднее (\pm) стандартное отклонение (SD). Данные при распределении, отличном от нормального, приводили к нормальному с использованием техники логарифмической трансформации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Летальных исходов после оперативных вмешательств не было. В 12 (11 %) случаях интраоперационно, после выполнения мобилизации пищевода в средостении, не удалось добиться длины его интраабдоминальной части более 2 см без натяжения. В 7 случаях с целью удлинения пищевода была использована двусторонняя ваготомия. Еще в 2 случаях даже после выполнения двусторонней ваготомии длина интраабдоминальной части пищевода была недостаточна, в связи с чем операция дополнена гастропластикой по Коллису. У 3 пациентов при мобилизации пищевода в средостении и невозможности перемещения гастроэзофагеального перехода без натяжения более чем на 2 см в брюшную полость была выполнена процедура удлинения пищевода по Коллису.

Интраоперационные осложнения отмечены у 11 (9,2 %) пациентов, из них у 9 (8,3 %) пациентов – острая кровопотеря, связанная у 2 пациентов с травмой селезенки при тракции желудочно-селезеночной связки инструментом ассистента; у 3 пациентов – с травмой капсулы левой доли печени при установке ретрактора; у 1 пациента – с травмой диафрагмальной вены; у 1 пациента – с кровотечением из пищеводной артерии; у 2 пациентов – с кровотечением при пересечении коротких желудочных артерий (табл. 1).

Все кровотечения были остановлены с помощью коагуляции кровоточащего сосуда, наибольший объем кровопотери (75 мл и 125 мл) был отмечен при травме селезенки и пересечении коротких желудочных артерий (75 мл и 100 мл). У 2 (1,8 %) больных во время выделения грыжевого мешка имела место травма пищевода при его мобилизации в средостении, что потребовало ушивания дефекта. При анализе результатов принято решение о нецелесообразности внесения случаев кровопотери менее 100 мл в статистику интраоперационных осложнений. Таким образом, данный показатель в группе пациентов составил 3,7 % (4/109), что соответствовало данным литературы.

У 7 (6,4 %) пациентов во время мобилизации пищевода в средостении, несколько чаще по правой полуокружности, была отмечена травма плевры с развитием интраоперационного пневмоторакса. Данная ситуация во всех случаях также не потребовала дренирования плевральной полости и в течение суток разрешалась самостоятельно путем удлинения абдоминального дренажа по Бюлау. У большинства пациентов в первые сутки после операции, как правило, имелись явления минимального серозного плеврита, не требующие выполнения плевральных пункций.

Послеоперационные осложнения отмечены у 9 (8,3 %) пациентов. Из клинически значимых послеоперационных осложнений отмечены: атония желудка – у 2 (1,8 %) пациентов, что потребовало длительного назначения прокинетики; пароксизм фибрилляции предсердий – у 2 (1,8 %) пациентов; сегментарная нижнедолевая пневмония левого легкого, купированная продолжением антибиотикотерапии, – у 1 (0,9 %) пациента; фебрильная лихорадка, причину которой при помощи дополнительных обследований установить не удалось, что потребовало продолжения антибиотикотерапии до 7 суток, – у 2 (1,8 %) пациентов; появление клиники панкреатита на 4-е сутки послеоперационного периода с назначением соответствующей терапии – у 1 (0,9 %) пациента. У 1 (0,9 %) пациентки на 2-е сутки послеоперационного периода развилась полная дисфагия, подтвержденная рентгенконтрастным исследованием, что потребовало повторного оперативного вмешательства и переформи-

Анализ причин и объем интраоперационной острой кровопотери

Причина кровотечения	n	%	Объем кровопотери, мл
Кровотечение из коротких желудочных артерий	2	1,8	75, 100
Повреждение капсулы селезенки	2	1,8	75, 125
Повреждение диафрагмальной вены	1	0,9	50
Надрыв паренхимы печени	3	2,8	25, 25, 50
Кровотечение из стенки пищевода.	1	0,9	50
Всего	9	8,3	-

рования фундопликационной манжетки (осложнение III степени по классификации Clavien – Dindo).

Длительность пребывания в стационаре в среднем составила $6,9 \pm 1,9$ дней, послеоперационных койко-дней – $4,1 \pm 2,1$.

Отдаленные результаты выполненных оперативных вмешательств оценены у 109 пациентов при помощи совокупности субъективных и объективных методов в сроки от 3 месяцев до 6,5 лет. В среднем медиана наблюдения за пациентами составила 48 месяцев (табл. 2).

Таблица 2

Результаты лапароскопической крурорафии с фундопликацией по Ниссену при лечении грыж пищеводного отверстия диафрагмы

Непосредственные результаты		
Длительность операции, мин (M ± SD)	144 ± 23,9	
Длительность пребывания в стационаре, дней (M ± SD)	6,9 ± 1,9	
Интраоперационные осложнения, n (%)	4 (3,7 %)	
Послеоперационные осложнения, n (%)	9 (8,3 %)	
Отдаленные неудовлетворительные результаты		
	Через 1 год	Через 5 лет
Рецидив ГЭРБ, n (%)	3 (2,8 %)	6 (5,5 %)
Рецидив ГПОД, n (%)	6 (5,5 %)	13 (11,9 %)
Итого, n (%)	9 (8,3 %)	19 (17,4 %)
Стойкая дисфагия, n (%)	8 (7,3 %)	

Примечание: ГПОД – грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Неудовлетворительные результаты были разделены на 2 группы: рецидивы и дисфагия. Рецидивы разделены на 2 подгруппы: анатомические – рецидив подтвержден рентгенологически либо эндоскопически в послеоперационном периоде; рецидивы ГЭРБ – клиническое подтверждение жалоб, отмечавшихся до операции, связанных с гастроэзофагеальным рефлюксом и обусловленных, вероятно, недостаточной функцией сформированной манжетки, без подтвержденных рентгенологически признаков рецидива ГПОД.

Через 1 год рецидивы отмечены у 9 (8,3 %) пациентов. Среди них у 6 (5,5 %) пациентов имел место анатомический рецидив, подтвержденный рентгенологически; у 3 (2,8 %) – рецидив ГЭРБ без подтвержденного

рентгенологически анатомического рецидива. Через 5 лет после оперативного вмешательства рецидивы отмечены у 19 (17,4 %) пациентов. Рецидивы ГЭРБ без подтвержденного рентгенологически анатомического рецидива выявлены у 6 (5,5 %), анатомический рецидив диагностирован у 13 (11,9 %) пациентов.

Дисфагию, на наш взгляд, следует подразделять на функциональную, развивающуюся в период до 2–3 месяцев, и обусловленную реакцией и адаптацией пациента к сформированной фундопликационной манжетке. Как правило, симптомы сохраняются не более 2–3 месяцев и проходят самостоятельно. Стойкая длительная дисфагия – патологическое состояние, возникающее либо сохраняющееся в сроки более 3 месяцев,

симптоматика может нарастать со временем и даже потребовать повторной операции. Функциональная дисфагия легкой степени отмечена у 22 (20,2 %); стойкая длительная дисфагия при приеме плотной пищи в позднем послеоперационном периоде – у 8 (7,3 %) пациентов. У 5 из 8 пациентов с наблюдаемой стойкой длительной дисфагией в последующем был диагностирован анатомический рецидив ГПОД.

Анализ функциональных результатов хирургического лечения пациентов, страдающих ГПОД,

представлен в табл. 3. Суммарный балл по шкале-опроснику GERD – HRQL через 5 лет после операции составил $6,1 \pm 3,4$ по сравнению с исходным дооперационным показателем $34,2 \pm 5,9$. Через 5 лет после оперативного лечения 64 (58,7 %) пациента были удовлетворены своим состоянием, нейтрально результаты оперативного вмешательства оценили 28 (25,7 %) пациентов, не удовлетворены результатами – 17 (15,6 %) пациентов.

Таблица 3

Оценка результатов хирургического лечения пациентов с грыжами пищеводного отверстия диафрагмы через 5 лет при помощи анкеты-опросника GERD – HRQL

Балл опросника	
Дооперационный показатель, $M \pm SD$	$34,2 \pm 5,9$
Послеоперационный показатель, $M \pm SD$	$6,1 \pm 3,4$
Оценка состояния	
Удовлетворены, n (%)	64 (58,7 %)
Нейтрально, n (%)	28 (25,7 %)
Не удовлетворены, n (%)	17 (15,6 %)

Малая травматичность и относительная безопасность лапароскопических вмешательств по поводу ГПОД отмечены многими хирургами. Опубликованные ранее работы также указывают на их низкую либо нулевую летальность. Так, по данным Kaplan и др. [16], данный показатель результатов лечения 10 273 пациентов при плановых оперативных вмешательствах составил 0,46 %; по данным Jassim и др. [17], аналогичный показатель результатов лечения 30 958 пациентов – 0,37 %. Безусловно, на показатель летальности влияет тщательный отбор пациентов, оперативное вмешательство должно предлагаться строго по показаниям, а риск планируемого оперативного вмешательства не должен превышать риски, связанные с основным заболеванием. Повлиять на летальность может высокая частота конверсий, так как, по имеющимся в литературе сведениям, послеоперационная летальность и частота осложнений после открытых операций выше, чем после лапароскопических [1, 9].

Достаточно частой проблемой у пациентов, длительно страдающих ГПОД и ГЭРБ, является короткий пищевод. Диссекция грыжевого мешка и мобилизация пищевода в средостении у таких пациентов протекает более тяжело и длительно ввиду выраженного рубцово-спаечного процесса вокруг пищевода, формирующегося на фоне продолжительно существующего эрозивно-язвенного процесса, обусловленного ГЭРБ, и, как следствие, вторичного параэзофагита. У части пациентов достижение достаточной длины интраабдоминальной части пищевода может быть затруднительным. Наиболее часто используемыми методами удлинения пищевода во время операции являются ваготомия и гастропластика по Коллису. По данным литературы, использование процедур по удлинению пищевода может приводить к увеличению числа послеоперационных осложнений и показателя летальности. По данным Oelschlager и др. [18], применение ваготомии с целью удлинения пищевода при последующем наблюдении не повлияло на выраженность болей в животе, взду-

тие, диарею или быструю насыщаемость после приема пищи. Ни одному пациенту не потребовалась последующая дренирующая операция по поводу обструкции выходного отдела желудка, что послужило основанием рекомендовать ваготомию как безопасную альтернативу процедуре Коллиса [9, 15, 18]. В нашем исследовании гастростаз после выполнения двусторонней ваготомии отмечен у 2 (22,2 %) из 9 пациентов, что потребовало длительного приема прокинетиков в послеоперационном периоде. Случаев несостоятельности после операции Коллиса не отмечено.

Длительность оперативного вмешательства в среднем составила $144 \pm 23,9$ мин, в случае выполнения симультанных операций – $173 \pm 28,2$ мин. Длительность проведения операции зависит от многих факторов, в том числе размеров грыжи, высоты мобилизации пищевода в средостении, способа мобилизации большой кривизны желудка. Авторы, отмечающие в своих исследованиях длительность выполнения данного хирургического вмешательства, приводят аналогичные данные: в исследовании Watson и др. [19] длительность операции составила 111 мин; по данным Oelschlager и др. [20] – 132 мин.

При анализе частоты послеоперационных осложнений 8 (88,9 %) из 9 отмеченных случаев относились к I степени по классификации Clavien – Dindo и были без особых усилий купированы консервативно, что еще раз свидетельствует в пользу относительной безопасности лапароскопического метода коррекции ГПОД. По данным литературы, частота послеоперационных осложнений колеблется в среднем от 5 до 20 % [14, 16]. Следует отметить, что проведение сравнительного анализа частоты послеоперационных осложнений несколько затруднено, поскольку некоторые авторы к данному показателю относят, к примеру, функциональную дисфагию, на наш взгляд, являющуюся не послеоперационным осложнением, а реакцией и адаптацией пациента к сформированной фундопликационной манжетке. По данным Kaplan и др. [16], ча-

стота послеоперационных осложнений при плановых операциях по результатам лечения 10 273 пациентов составила 5,2 %; по данным Там и др. [14], при анализе результатов лечения 753 пациентов – 18 %, однако в результаты включена дисфагия.

Следует принять во внимание, что в большинстве публикаций понятие рецидива точно не определено, не во всех работах используется рутинное регулярное выполнение рентгенконтрастного исследования при оценке отдаленных результатов. Поэтому в работах, когда рентгенконтрастное исследование выполнялось ежегодно на протяжении нескольких лет, а средний период наблюдения составлял более 3 лет, частота рецидивов достигала 20–50 %, превышая средний показатель как минимум в 2–3 раза [4, 9, 20, 21]. Поэтому использование рентгенологического исследования необходимо у всех прооперированных больных, так как именно рентгеноскопия позволяет наиболее точно на дооперационном этапе диагностировать вид рецидива. Для более точного подтверждения рецидива ГПОД после оперативного вмешательства рентгенконтрастное исследование целесообразно дополнять компьютерной томографией для получения более полноценной картины и, возможно, уточнения вида рецидива. Некоторые авторы относят к рецидивам только диагностированные анатомические рецидивы, не учитывая рецидивы функционального характера и стойкую длительную дисфагию.

Анализ литературных данных показал схожие результаты частоты рецидива ГПОД после лапароскопических вмешательств, которая в среднем составляет 7–13 %. В одном из последних мета-анализов, опубликованных Тами др. [14], рецидив был выявлен в 18,6 % (137/736) случаев. В рандомизированном исследовании, проведенном Watson и др. [19], частота рецидива при пластике больших ГПОД при медиане наблюдения 58 месяцев составила 20,6 % (26/126), при этом не отмечено достоверной разницы между пластикой сеткой в сравнении с простым швом [12–13]. В когорт-

ном исследовании Asti и др. частота рецидива составила 14,3 % (12/84), авторы также отметили отсутствие разницы между сеткой и швом в отдаленном периоде [22]. Некоторые авторы отмечают, что частота рецидива у пациентов с большой ГПОД может достигать 40–50 % [7–9, 13, 20].

Учитывая, что ведущим клиническим проявлением как первичной, так и рецидивной ГПОД выступают симптомы, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом и дисфагией, с целью оценки функциональных результатов после оперативного вмешательства в исследовании была использована анкета-опросник GERD – HRQL. Общим недостатком всех аналогичных анкет-опросников качества жизни является невозможность оценки атипичных симптомов заболевания. Однако предложенный Velanovich в 1996 году опросник GERD – HRQL является наиболее специфичным при оценке результатов хирургического лечения ГПОД и ГЭРБ, что подтверждено рядом публикаций [23].

ВЫВОДЫ

Лапароскопические операции высокоэффективны в лечении ГПОД, ассоциированной с ГЭРБ, благодаря малоинвазивности методики, функционально хорошо переносятся пациентами, характеризуются небольшим процентом интра- и послеоперационных осложнений и являются альтернативой постоянной медикаментозной терапии. Лапароскопическая крурорафия, дополненная фундопликацией по Ниссену, позволяет достичь положительных функциональных результатов у 85 % пациентов через 5 лет после проведенного оперативного лечения и, как следствие, должна быть операцией выбора в лечении данной категории пациентов. Однако достаточно высокий процент полученных неудовлетворительных результатов требует более глубокого анализа с целью поиска причин и возможных способов улучшения результатов хирургического лечения пациентов с ГПОД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пучков К. В., Филимонов В. Б. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы. М. : Медпрактика-М, 2003. 172 с.
2. Галимов О. В., Ханов В. О., Гаптракипов Э. Х. Новые технологии в хирургическом лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Хирургия 2007. № 2. С. 29–33.
3. Родин А. Г., Базаев А. В., Никитенко А. И. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы у больных пожилого возраста // Мед. альманах. 2014. № 3. С. 117–120.
4. Сигал Е. И., Бурмистров М. В. Результаты лапароскопических операций при грыжах пищеводного отверстия диафрагмы // Анналы хирургии. 2004. № 2. С. 62–65.
5. Зябрева И. А., Джулай Т. Е. Грыжи пищеводного отверстия диафрагмы: спорные, нерешенные и перспективные аспекты проблемы (обзор литературы) // Верхневолж. мед. журн. 2015. № 14 (4). С. 24–28.
6. Калинина Е. А., Пряхин А. Н. Технические аспекты лапароскопической пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы: обзор литературы и соб-

REFERENCES

1. Puchkov K. V., Filimonov V. B. Gryzhi pishhevodnogo otverstiya diafragmy. Moscow : Medpraktika-M, 2003. 172 p. (In Russian).
2. Galimov O. V., Xanov V. O., Gaptrakipov E. X. Novye texnologii v xirurgicheskom lechenii gastroezofagealnojreflyuksnoj bolezni // Xirurgiya 2007. No. 2. P. 29–33. (In Russian).
3. Rodin A. G., Bazaev A. V., Nikitenko A. I. Khirurgicheskoe lechenie gryzh pishhevodnogo otverstiya diafragmy u bolnykh pozhilogo vozrasta // Medicinskij almanakh. 2014. No. 3. P. 117–120. (In Russian).
4. Sigal E. I., Burmistrov M. V. Rezultaty laparoskopicheskikh operacij pri gryzhakh pishhevodnogo otverstiya diafragmy // Annaly khirurgii. 2004. No. 2. P. 62–65. (In Russian).
5. Zyabreva I. A., Dzhulaj T. E. Gryzhi pishhevodnogo otverstiya diafragmy: spornye, nereshennye i perspektivnye aspekty problemy (obzor literatury) // Verkhnevolzhskij medicinskij zhurnal. 2015. No. 14 (4). P. 24–28. (In Russian).
6. Kalinina E. A., Pryakhin A. N. Tekhnicheskie aspekty laparoskopicheskoy plastiki gryzh pishhevodnogo otverstiya diafragmy: obzor literatury i sobstvennyy

- ственный опыт // Вестн. Южно-Урал. гос. ун-та. Сер. Образование, здравоохранение, физическая культура. 2014. Т. 14, № 3. С. 54–60.
7. Грубник В. В., Малиновский А. В. Анализ отдаленных результатов лапароскопической пластики грыж пищеводного отверстия диафрагмы и фундопликации по Ниссену // Клінічна хірургія. 2012. № 10. С. 34–36.
 8. Lebenthal A., Waterford S. D., Fisichella P. M. Treatment and Controversies in Paraesophageal Hernia Repair // *Front Surg*. 2015. Vol. 2, No. 13. DOI 10.3389/fsurg.2015.00013.
 9. Kohn G. P., Price R. R., DeMeester S. R. et al. Guidelines for the Management of Hiatal Hernia // *Surgical Endoscopy*. 2013. Vol. 27, No. 12. P. 4409–4428. DOI 10.1007/s00464-013-3173-3.
 10. Rickenbacher N., Koetter T., Kochen M. M., Scherer M. et al. Fundoplication versus Medical Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Systematic Review and Meta-Analysis // *Surgical Endoscopy*. 2014. Vol. 28, No. 1. P. 143–155. DOI 10.1007/s13244-010-0011-1.
 11. Shan C.-X., Zhang W., Zheng X.-M., Jiang D.-Z. et al. Evidence-based Appraisal in Laparoscopic Nissen and Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease // *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, No. 24. P. 3063–3071. DOI 10.3748/wjg.v16.i24.3063.
 12. Zhang C., Liu D., Li F., Watson D. I., Gao X., Koetje J. H. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Laparoscopic Mesh versus Suture Repair of Hiatus Hernia: Objective and Subjective Outcomes // *Surgical Endoscopy*. 2017. Vol. 31, No. 12. P. 4913–4922. DOI 10.1007/s00464-017-5586-x.
 13. Sathasivam R., Bussa G., Viswanath Y. et al. “Mesh Hiatal Hernioplasty” versus “Suture Cruroplasty” in Laparoscopic Paraesophageal Hernia Surgery; a Systematic Review and Meta-Analysis // *Asian Journal of Surgery*. 2019. Vol. 42. P. 53–60. DOI 10.1016/j.asjsur.2018.05.001.
 14. Tam V., Winger D. G., Nason K. S. A Systematic Review and Meta-Analysis of Mesh Versus Suture Cruroplasty in Laparoscopic Large Hiatal Hernia Repair // *The American Journal of Surgery*. 2016. Vol. 211, No. 1. P. 226–238. DOI 10.1016/j.amjsurg.2015.07.007.
 15. Draaisma W. A., Gooszen H. G., Tournioij E., Broeders J. A. Controversies in Paraesophageal Hernia Repair: A Review of Literature // *Ibid*. 2005. Vol. 19. P. 1300–1308. DOI 10.1007/s00464-004-2275-3.
 16. Kaplan J. A., Schechter S., Lin M. Y., Rogers S. J., Carter J. T. Morbidity and Mortality Associated With Elective or Emergency Paraesophageal Hernia Repair // *JAMA Surg*. 2015. Vol. 150 (11). P. 1094–1096. DOI 10.1001/jamasurg.2015.1867.
 17. Jassim H., Seligman J. T., Frelich M., Goldblatt M., Kastenmeier A., Wallace J. et al. A Population-Based Analysis of Emergent Versus Elective Paraesophageal Hernia Repair Using the Nationwide Inpatient Sample // *Surg Endosc*. 2014. Vol. 28 (12). P. 3473–3478. DOI 10.1007/s00464-014-3626-3.
 18. Oelschlager B. K., Yamamoto K., Woltman T., Pellegrini C. Vagotomy During Hiatal Hernia Repair: a Benign Esophageal Lengthening Procedure // *J Gastrointest Surg*. 2008. Vol. 12 (7). P. 1155–1162. DOI 10.1007/s11605-008-0520-0.
 19. Watson D. I., Thompson S. K., Devitt P. G. et al. Laparoscopic Repair of Very Large Hiatus Hernia opyt // *Vestnik Yuzhno-Uralskogo GU. Seriya “Obrazovanie, zdravookhranenie, fizicheskaya kultura”*. 2014. Vol. 14, No. 3. P. 54–60. (In Russian).
 7. Grubnik V. V., Malinovskij A. V. Analiz otdalennykh rezultatov laparoskopicheskoy plastiki gryzh pishhevodnogo otverstiya diafragmy i fundoplitsii po Nissenu // *Klinichna khirurgiya*. 2012. No. 10. P. 34–36. (In Russian).
 8. Lebenthal A., Waterford S. D., Fisichella P. M. Treatment and Controversies in Paraesophageal Hernia Repair // *Front Surg*. 2015. Vol. 2, No. 13. DOI 10.3389/fsurg.2015.00013.
 9. Kohn G. P., Price R. R., DeMeester S. R. et al. Guidelines for the Management of Hiatal Hernia // *Surgical Endoscopy*. 2013. Vol. 27, No. 12. P. 4409–4428. DOI 10.1007/s00464-013-3173-3.
 10. Rickenbacher N., Koetter T., Kochen M. M., Scherer M. et al. Fundoplication versus Medical Management of Gastroesophageal Reflux Disease: Systematic Review and Meta-Analysis // *Surgical Endoscopy*. 2014. Vol. 28, No. 1. P. 143–155. DOI 10.1007/s13244-010-0011-1.
 11. Shan C.-X., Zhang W., Zheng X.-M., Jiang D.-Z. et al. Evidence-based Appraisal in Laparoscopic Nissen and Toupet Fundoplication for Gastroesophageal Reflux Disease // *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, No. 24. P. 3063–3071. DOI 10.3748/wjg.v16.i24.3063.
 12. Zhang C., Liu D., Li F., Watson D. I., Gao X., Koetje J. H. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Laparoscopic Mesh versus Suture Repair of Hiatus Hernia: Objective and Subjective Outcomes // *Surgical Endoscopy*. 2017. Vol. 31, No. 12. P. 4913–4922. DOI 10.1007/s00464-017-5586-x.
 13. Sathasivam R., Bussa G., Viswanath Y. et al. “Mesh Hiatal Hernioplasty” versus “Suture Cruroplasty” in Laparoscopic Paraesophageal Hernia Surgery; a Systematic Review and Meta-Analysis // *Asian Journal of Surgery*. 2019. Vol. 42. P. 53–60. DOI 10.1016/j.asjsur.2018.05.001.
 14. Tam V., Winger D. G., Nason K. S. A Systematic Review and Meta-Analysis of Mesh Versus Suture Cruroplasty in Laparoscopic Large Hiatal Hernia Repair // *The American Journal of Surgery*. 2016. Vol. 211, No. 1. P. 226–238. DOI 10.1016/j.amjsurg.2015.07.007.
 15. Draaisma W. A., Gooszen H. G., Tournioij E., Broeders J. A. Controversies in Paraesophageal Hernia Repair: A Review of Literature // *Ibid*. 2005. Vol. 19. P. 1300–1308. DOI 10.1007/s00464-004-2275-3.
 16. Kaplan J. A., Schechter S., Lin M. Y., Rogers S. J., Carter J. T. Morbidity and Mortality Associated With Elective or Emergency Paraesophageal Hernia Repair // *JAMA Surg*. 2015. Vol. 150 (11). P. 1094–1096. DOI 10.1001/jamasurg.2015.1867.
 17. Jassim H., Seligman J. T., Frelich M., Goldblatt M., Kastenmeier A., Wallace J. et al. A Population-Based Analysis of Emergent Versus Elective Paraesophageal Hernia Repair Using the Nationwide Inpatient Sample // *Surg Endosc*. 2014. Vol. 28 (12). P. 3473–3478. DOI 10.1007/s00464-014-3626-3.
 18. Oelschlager B. K., Yamamoto K., Woltman T., Pellegrini C. Vagotomy During Hiatal Hernia Repair: a Benign Esophageal Lengthening Procedure // *J Gastrointest Surg*. 2008. Vol. 12 (7). P. 1155–1162. DOI 10.1007/s11605-008-0520-0.
 19. Watson D. I., Thompson S. K., Devitt P. G. et al. Laparoscopic Repair of Very Large Hiatus Hernia

- with Sutures versus Absorbable Mesh versus Nonabsorbable Mesh: a Randomized Controlled Trial // *Ann Surg.* 2015. Vol. 261 (2). P. 282–289. DOI 10.1097/SLA.0000000000000842.
20. Oelschlager B. K., Pellegrini C. A., Hunter J. G. et al. Biologic Prosthesis to Prevent Recurrence after Laparoscopic Paraesophageal Hernia Repair: Long-Term Follow-Up from a Multicenter, Prospective, Randomized Trial // *J Am Coll Surg.* 2011. No. 213 (4). P. 461–468. DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2011.05.017.
 21. Dellaportas D., Papaconstantinou I., Nastos C. et al. Large Paraesophageal Hiatus Hernia: Is Surgery Mandatory? A Review Article // *Chirurgia.* 2018. Vol. 113. P. 765–771. DOI 10.21614/chirurgia.113.6.765.
 22. Asti E., Lovece A., Bonavina L. et al. Laparoscopic Management of Large Hiatus Hernia: Five-year Cohort Study and Comparison of Mesh-Augmented versus Standard Crura Repair // *Surgical Endoscopy.* 2016. Vol. 30 (12). P. 5404–5409. DOI 10.1007/s00464-016-4897-7.
 23. Velanovich V. Comparison of Generic (SF-36) vs. Disease-Specific (GERD-HRQL) Quality-of-life Scales for Gastroesophageal Reflux Disease // *J Gastrointest Surg.* 1998. No. 2. P. 141–145. DOI 10.1016/s1091-255x(98)80004-8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Совпель Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, ДНР; заведующий операционным отделением, Республиканский онкологический центр имени профессора Г. В. Бондаря, г. Донецк, ДНР; e-mail: sovpelman@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>.

Гринцов Александр Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии стоматологического факультета, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, ДНР; e-mail: aggrintsov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9261-0313>.

Ищенко Роман Викторович – доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии, Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва, e-mail: ishenkorv@rambler.ru.

Совпель Олег Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий онкохирургическим отделением № 6, Республиканский онкологический центр имени профессора Г. В. Бондаря, г. Донецк, ДНР; профессор кафедры онкологии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, ДНР; e-mail: sovpeloleg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>.

Шапалова Юлия Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, ДНР; e-mail: ninamed@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-5687>.

ABOUT THE AUTHORS

Igor V. Sovpel – PhD (Medicine), Assistant Professor, Oncology Department, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk People's Republic; Head, Surgical Unit, G. V. Bondar Republican Cancer Center, Donetsk, Donetsk People's Republic; e-mail: sovpelman@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8303-7340>.

Aleksandr G. Grintsov – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Department of Surgery, Dentistry Faculty, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk People's Republic; e-mail: aggrintsov@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9261-0313>.

Roman V. Ishenko – Doctor of Science (Medicine), Deputy Chief Medical Officer on Surgery, Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow; e-mail: ishenkorv@rambler.ru.

Oleg V. Sovpel – Doctor of Science (Medicine), Head, Department of Oncosurgery No. 6, G. V. Bondar Republican Cancer Center, Donetsk, Donetsk People's Republic; Professor, Oncology Department, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk People's Republic; e-mail: sovpeloleg@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0222-1627>.

Yuliya A. Shapovalova – PhD (Medicine), Assistant Professor, Oncology Department, M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk People's Republic; e-mail: ninamed@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5220-5687>.

ОЦЕНКА ИНДЕКСА МАЛИГНИЗАЦИИ RMI В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПОГРАНИЧНЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКА

Е. В. Логарева, А. Э. Каспарова, А. М. Парсаданян

Цель – оценить показатели индекса малигнизации RMI в дифференциальной диагностике доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичника. **Материал и методы.** Методом случайной выборки с использованием таблицы генератора случайных чисел из 746 историй болезни онкологического отделения Сургутской окружной клинической больницы за период 2008–2018 гг. были отобраны и проанализированы 90 историй болезни пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичника по 30 историй в каждой группе. На основании комплексного анализа проведен расчет индекса малигнизации (RMI). **Результаты.** Оценка результатов стратификации риска рака яичника при расчете прогностического индекса RMI у пациенток с пограничными и злокачественными опухолями яичника показала, что индекс имеет высокую прогностическую значимость как в период до менопаузы ($p = 0,0000034$), так и в постменопаузе ($p = 0,0000041$) и является важным методом дифференциальной диагностики неопластической патологии яичников.

Ключевые слова: пограничные опухоли яичника, рак яичника, эхографические показатели, опухолевые маркеры, расчет индекса малигнизации.

Шифр специальности: 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Рак яичников (РЯ) по-прежнему остается одной из наиболее значимых медицинских проблем в онкологии. Данная патология стабильно занимает четвертое место в структуре раковых заболеваний у онкогинекологических пациенток после рака молочной железы, шейки и тела матки. Больные с 1-й стадией заболевания имеют 5-летний уровень выживаемости в 80–90 % случаев, тогда как с 3-4-й стадиями болезни – в 10–20 % [1–3].

Общеизвестно, что позднее выявление заболевания связано с отсутствием специфических симптомов, характерных для определения пограничных опухолей яичника и начальных стадий неопластического процесса. Однако отсутствие четких дифференциальных признаков доброкачественного, пограничного и злокачественного процесса в яичниках до морфологической верификации опухоли после хирургического лечения – очень важный фактор, влияющий на про-

MALIGNANCY INDEX (RMI) CALCULATION IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF OVARIAN BORDERLINE AND MALIGNANT TUMORS

E. V. Logareva, A. E. Kasparova, A. M. Parsadanyan

The aim of the study is to evaluate the indicators of the malignancy index (RMI) in the differential diagnostics of benign, borderline and malignant ovarian tumors. **Material and methods.** The study includes 90 cases randomly selected from 746 cases using a random number generator. The cases are provided by the Oncology Unit of the Surgut Regional Clinical Hospital over the period 2008–2018. Patients with benign (30), borderline (30) and malignant (30) ovarian tumors are analyzed. Based on a comprehensive analysis, the calculation of the malignancy index (RMI) is performed. **Results.** The results evaluation of risk stratification of ovarian cancer, when calculating the prognostic RMI index in patients with borderline and malignant ovarian tumors, shows that the index has high prognostic value both in the period before menopause ($p = 0.0000034$) and in postmenopause ($p = 0.0000041$) and is an important method for the differential diagnostics of neoplastic ovarian pathology.

Keywords: borderline ovarian tumors, ovarian cancer, sonographic parameters, tumor markers, calculation of malignancy index.

гноз заболевания и исход лечения [4]. Тем не менее в настоящее время не существует единого стандарта оценки риска малигнизации при обследовании женщин с объемными образованиями в области придатков матки [5–6]. Поиск метода, который позволил бы провести надежную дифференциальную диагностику доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников на этапе предоперационного обследования, продолжается до сих пор.

В одном из зарубежных исследований в модель для прогнозирования этой патологии для повышения чувствительности и специфичности комплексной оценки риска РЯ было предложено включить менопаузальный статус, ультразвуковое сканирование и исследование онкомаркера СА125 с проведением расчета индекса риска злокачественности RMI (Risk of Malignancy Index) по результатам анализа балльных оценок. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (NICE) в Великобритании включил расчет индекса злокачественности RMI на основании его маркеров в международный клинический протокол по ведению больных с РЯ как обязательный [9]. Индекс расчета риска злокачественности с учетом его высокой чувствительности и точности (85 % и 97 %) был включен в РФ в клинические рекомендации (протокол лечения) в 2018 году [7–8].

При оценке эпидемиологических данных онкологической заболеваемости становится понятным, что проблема онкологических заболеваний в РФ, как и во всем мире, стоит очень остро. Так, в 2018 году в территориальных онкологических учреждениях нашей страны состояли на учете 3 762 218 пациентов с онкологическими заболеваниями (2,6 % населения страны), а рост числа онкологических заболеваний за 10 лет составил 30,3 % [10].

В Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО), несмотря на более молодое население, также отмечен рост как «грубого», так и «стандартизированного» показателя онкологических заболеваний (рис. 1, 2). На наш взгляд, рост показателя онкологических заболеваний в ХМАО связан в том числе с влиянием процессов срыва адаптации на здоровье молодых женщин репродуктивного возраста. Проживание в негативных климатических условиях приводит к высокому уровню хронической заболеваемости, а также изменениям характера иммунного ответа у жительниц региона. Генно-средовое влияние на организм человека строится во взаимодействии с эпигенетическими путями, и они могут изменяться в ответ на воздействие внешней среды. Накопление эпигенетических нарушений является фактором риска развития неоплазий.

В Ханты-Мансийском автономном округе на конец 2018 года зарегистрировано 1 664 089 человек, из них 844 102 женщины. Средний возраст проживающих с впервые выявленными злокачественными новообразованиями всех локализаций составил 58,6 лет (в РФ – 64,2), в том числе у женщин – 64 года. Динамика заболеваемости населения округа злокачественными новообразованиями отрицательная как по отношению к предыдущему десятилетию, так и по отношению к общероссийским показателям [10].

Не является исключением и увеличение показателей онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Несмотря на то, что в практику медицинских организаций внедрены современные методы диагностики патологии женской репродуктивной системы, остаются тревожными показатели удельного веса запущенных случаев рака молочной железы, шейки матки, тела матки и яичников (табл. 1).

Таблица 1

Удельный вес запущенных случаев онкологических заболеваний (4 стадия) женской репродуктивной системы в целом в ХМАО в 2014–2018 гг. [10]

Локализация	Код МКБ 10	Годы					РФ (2018 г.)
		2014	2015	2016	2017	2018	
Молочная железа	C50	7,2	6,1	6,2	5,6	8,6	7,8
Шейка матки	C53	8,7	10,1	13,1	12,4	10,8	9,8
Тело матки	C54	6,8	8,3	9,5	6,7	10,5	5,9
Яичники	C56	22,0	31,5	22,9	26,4	18,9	20,0

Летальность этого контингента больных в год кроме пациентов с раком молочной железы и шейки

матки не имеет тенденции к снижению (табл. 2).

Таблица 2

Летальность больных в течение первого года с момента установления диагноза злокачественного новообразования женской репродуктивной системы в ХМАО в 2014–2018 гг. (%) [10]

Локализация	Код МКБ 10	Годы					РФ (2018 г.)
		2014	2015	2016	2017	2018	
Молочная железа	C50	28 (6%)	23 (4,5)	22 (4,5)	21 (4)	15 (2,7)	5,8
Шейка матки	C53	19 (15,4)	11 (9,9)	23 (13,0)	21 (12,3)	19 (11,4)	13,8
Тело матки	C54	9 (6,4)	11 (8,9)	15 (10,8)	15 (9,3)	16 (9,4)	8,9
Яичники	C56	19 (20,9)	16 (18,8)	16 (17,6)	21 (26,3)	22 (26,2)	21,3

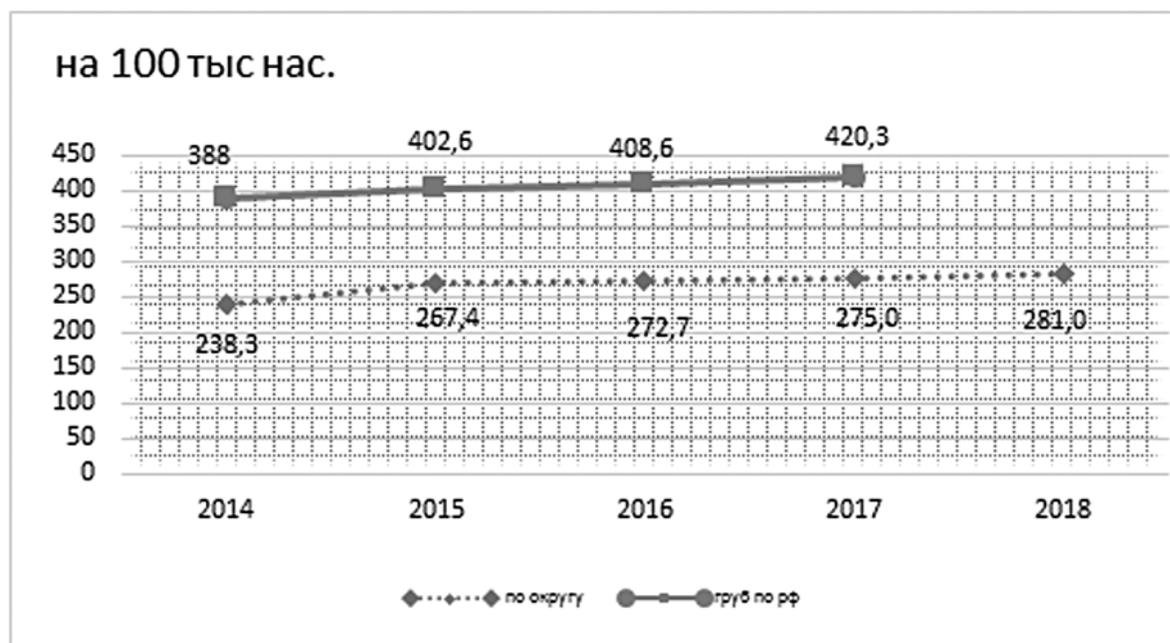


Рис. 1. Динамика «грубого» показателя заболеваемости населения ХМАО злокачественными новообразованиями в сравнении с общероссийским (на 100 тыс.) [10]

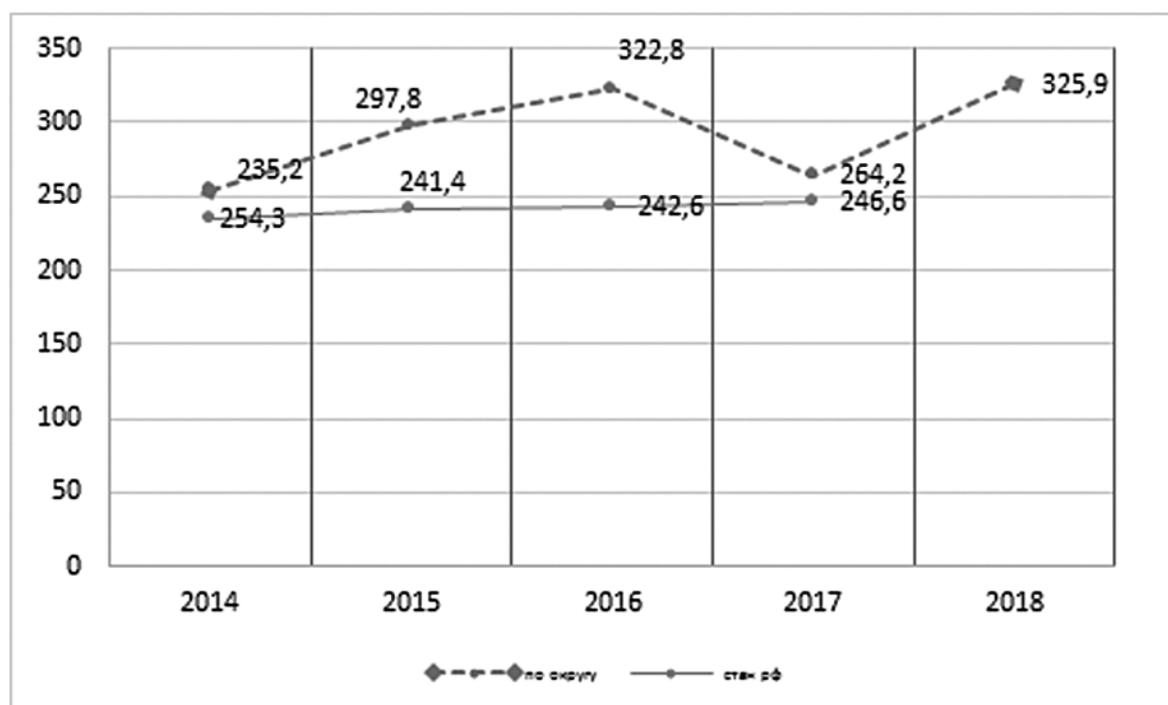


Рис. 2. Динамика «стандартизованного» показателя заболеваемости населения ХМАО злокачественными новообразованиями в сравнении с общероссийским (на 100 тыс.) [10]

Остается высоким удельный вес запущенных случаев рака яичника (4-я стадия) – этот показатель за последние 5 лет вырос на 12,2 % и составил в 2018 г. 18,9 % (в РФ – 20 %). Нужно отметить, что РЯ характеризуется быстротечностью, ранним метастазированием, чрезвычайно злокачественным течением с плохим прогнозом и инфильтрирует смежные органы. По данным официальной статистики, в 2018 году однолетняя летальность от РЯ в округе выросла и составила 26,2 %. Всего за 10 лет в округе выявлено 963 женщины со злокачественными новообразованиями яичника, из состоящих на «Д» учете умерло 511 женщин. Данный показатель превышает количе-

ство умерших женщин от всех других злокачественных поражений органов репродуктивной системы в 1,2 раза [10].

В связи с тем, что ситуация с своевременным выявлением РЯ не улучшается, удельный вес запущенных случаев патологии остается высоким, проведена оценка эффективности рекомендованных в настоящее время методов ранней диагностики РЯ на основании ультразвукового исследования органов малого таза, доплерометрии, определения опухолевого маркера СА125 и расчета индекса RMI [8]. С этой целью были подробно проанализированы результаты обследования и лечения пациенток с доброкачествен-

ными, пограничными опухолями и раком яичника в репродуктивный период и во время менопаузы.

Цель – оценить показатели индекса малигнизации RMI в дифференциальной диагностике доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обсервационное аналитическое когортное ретроспективное исследование случаев доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичника у женщин, которым была оказана специализированная помощь в онкологическом отделении БУ «Сургутская окружная клиническая больница».

Аналізу были подвергнуты 746 историй болезни за период с 2008 по 2018 г. Методом случайной выборки с использованием таблицы генератора случайных чисел отобраны истории болезни 90 пациенток с разделением на три основные группы по 30 историй в каждой с опухолями яичника: доброкачественными – I группа; пограничными – II группа; злокачественными – III группа. Пациентки каждой группы были разделены на 2 подгруппы – женщины до периода менопаузы (подгруппы IA, IIA, IIIA) и после наступления менопаузы (подгруппы IB, IIB, IIIB).

Критериями включения в исследование были истории болезней пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичника до периода менопаузы и после наступления менопаузы в течение 1 года или женщин старше 50 лет, перенесших гистерэктомию.

Критериями исключения были истории болезни пациенток с наличием множественных злокачественных опухолей репродуктивной системы и опухолей других локализаций, а также опухолевых процессов яичника во время беременности.

Проведение исследования получило одобрение этического комитета БУ «Сургутский государственный университет» и разрешение от администрации больницы.

В историях болезни имелись данные о медико-биологических факторах риска, возрасте женщины, уровне онкомаркера СА125. Во всех случаях в исследовании были оценены параметры опухолевого процесса яичников, полученные при эхографическом исследовании с использованием абдоминального и вагинального доступа, а также результаты доплеровского картирования с определением индекса резистентности (ИР) сосудов опухоли. При анализе результатов ультразвукового исследования многокамерность, двусторонний характер поражения, солидный компонент опухоли, метастазы и асцит оценивались по 1 баллу за каждый признак. Результаты показателей эхографии были определены в сумме баллов (при отсутствии признака – U = 0; при наличии одного признака – U = 1; при баллах от 2 до 5 – U = 3)).

Расчет менопаузального статуса (M) был проведен с учетом пременопаузы (1 балл) и постменопаузы (3 балла). Для расчета индекса риска малигнизации RMI была использована следующая формула: $RMI = CA-125 (IU/ml) \times M \times U$.

В норме при доброкачественности процесса данный индекс не должен превышать 200 (чувствительность – 78 %, специфичность – 87 %) [8].

Статистический анализ проведен с использованием методов непараметрической статистики, так как полученная совокупность величин не подчинялась закону нормального распределения. При использовании непараметрических методов статистического анализа проведен расчет медианы (Me) и процентильного интервала (Q1–Q3). Для сравнения групп и исследования связей двух независимых выборок использовали тест Манна – Уитни. Оценка качественных показателей проведена с использованием углового преобразования Фишера (φ). Статистически значимыми показателями считались $p < 0,05$. Рассчитаны интенсивные относительные статистические показатели чувствительности и специфичности и оценка шансов.

Для поиска предикторов развития пограничных и злокачественных опухолей яичника по индексу RMI у женщин в пре- и постменопаузе определяли чувствительность (Se), специфичность (Sp), прогностическую значимость положительных (PVP) и отрицательных (PVN) результатов, диагностическую эффективность (ДЭ), рассчитанные с применением интегрального калькулятора с программным логарифмированием.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность проживания в округе в условиях субарктического региона у женщин с опухолями яичника составила от 19 до 40 лет и имела статистическую значимость у пациенток с РЯ ($p = 0,0044$) в группах с доброкачественным и злокачественным поражением яичника.

На период выявления патологии яичников возраст женщин в основных группах и подгруппах составил: с доброкачественными опухолями – 39 (26–45) и 57 (54–59) лет соответственно; с пограничными опухолями – 36 (27–44) лет и 53 (51–64) года соответственно, с раком яичника – 46 (40–49) и 56 (55–60) лет, то есть женщины со злокачественными поражениями яичника в группе до периода менопаузы были старше. Статистическая разница в сторону увеличения возраста была значима в группах IA и IIIA ($p = 0,0437$), IIA и IIIA ($p = 0,0141$). Начало менструации (в среднем в 13 лет), половой жизни (в среднем 19–20 лет), наличие беременностей (53,33–93,33 %) были статистически сопоставимы у всех женщин ($p > 0,05$).

Исследованием было подтверждено влияние курения на развитие как пограничных опухолей яичника, так и рака яичника, причем необходимо отметить, что никотиновую зависимость имели женщины всех групп исследования. Однако доля курящих женщин в III группе была в 3 раза больше и составила в подгруппах 40 % ($n = 6$) и 40 % ($n = 6$) со статистическим превышением разницы только в группах в постменопаузе (при $p < 0,01$; φ крит. = 3,7504).

При изучении уровня онкомаркера СА125 у пациенток с доброкачественными, пограничными и злокачественными опухолями яичника (табл. 3) получены следующие результаты.

Уровень онкомаркера СА125 (IU/ml) у пациенток с опухолевыми процессами яичника

Группы/ подгруппы, показатель	Доброкачественные опухоли яичника (I гр.) n = 30		Пограничные опухоли яичника (II гр.) n = 30		Злокачественные опухоли (III гр.) n = 30	
	IA, n = 15	IB, n = 15	IIA, n = 15	IIB, n = 15	IIIA, n = 15	IIIB, n = 15
Median (Q1–Q3)	29 (21,7–38,7)	16 (12,3–25,5)	28 (10,7–91,2)	75 (16,3–125)	251 (24–352)	398 (78–687,4)
	Статистическая значимость достигнута в подгруппах IA и IIIA $p = 0,0202$; IIA и IIIA $p = 0,000034$, IB и IIB $p = 0,0066$; IB и IIIB $p = 0,000068$; IIB и IIIB $p = 0,000004$					

Примечание: пациентки в подгруппах IA, IIA, IIIA – до менопаузы; IB, IIB, IIIB – в постменопаузе.

Показатель онкомаркера СА125 был повышен в группах с пограничными и злокачественными опухолями яичника у женщин всех возрастных групп. Однако в пременопаузе при наличии злокачественных опухолей яичника уровень онкомаркера превышал показатель у женщин с доброкачественным процессом в 8,7 раз ($p = 0,0202$), а в постменопаузе – в 24,8 раза ($p = 0,000068$). Пациентки с пограничными опухолями

яичника по отношению к группам со злокачественными поражениями яичника также имели превышение онкомаркера в 9,0 ($p = 0,0000034$) и 5,3 ($p = 0,000004$) раза соответственно, но превышение было не столь выраженным.

Частота выявления эхографических маркеров опухолевого роста при патологии яичника представлена на рисунке 3.



Рис. 3. Частота выявления эхографических маркеров опухолевого роста при опухолях яичника (данные авторов)

При анализе данных эхографии доброкачественные опухоли яичника не имели папиллярных разрастаний, двустороннего поражения, наличия асцита и метастазов. В подгруппах с пограничными опухолями папиллярные разрастания были наиболее выражены и выявлялись с максимальной частотой в группах женщин в пре- и постменопаузе (66,67% ($n = 10$), $p < 0,01$; ϕ крит. = 6,5563) и (86,67% ($n = 13$), $p < 0,01$; ϕ крит. = 4,0168) соответственно со статистически значимой разницей даже по отношению к подгруппам женщин со злокачественными опухолями яичника (46,67% ($n = 7$) и 66,67% ($n = 10$)) соответственно. Злокачественные опухоли яичника по отношению к пограничным во всех возрастных группах имели двусторонний характер пора-

жения у 80,0% ($n = 11$) ($p < 0,01$; ϕ крит. = 4,0168) и 80,0% ($n = 12$) ($p < 0,01$; ϕ крит. = 2,6930) женщин; асцит – у 93,33% ($n = 14$) ($p < 0,01$; ϕ крит. = 4,6337) и 86,67% ($n = 13$) ($p < 0,05$; ϕ крит. = 1,7030) женщин; метастазы – у 86,67% ($n = 13$) ($p < 0,01$; ϕ крит. = 6,5563) и 86,67% ($n = 13$) ($p < 0,01$; ϕ крит. = 4,0168) женщин. При этом метастазы выявлялись и в подгруппе женщин с пограничными опухолями яичника в постменопаузе.

При развитии РЯ (III группа) определялись сниженные показатели кровотока (ИР) – 0,33 (0,29–0,35) и 0,40 (0,31–0,44) ($p = 0,00032$; $p = 0,0234$), при этом в группе с пограничными опухолями яичника показатели тоже имели тенденцию к снижению – 0,43 (0,4–0,47) и 0,44 (0,41–0,46) в соответствующих подгруппах.

На основании только эхографических характеристик (U в баллах) был получен статистически значимый риск РЯ в подгруппах женщин всех трех групп (с доброкачественными, пограничными и злокачествен-

ными опухолями яичника) в пременопаузе и между пограничными и злокачественными опухолями яичника в постменопаузе (табл. 4).

Таблица 4

Расчет эхографических показателей риска злокачественности опухоли яичника (U в баллах)

№	Доброкачественные опухоли яичника, n = 30		Пограничные опухоли яичника, n = 30		Злокачественные опухоли яичника, n = 30	
	IA, n = 15	IB, n = 15	IIA, n = 15	IIB, n = 15	IIIA, n = 15	IIIB, n = 15
Me (Q25–Q75)	0 (0–0)	0 (0–1)	0 (0–1)	1 (1–1)	3 (3–3)	3 (3–3)

Статистическая значимость достигнута по критерию Фишера: подгруппы IA и IIA: при $p < 0,01$, ϕ крит. = 6,06410; IA и IIIA: при $p < 0,01$, ϕ крит. = 6,06410; IB и IIB: при $p < 0,0$, ϕ крит. = 6,06410; IB и IIIB: при $p < 0,01$, ϕ крит. = 6,06410

Примечание: пациентки в подгруппах IA, IIA, IIIA – до менопаузы; IB, IIB, IIIB – в постменопаузе.

В исследовании на заключительном этапе у пациенток с опухолевыми процессами яичника был проведен расчет показателя индекса малигнизации (RMI) (табл. 5).

Проведенная оценка стратификации риска РЯ у пациенток III группы со злокачественными опухолями яичника с учетом возраста женщины, показателей эхографии и онкомаркера СА125 показала возможность выявления пограничных опухолей яичника

в постменопаузе ($p = 0,0000045$ по отношению к доброкачественным опухолям яичника в этом возрастном диапазоне) и высокий риск РЯ у женщин всех возрастных категорий ($p = 0,0000045$ и $p = 0,0000016$ по отношению к доброкачественным опухолям яичника в пре- и постменопаузе), а также возможность проведения дифференциальной диагностики пограничных опухолей и РЯ ($p = 0,0000041$).

Таблица 5

Расчета индекса малигнизации (RMI) у пациенток с опухолевыми процессами яичника

№	Доброкачественные опухоли яичника (I гр.) n = 30		Пограничные опухоли яичника (II гр.) n = 30		Злокачественные опухоли яичника (III гр.) n = 30	
	IA, n = 15	IB, n = 15	IIA, n = 15	IIB, n = 15	IIIA, n = 15	IIIB, n = 15
Me (Q25–Q75)	0 (0–0)	0 (0–0)	40 (17,73–121,9)	285 (94,5–1089)	1686 (1053–4007)	13590 (5614,2–37530,0)

Статистическая значимость RMI достигнута в подгруппах: IA и IIA: $p = 0,000056$; IA и IIIA: $p = 0,0000016$; IIA и IIIA: $p = 0,0000034$; IB и IIB: $p = 0,0000045$; IB и IIIB: $p = 0,0000016$; IIB и IIIB: $p = 0,0000041$

Примечание: пациентки в подгруппах IA, IIA, IIIA – до менопаузы; IB, IIB, IIIB – в постменопаузе.

Индекс малигнизации RMI превысил пороговый уровень 200 у 10 (33 %) из 30 пациенток всех возрастных групп с пограничными и у всех пациенток (100 %) со злокачественными новообразованиями яичников. У женщин с РЯ уровень индекса в 42,15 и 47,7 раза превышал показатели групп с пограничными опухолями, при этом в группе с пограничной опухолью яичника в период постменопаузы средний показатель также превышал пороговый уровень в 1,4 раза.

При анализе прогностической эффективности выявления рака яичника в группе с пограничными и злокачественными опухолями в пре- и постменопаузе по показателям диагностической чувствительности (Se); диагностической специфичности (Sp); прогностично-

сти установления диагноза (PVP); прогностичности отсутствия заболевания (PVN); диагностической эффективности (DE) получены следующие результаты (табл. 6 и 7).

У пациенток с пограничными опухолями яичника в пременопаузе прогностичность установления диагноза по индексу RMI составила 100 %, прогностичность отсутствия заболевания – 53,6 %, диагностическая эффективность выявления опухоли – 56,7 % (низкая). В постменопаузе прогностичность установления диагноза по индексу RMI также составила 100 %, прогностичность отсутствия заболевания – 68,2 %, диагностическая эффективность выявления опухоли – 76,7 % (повысилась, но низкая).

Прогностическая ценность балльной оценки вероятности развития пограничной опухоли яичника

Результаты балльной оценки прогноза	Пациентки с пограничными опухолями яичника в пре- и постменопаузе		Прогностичность результатов
	Пограничная опухоль в пременопаузе есть, n = 15	Пограничной опухоли в пременопаузе нет, n = 15	
Индекс RMI (%) более или = 200	2	0	$PVP = 2 : (2 + 0) \times 100 \% = 100 \%$
Индекс RMI (%) менее 200	13	15	$PVN = 15 : (13 + 15) \times 100 \% = 53,6 \%$
Операционные характеристики	$Se = 2 : (2 + 13) \times 100 \% = 13,3 \%$	$Sp = 15 : (0 + 15) \times 100 \% = 100 \%$	$DE = (2 + 15) / 30 \times 100 \% = 56,7 \%$
	Пограничная опухоль в постменопаузе есть, n = 15	Пограничной опухоли в постменопаузе нет, n = 15	
Индекс RMI (%) более или = 200	8	0	$PVP = 8 : (8 + 0) \times 100 \% = 100 \%$
Индекс RMI (%) менее 200	7	15	$PVN = 15 : (7 + 15) \times 100 \% = 68,2 \%$
Операционные характеристики	$Se = 8 : (8 + 7) \times 100 \% = 53,3 \%$	$Sp = 15 : (0 + 15) \times 100 \% = 100 \%$	$ДЭ = (8 + 15) / 30 \times 100 \% = 76,7 \%$

Примечание: Se – диагностическая чувствительность; Sp – диагностическая специфичность; PVP – прогностичность установления диагноза; PVN – прогностичность отсутствия заболевания; DE – диагностическая эффективность.

У пациенток со злокачественными опухолями яичника вне зависимости от возраста прогностичность установления диагноза по индексу RMI составила 100%,

прогностичность отсутствия заболевания – 100%, диагностическая эффективность выявления опухоли – 100% (высокая).

Таблица 7

Прогностическая ценность балльной оценки вероятности развития злокачественной опухоли яичника

Результаты балльной оценки прогноза	Пациентки со злокачественными опухолями яичника в пре- и постменопаузе		Прогностичность результатов
	Злокачественная опухоль в пременопаузе есть, n = 15	Злокачественной опухоли в пременопаузе нет, n = 15	
Индекс RMI (%) более или = 200	15	0	$PVP = 15 : (15 + 0) \times 100 \% = 100 \%$
Индекс RMI (%) менее 200	0	15	$PVN = 15 : (0 + 15) \times 100 \% = 100 \%$
Операционные характеристики	$Se = 15 : (15 + 0) \times 100 \% = 100 \%$	$Sp = 15 : (0 + 15) \times 100 \% = 100 \%$	$ДЭ = (15 + 15) / 30 \times 100 \% = 100 \%$
	Злокачественная опухоль в постменопаузе есть, n = 15	Злокачественной опухоли в постменопаузе нет, n = 15	
Индекс RMI (%) более или = 200	15	0	$PVP = 15 : (15 + 0) \times 100 \% = 100 \%$
Индекс RMI (%) менее 200	0	15	$PVN = 15 : (0 + 15) \times 100 \% = 100 \%$
Операционные характеристики	$Se = 15 : (15 + 0) \times 100 \% = 100 \%$	$Sp = 15 : (0 + 15) \times 100 \% = 100 \%$	$ДЭ = (15 + 15) / 30 \times 100 \% = 100 \%$

Примечание: Se – диагностическая чувствительность; Sp – диагностическая специфичность; PVP – прогностичность установления диагноза; PVN – прогностичность отсутствия заболевания; DE – диагностическая эффективность.

Таким образом, расчет показателя RMI является важным информативным методом выявления неопластической патологии яичника, а также может быть использован при пограничных опухолях яичника в постменопаузе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Оценка результатов стратификации риска рака яичника при расчете прогностического индекса RMI у пациенток с пограничными и злокачественными опухолями яичника показала, что индекс имеет высокую прогностическую значимость у женщин с пограничными опухолями яичника в постменопаузе ($p = 0,0000034$), а также у молодых женщин с раком яичника в пременопаузе и у пациенток преклонного возраста, в постменопаузе ($p = 0,0000041$).
2. Результаты прогностической эффективности выявления рака яичника по индексу RMI в группе с пограничными опухолями в постменопаузе

- по расчету показателей диагностической чувствительности, специфичности, прогностичности установления диагноза и отсутствия заболевания, а также диагностической эффективности показали, что чувствительность индекса составила 53,3 % (низкая), специфичность – 100 %, диагностическая эффективность выявления раковой опухоли – 76,7 % (недостаточная).
3. Выявление рака яичника по индексу RMI и оценка его прогностической эффективности в группе со злокачественными опухолями и подгруппах в пре- и постменопаузе показали, что чувствительность составила 100 %, специфичность – 100 %, диагностическая эффективность выявления раковой опухоли во всех возрастных группах женщин составила 100 %. Исследование прогностического индекса RMI является важным методом дифференциальной диагностики неопластической патологии яичников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году : моногр. / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М. : ФГБУ МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России, 2014. 235 с.
2. Katz V. L., Lentz G. M., Lobo R. A. Benign Gynecologic Lesions: Vulva, Vagina, Cervix, Uterus, Oviduct, Ovary // *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2007. P. 419–471.
3. Dutta S., Wang F. Q., Fleischer A. C., Fishman D. A. New Frontiers for Ovarian Cancer Risk Evaluation: Proteomics and Contrast-Enhanced Ultrasound // *Am. J. Roentgenol*. 2010. Vol. 194. P. 349–354.
4. Борисова Е. А., Пашов А. И., Буланов М. Н. Современное состояние проблемы дифференциальной диагностики опухолей яичников // *Сиб. мед. обозрение*. 2014. № 6. С. 14–19.
5. Manegold-Brauer G., Bellin A. K., Tercanli S., Lapaire O., Heinzelmann-Schwarz V. The Special Role of Ultrasound for Screening, Staging and Surveillance of Malignant Ovarian Tumors: Distinction from Other Methods of Diagnostic Imaging // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2012. Vol. 289. P. 491–498.
6. Timmerman D., Testa A. C., Bourne T., Ameye L., Jurkovic D., Van Holsbeke C. et al. Simple Ultrasound-Based Rules for the Diagnosis of Ovarian Cancer // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008. No. 31 (6). P. 681–690.
7. Przybycin C. G., Kurman R. J., Ronnett B. M., Shih I. M., Vang R. Are All Pelvic (non Uterine) Serous Carcinomas of Tubal Origin? // *Am. J. Surg. Pathol*. 2010. Vol. 34. P. 1407–1416.
8. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичника с позиций профилактики рака : клинич. рек. (протокол лечения). М., 2018. 52 с.
9. Гаспаров А. С., Дубинская Е. Д., Паяниди Ю. Г., Бабичева И. А. Тактика ведения больных с кистозными образованиями яичников: прогнозирование (вер-

REFERENCES

1. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2013 godu : monograph / Ed. Kaprina A. D., Starinskogo V. V., Petrovoi G. V. Moscow : FGBU «MNI-OI im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii, 2014. 235 p. (In Russian).
2. Katz V. L., Lentz G. M., Lobo R. A. Benign Gynecologic Lesions: Vulva, Vagina, Cervix, Uterus, Oviduct, Ovary // *Comprehensive Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby, 2007. P. 419–471.
3. Dutta S., Wang F. Q., Fleischer A. C., Fishman D. A. New Frontiers for Ovarian Cancer Risk Evaluation: Proteomics and Contrast-Enhanced Ultrasound // *Am. J. Roentgenol*. 2010. Vol. 194. P. 349–354.
4. Borisova E. A., Pashov A. I., Bulanov M. N. Contemporary State of the Problem of the Ovarian Cancer Differential Diagnostics // *Siberian Medical Review*. 2014. No. 6. P. 14–19. (In Russian).
5. Manegold-Brauer G., Bellin A. K., Tercanli S., Lapaire O., Heinzelmann-Schwarz V. The Special Role of Ultrasound for Screening, Staging and Surveillance of Malignant Ovarian Tumors: Distinction from Other Methods of Diagnostic Imaging // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2012. Vol. 289. P. 491–498.
6. Timmerman D., Testa A. C., Bourne T., Ameye L., Jurkovic D., Van Holsbeke C. et al. Simple Ultrasound-Based Rules for the Diagnosis of Ovarian Cancer // *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008. No. 31 (6). P. 681–690.
7. Przybycin C. G., Kurman R. J., Ronnett B. M., Shih I. M., Vang R. Are All Pelvic (non Uterine) Serous Carcinomas of Tubal Origin? // *Am. J. Surg. Pathol*. 2010. Vol. 34. P. 1407–1416.
8. Diagnostika i lechenie dobrokachestvennykh novoobrazovaniy iaichnika s pozitsii profilaktiki raka : klinicheskie rekomendatsii (Clinical Guidelines). Moscow, 2018. 52 p. (In Russian).
9. Gasparov A. S., Dubinskaia E. D., Paianidi I. G., Babicheva I. A. Taktika vedeniya bolnykh s kistozyymi obrazovaniyami iaichnikov: prognozirovaniye (versii

- сии и контраверсии) // StatusPraesens. 2013. № 3 (14). С. 35–39.
10. Состояние онкологической помощи населению Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в 2018 году (по данным годовых статистических отчетов, представленных учреждениями здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа – Югры). Ханты-Мансийск, 2019. 110 с.
- i kontraversii) // Status Praesens. 2013. No. 3 (14). P. 35–39. (In Russian).
10. Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Khanty-Mansiiskogo avtonomnogo okruga – lugry v 2018 godu (po dannym godovykh statisticheskikh otchetov, predstavlennykh uchrezhdeniiami zdra-vookhraneniia Khanty-Mansiiskogo avtonomnogo okruga – lugry). Khanty-Mansiysk, 2019. 110 p. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Логарева Евгения Владимировна – аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: logareva@list.ru.

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

Парсаданян Арарат Микичович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: doctor_pars@mail.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Evgenia V. Logareva – Postgraduate, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: logareva@list.ru.

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

Ararat M. Parsadanyan – Doctor of Science (Medicine), Professor, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: doctor_pars@mail.ru.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ФИКСАЦИИ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЪЕМНЫХ ПРОТЕЗОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

В. А. Чесноков, М. Г. Чеснокова, В. В. Жеребцов

Цель – оценка степени фиксации и микробиологической характеристики съемных протезов при проведении ортопедической реабилитации пациентов. **Материал и методы.** Обследованы пациенты с различной продолжительностью ношения съемных пластиночных протезов. Определен индекс фиксации съемного протеза, особенности микробиома протезов. **Результаты.** Приведенные данные свидетельствуют об ухудшении степени фиксации съемных пластиночных протезов, росте концентрации микробиома, дрожжеподобных грибов при увеличении длительности пользования съемными протезами.

Ключевые слова: ортопедическая реабилитация, съемные пластиночные зубные протезы, индекс фиксации, микробиом протеза.

Шифр специальности: 14.01.17 – Хирургия.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВВЕДЕНИЕ

Проблема эффективного лечения больных с полным отсутствием зубов является актуальной в современной стоматологии. Вместе с тем недостаточно разработаны механизмы оценки и критерии качества изготовления зубных протезов, в связи с чем наблюдаются различные осложнения после изготовления съемных пластиночных протезов [1–3].

Современная стоматология имеет большое разнообразие ортопедических конструкций, выбор которых определяется медицинскими показаниями, индивидуальными особенностями и финансовыми возможностями пациента. Предъявление пациентами к съемному протезированию определенных эстетических и функциональных требований возможно благодаря развитию и внедрению новых технологий, материалов

[4–7]. Основными жалобами больных, пользующихся съемными зубными протезами, являются: плохая фиксация; частые натирания; рвотный рефлекс; затруднение разжевывания пищи; боль при жевании; ослабление вкусовых ощущений и невнятная речь [8–9].

Исследования последних лет диктуют необходимость изучения процессов взаимодействия протезных материалов с микробиомом рта и формирования очагов хронической инфекции в ротовой полости [10]. Увеличение концентрации агрессивных видов микробиоты может способствовать развитию осложнений воспалительного характера после протезирования. Дрожжеподобные грибы *Candida albicans* (*C. albicans*) обладают мощным потенциалом патогенности, что обуславливает их способность вызывать воспалитель-

ASSESSMENT OF FIXATION DEGREE AND MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF REMOVABLE DENTURES IN ORTHOPEDIC REHABILITATION

V. A. Chesnokov, M. G. Chesnokova, V. V. Zhrebtsov

The aim of the study is to assess the degree of fixation and microbiological characteristics of removable dentures during orthopedic rehabilitation of patients. **Material and methods.** Patients with different duration of wearing removable laminar dentures are examined. The fixation index of the removable denture and the features of the prosthesis microbiome are determined. **Results.** The data indicate a deterioration in the degree of fixation of removable laminar dentures, an increase in the concentration of the microbiome, and pathogenic yeast (*Candida albicans*) with an increase in the duration of use removable dentures.

Keywords: orthopedic rehabilitation, removable laminar dentures, fixation index, prosthesis microbiome.

ный процесс слизистой оболочки рта [11–12]. Богатство пищевых ресурсов, постоянная влажность, оптимальные значения температуры создают благоприятные условия для адгезии, колонизации и размножения различных представителей микромира [13].

Проблема ортопедической реабилитации пожилых людей с полным отсутствием зубов усугубляется недостаточностью их знаний о средствах гигиены, особенностях ухода за полостью рта и съемными зубными протезами, низким уровнем гигиены полости рта.

Цель – оценить степень фиксации съемных протезов и дать их микробиологическую характеристику при проведении ортопедической реабилитации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование проводили на стоматологическом приеме на базе бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Городская стоматологическая поликлиника № 4» в период с января по декабрь 2018 г. Проведено сплошное когортное сравнительное одномоментное исследование. Средний возраст пациентов составил 60,00 (59,00–62,00) лет. Обследовано 80 пациентов с диагнозом «полное отсутствие зубов» по МКБ-10 K00.00.

Критериями включения пациентов в группы исследования были: возраст от 60 до 70 лет; полное отсутствие зубов на обеих челюстях; информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: частичное отсутствие зубов (частичная вторичная адентия) на одной или обеих челюстях; наличие стоматологической ортопедической конструкции: несъемной (коронки, мостовидные протезы) и/или съемной (бюгельные, пластиночные протезы с кламмерной системой фиксации); возраст моложе 60 и старше 70 лет; хронический генерализованный пародонтит тяжелой степени; некачественно изготовленные съемные протезы; наличие заболеваний, сопровождающихся ухудшением мануальных навыков; тяжелые заболевания в стадии декомпенсации; нежелание участвовать в исследовании.

Пациенты групп исследования не имели различий по сравниваемым параметрам: возрасту, гендерной структуре, наличию тех или иных сопутствующих заболеваний, типу протеза, а также удельному весу комплаентных (правильно эксплуатирующих протез и соблюдающих гигиену) пациентов.

Пациенты были подразделены на 4 группы в зависимости от продолжительности ношения съемных акриловых пластиночных зубных протезов: 1-я группа – 20 пациентов со сроком эксплуатации протеза до 1 года; 2-я группа – 20 пациентов со сроком эксплуатации протеза от 1 года до 2 лет; 3-я группа – 20 пациентов со сроком ношения протезов от 2 до 3 лет; 4-я группа – 20 пациентов с длительностью ношения протеза от 3 и более лет. После получения от пациентов информированного добровольного согласия на исследование проводили сбор анамнеза, заполнение общей медицинской карты и формы Ф.043/У (медицинской карты стоматологического больного), устанавливали тип и продолжительность использования имеющих протезов, сроки адаптации, степень фиксации, наличие дискомфорта, количество коррекций. Определяли тип слизистой оболочки по Суппле и индекс фиксации съемного протеза по С. Б. Улитовскому – А. А. Леонтьеву [9]. Индекс фиксации съемного протеза является суммой оценок описанных критериев, деленной на количество критериев и умноженной на

100. Были определены для рассмотрения 14 показателей и их характеристики: жалобы на плохую фиксацию съемного зубного протеза; продолжительность фиксации в течение дня; качество фиксации при жевательных движениях всей нижней челюстью; качество фиксации при жевательных движениях на одной стороне нижней челюсти; при движениях нижней челюстью вперед, назад, вправо и влево; при глотательном движении; при сворачивании губ в трубочку; при надувании щек; продолжительность использования протеза. Оценочными критериями являлись плохая фиксация съемного зубного протеза при показателе индекса 81–100 %; неудовлетворительная фиксация при показателе индекса 61–80 %; удовлетворительная фиксация при показателе индекса 41–60 %; хорошая фиксация при показателе индекса 21–40 %; очень хорошая фиксация при показателе индекса 20 % и менее.

Микробиологические исследования проводили после забора биоматериала при помощи стерильного тупфера с поверхности съемных пластиночных зубных протезов, который помещали в транспортную среду. В бактериологической лаборатории готовили серию двукратных разведений исходного материала 10-3–10-12 для посева на соответствующие питательные среды. Видовую идентификацию выделенных чистых культур осуществляли на основании изучения морфологических, тинкториальных, культуральных, биохимических, антигенных свойств в соответствии с определителем Берджи. Количественное содержание присутствующего микробиома выражали через десятичный логарифм величины выросших колоний (lg КОЕ/мл).

Биометрический анализ осуществляли с использованием пакетов Statistica 6.0. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Использовали непараметрические статистические методы (корреляционно-регрессионный и описательной статистики). Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $Me(Q1-Q3)$. Для сравнения средних величин в выборках использовали критерий Краскела – Уоллиса (непараметрический метод). Для доказательства влияния длительности срока ношения протезов на изучаемые показатели использовали ранговую корреляцию Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ суммы количественных оценок фиксации протезов в группах обследованных пациентов показал ее неуклонное повышение в зависимости от продолжительности пользования. Вместе с тем суммы количественных оценок критериев фиксации протезов в группах обследования пациентов с длительностью ношения до 1 года и от 2–3 лет, а также от 3 и более лет различались ($T = 0,00$, $Z = 3,919$; $p = 0,000089$). Аналогичный характер изменений рассматриваемого показателя наблюдали в группах с продолжительностью пользования протезами от 1 года до 2 лет и от 2 до 3 лет ($T = 1,00$, $Z = 3,883$; $p = 0,0001$), а также от 2 до 3 лет и от 3 и более лет ($T = 31,00$, $Z = 2,575$; $p = 0,010$). Значения показателей суммы количественных оценок критериев фиксации протезов в группах обследованных пациентов с длительностью ношения протеза до 1 года и от 1 года до 2 лет не отличались ($T = 45,00$, $Z = 1,189$; $p = 0,234$).

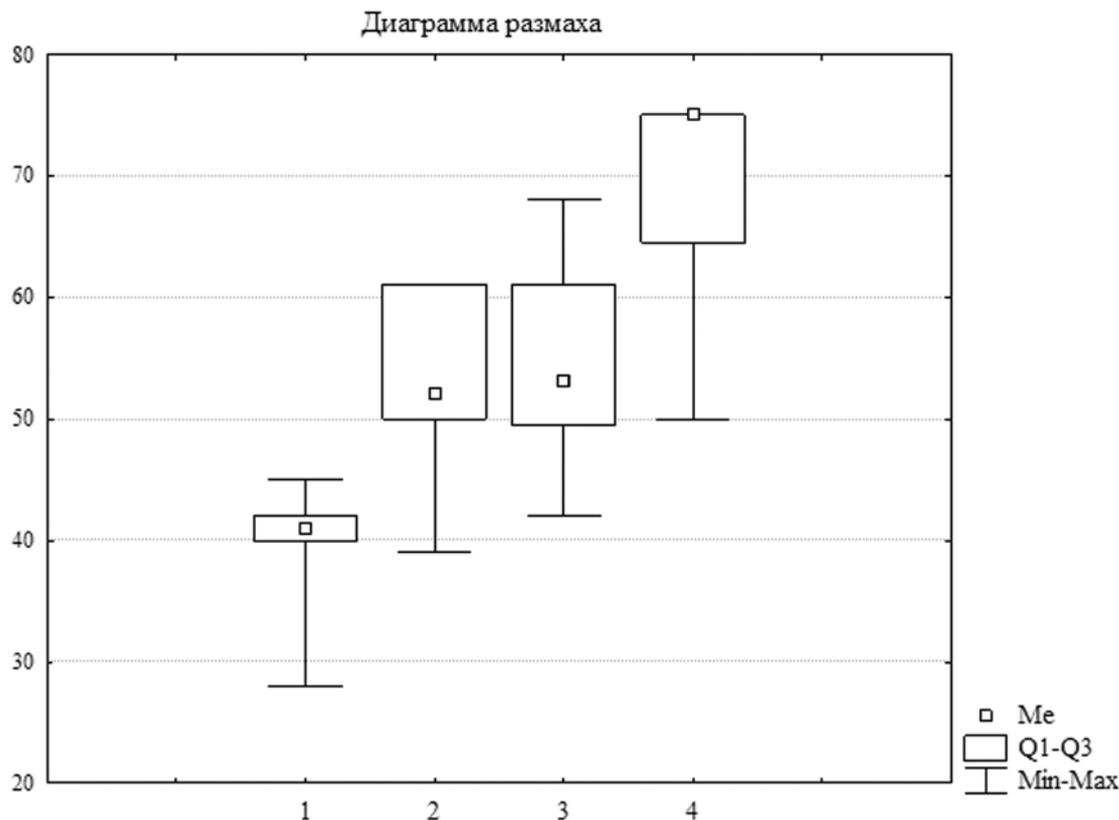


Рис. 1. Уровень показателя индекса фиксации протезов

С. Б. Улитовского – А. А. Леонтьева в группах обследования: по оси X группы:

1-я – с продолжительностью ношения протезов до 1 года; 2-я – с продолжительностью ношения протезов 1–2 года; 3-я – с продолжительностью ношения протезов 2–3 года; 4-я – с продолжительностью ношения протезов 3 года и более; по оси Y: средние выборочные значения Me(Q1–Q3) – критерия индекса фиксации протезов

С. Б. Улитовского – А. А. Леонтьева, (%)

Рисунок 1 демонстрирует результаты показателя индекса фиксации протезов С. Б. Улитовского – А. А. Леонтьева в группах обследования. Сравнение значений данного показателя в группах пациентов с продолжительностью эксплуатации до 1 года и от 2–3 лет, а также от 3 и более лет показало их значимое различие ($T = 0,00$, $Z = 3,919$; $p = 0,000089$). Выраженный рост индекса фиксации протезов С. Б. Улитовского – А. А. Леонтьева отмечен в группах с продолжительностью использования протезов от 1 года до 2 лет и от 2 до 3 лет ($T = 1,00$, $Z = 3,883$; $p = 0,0001$), а также от 2 до 3 лет и от 3 и более лет ($T = 13,00$, $Z = 3,299$; $p = 0,0009$). Характеристики по индексу фиксации в различных группах обследования пациентов значимо отличались друг от друга ($p = 0,000$). Установлено наиболее выраженное влияние длительности ношения протезов на значение показателя индекса фиксации между первой и четвертой ($p = 0,0000$), первой и третьей ($p = 0,00011$) группами. При сравнении уровней рассматриваемого показателя третьей и четвертой ($p = 0,015$), второй и четвертой ($p = 0,0043$) групп определены статистически значимые отличия, которые имели менее выраженный характер.

Микробиологические исследования поверхности протезов обследованных пациентов показали преимущественную колонизацию представителя грамположительной микрофлоры *Staphylococcus aureus*. Рисунок 2 показывает различный уровень концентрации микроорганизмов вида *Staphylococcus aureus* на поверхности съемных пластиночных протезов обследованных пациентов в зависимости от продолжительности

их эксплуатации. Так, в первой и второй группах обследования показатель составил $0,00$ ($0,00–0,00$) log КОЕ/мл и $0,00$ ($0,00–2,00$) log КОЕ/мл соответственно, а в третьей и четвертой группах пациентов с длительным периодом эксплуатации – $0,00$ ($0,00–5,00$) log КОЕ/мл и $0,00$ ($0,00–6,00$) log КОЕ/мл. По данному показателю отличались 1-я и 2-я ($T = 0,00$, $Z = 2,023$, $p = 0,043$), 2-я и 3-я ($T = 0,00$, $Z = 2,201$, $p = 0,028$), а также 3-я и 4-я ($T = 0,00$, $Z = 2,37$, $p = 0,018$) группы обследования.

Для доказательства влияния длительности срока ношения протезов на изучаемый показатель использовали ранговую корреляцию Спирмена. Установлена корреляционная связь между количественным значением этого микроорганизма на поверхности протеза у пациентов 1-й и 2-й ($r = 0,77$), 1-й и 3-й ($r = 0,73$), 2-й и 3-й ($r = 0,85$), 2-й и 4-й ($r = 0,90$), и 3-й и 4-й групп ($r = 0,90$).

Изучение особенностей микробиома на поверхности пластиночных протезов обследованных пациентов позволило установить ведущего представителя грамотрицательного спектра *Klebsiella pneumoniae*, который идентифицировали бактериологическим методом в возрастающих концентрациях при увеличении срока эксплуатации протезов. Среднее значение концентрации этого условно-патогенного микроорганизма составило: в 1-й группе – $0,00$ ($0,00–0,00$) log КОЕ/мл; во 2-й группе – $0,00$ ($0,00–0,00$); в 3-й группе – $0,00$ ($0,00–2,50$) log КОЕ/мл; в 4-й группе – $0,00$ ($0,00–6,50$) log КОЕ/мл.

Наиболее высокий уровень корреляции установлен между уровнями показателей 3-й и 4-й ($r = 0,924$), 2-й и 3-й ($r = 0,817$), 1-й и 2-й ($r = 0,745$), а также 2-й и 4-й ($r = 0,692$), 1-й и 3-й ($r = 0,608$), 1-й и 4-й ($r = 0,518$) групп.

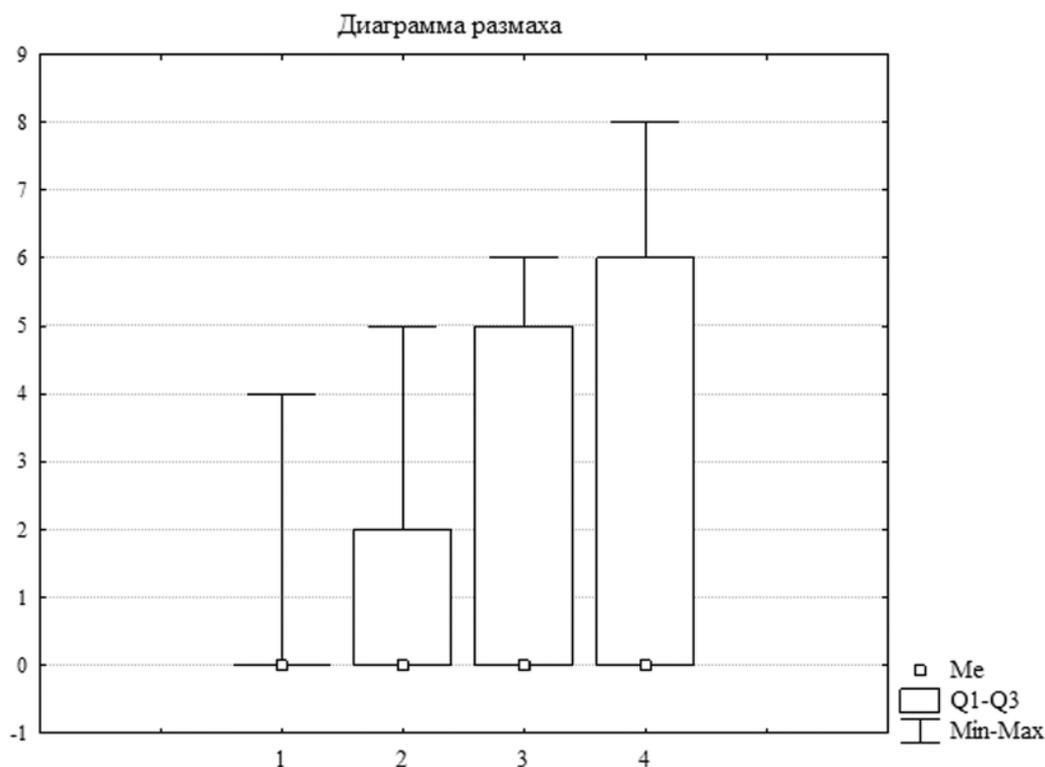


Рис. 2. Уровень концентрации микроорганизмов вида *Staphylococcus aureus* на поверхности съемных пластиночных протезов обследованных пациентов: по оси абсцисс группы пациентов: 1-я – с продолжительностью ношения протезов до 1 года; 2-я – от 1 года до 2 лет; 3-я – от 2 до 3 лет; 4-я – 3 года и более; по оси ординат средние выборочные значения $Me(Q1-Q3)$ концентрации *Staphylococcus aureus* (log КОЕ/мл)

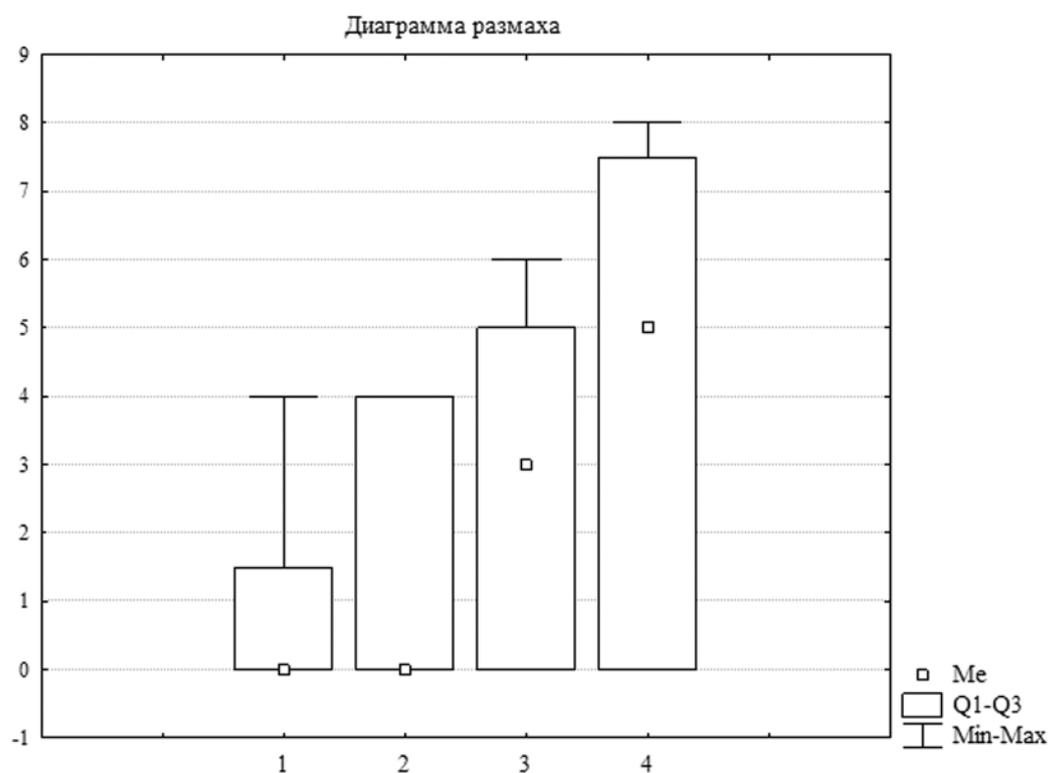


Рис. 3. Динамика уровня дрожжеподобных грибов вида *Candida albicans* на поверхности съемных пластиночных протезов на этапах проведения ортопедической реабилитации: по оси абсцисс группы пациентов: 1-я – с продолжительностью ношения протезов до 1 года; 2-я – от 1–2 лет; 3-я – от 2–3 лет; 4-я – 3 года и более; по оси ординат средние выборочные значения $Me(Q1-Q3)$ концентрации дрожжеподобных грибов *Candida albicans* (log КОЕ/мл)

Микологические исследования позволили оценить уровень выявления и количественную характеристику дрожжеподобных грибов, выделенных с поверхности протезов обследованных пациентов (рис. 3). Установлено, что в 1-й группе обследования протезная колонизация составляла 0,00 (0,00–1,50) log КОЕ/мл, во 2-й и 3-й группах наблюдалось повышение концентрации грибов – 0,00 (0,00–4,00) log КОЕ/мл и 3,00 (0,00–5,00) log КОЕ/мл соответственно. Проведенные исследования показали наиболее высокое значение рассматриваемого показателя при продолжительности эксплуатации съемных протезов 3 года и более – при среднем значении 5,00 (0,00–7,50) log КОЕ/мл.

Характеристики по уровню содержания на поверхности протезов *Candida albicans* в группах обследования пациентов значимо отличались друг от друга. Установлены статистически значимые отличия между 1-й и 4-й группами ($p = 0,017$). Выявлено наиболее выраженное влияние длительности ношения протезов на значение уровня колонизации дрожжеподобных грибов между третьей и четвертой ($r = 0,961$), первой и второй ($r = 0,829$) группами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования с определением индекса фиксации съемного протеза по С. Б. Улитовскому – А. А. Леонтьеву позволили провести мониторинг фиксации съемного протеза и получить необходимую информацию о ее качестве в зависимости от длительности эксплуатации. Установлен выраженный рост индекса фиксации протезов С. Б. Улитовского – А. А. Леонтьева в группах обследования с продолжи-

тельностью пользования протезами от 1 года до 2 лет и от 2 до 3 лет, а также от 2 до 3 лет и от 3 лет и более.

Уровень концентрации грамположительного микроорганизма вида *Staphylococcus aureus* на поверхности съемных пластиночных протезов обследованных пациентов возрастал в зависимости от продолжительности их эксплуатации. Микробиологические исследования позволили определить ведущего представителя грамотрицательного спектра *Klebsiella pneumoniae*, который идентифицировали бактериологическим методом в возрастающих концентрациях при увеличении срока эксплуатации протезов.

Анализ микологических исследований позволил установить уровень концентрации и количественную характеристику дрожжеподобных грибов, выделенных с поверхности протезов обследованных пациентов. Проведенные исследования показали рост концентрации дрожжеподобных грибов в зависимости от продолжительности ношения протезов и наиболее высокое значение рассматриваемого показателя при продолжительности эксплуатации съемных протезов 3 года и более.

Приведенные данные свидетельствуют об ухудшении степени фиксации съемных пластиночных протезов, выявлении и росте концентрации отдельных представителей грамположительных и грамотрицательных микробиот, дрожжеподобных грибов рода *Candida albicans* при увеличении длительности пользования протезами, что может способствовать развитию осложнений воспалительного характера и формированию очагов хронической инфекции в полости рта пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов С. Д., Афанасьева В. В., Ковальская Т. В., Диденко Л. Д. Особенности микробной биодеструкции полимерных базисов зубных протезов в зоне починки пластмассой холодной полимеризации // CATHEDRA. Кафедра. Стоматолог. образование. 2016. № 55. С. 30–34.
2. Jain R., Pamecha S., Jain G. C. Realeff – Relevance in Complete Dentures // International Journal of Innovations in Engineering and Technology. 2012. Vol. 1, No. 4. P. 44–47.
3. Коннов В. В., Арутюнян М. Р. Сравнительный анализ клинической и функциональной адаптации к частичным съемным протезам на основе нейлона и акриловой пластмассы // Современ. проблемы науки и образования. 2015. № 3. С. 147–150.
4. Арутюнян М. Р., Коннов В. В. Результаты определения индекса фиксации съемного протеза Улитовского – Леонтьева у пациентов с акриловыми и нейлоновыми протезами // Современ. инновации. 2016. № 10 (12). С. 38–40.
5. Гребнев Г. А., Кобзева С. А., Прохвятилов О. Г. Способ оценки качества фиксации полного съемного протеза нижней челюсти с использованием эластомеров высокой вязкости // Ин-т стоматологии. 2013. № 1. С. 38–39.
6. Рыжова И. П., Денисова В. Ю. Диагностические возможности определения биоинертности конструкционных материалов в ортопедической стомато-

REFERENCES

1. Arutyunov S. D., Afanas'eva V. V., Koval'stkaya T. V., Didenko L. D. Features of Microbial Biodegradation of Polymer Bases of Dental Prostheses in the Repair Zone with Cold Polymerization Plastic // CATHEDRA. Kafedra. Stomatologicheskoe obrazovanie. 2016. No. 55. P. 32–36. (In Russian).
2. Jain R., Pamecha S., Jain G. C. Realeff – Relevance in Complete Dentures // International Journal of innovations in Engineering and Technology. 2012. Vol. 1, No. 4. P. 44–47.
3. Konnov V. V., Arutyunyan M. R. Comparative Analysis of Clinical and Functional Adaptation to Partial Dentures Based on Nylon and Acrylic Plastic // Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015. No. 3. P. 147–150. (In Russian).
4. Arutyunyan M. R., Konnov V. V. The Results of Determining the Index Fixation Removable Prosthesis Ulitovskogo – Leontiev in Patients with Acrylic and Nylon Prostheses // Sovremennye innovacii: teoriya i praktika razvitiya sovremennogo nauchnogo znaniya: Proceedings of the VI International Conference, 2016. Moscow: Problemy nauki, No. 10 (12). P. 38–40. (In Russian).
5. Grebnev G. A., Kobzeva S. A., Prohvatilov O. G. Method for Assessing the Quality of Fixation of a Complete Denture of the Lower Jaw Using High-Viscosity Elastomers // Institut stomatologii. 2013. No. 1. P. 38–39. (In Russian).

- логии // Современ. ортопед. стоматология. 2012. № 17. С. 70–71.
7. Jang D. E., Lee J. Y., Jang H. S. et al. Color Stability, Water Sorption and Cytotoxicity of Thermoplastic Acrylic Resin for Non Metal Clasp Denture // *J ADV Prosthodont.* 2015. Vol. 7, No. 4. P. 278–287.
 8. Рыжова И. П., Денисова В. Ю., Павлова Т. В. Результаты биологических исследований базисных полимеров стоматологического назначения // *Фундамент. исслед.* 2012. № 8. С. 407–409.
 9. Улитовский С. Б., Леонтьев А. А. Определение степени фиксации съемных зубных протезов к протезному ложу // *Дентал-ЮГ.* 2009. № 5 (65). С. 18–19.
 10. Arita M., Nagayoshi M., Fukuizumi T. et al. Microbicidal Efficacy of Ozonated Water against *Candida Albicans* Adhering to Acrylic Denture Plates // *Oral Microbiology and Immunology.* 2005. No. 4. P. 206–210.
 11. Bettencourt A. F., Pinheiro L. M., Castro M. F. et al. Biodegradation of Acrylic Based Resins // *Dental Materials.* 2010. Vol. 26. No. 5. P. 171–180.
 12. Goiato M. C. Medeiros R. A., Sonogo M. V. Acrylic Resin Cytotoxicity for Denture Base – Literature Review // *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2015. Vol. 24, No. 4. P. 679–686.
 13. Rostoka D., Kroïcha I., Kuznetsova V. et al. *Candida Albicans* Adhesion to Plastics during Correction of Removable Dentures // *Stomatologiya.* 2004. Vol. 83, No. 5. P. 14–16. (In Russian).
 6. Ryzhova I. P., Denisova V. Yu. Diagnostic Capabilities of Determining the Bioinertness of Structural Materials in Prosthetic Dentistry // *Sovremennaya ortopedicheskaya stomatologiya.* 2012. No. 17. P. 70–71. (In Russian).
 7. Jang D. E., Lee J. Y., Jang H. S. et al. Color Stability, Water Sorption and Cytotoxicity of Thermoplastic Acrylic Resin for Non Metal Clasp Denture // *J ADV Prosthodont.* 2015. Vol. 7, No. 4. P. 278–287.
 8. Ryzhova I. P., Denisova V. Yu., Pavlova T. V. The Results of Biological Studies of Basic Polymers for Dental Purposes // *Fundamental'nye issledovaniya.* 2012. No. 8. P. 407–409. (In Russian).
 9. Ulitovskij S. B., Leont'ev A. A. Determination of the Degree of Fixation of Removable Dentures to the Prosthetic Bed // *Dental-YUG.* 2009. No. 5 (65). P. 18–19. (In Russian).
 10. Arita M., Nagayoshi M., Fukuizumi T. et al. Microbicidal Efficacy of Ozonated Water against *Candida Albicans* Adhering to Acrylic Denture Plates // *Oral Microbiology and Immunology.* 2005. No. 4. P. 206–210.
 11. Bettencourt A. F., Pinheiro L. M., Castro M. F. et al. Biodegradation of Acrylic Based Resins // *Dental Materials.* 2010. Vol. 26. No. 5. P. 171–180.
 12. Goiato M. C. Medeiros R. A., Sonogo M. V. Acrylic Resin Cytotoxicity for Denture Base – Literature Review // *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2015. Vol. 24, No. 4. P. 679–686.
 13. Rostoka D., Kroïcha I., Kuznetsova V. et al. *Candida Albicans* Adhesion to Plastics during Correction of Removable Dentures // *Stomatologiya.* 2004. Vol. 83, No. 5. P. 14–16. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чесноков Владислав Анатольевич – врач-ортопед, Городская стоматологическая поликлиника № 4, г. Омск; e-mail: chesnokov_vladis@mail.ru. PИHЦ ID: 769131, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4100-9354>.

Чеснокова Марина Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ; профессор кафедры химической технологии и биотехнологии, Омский государственный технический университет, e-mail: chesnokova_marin@mail.ru. PИHЦ ID: 619644, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9055-977X>, M-8171-2016.

Жеребцов Владимир Вячеславович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортодонтии, Омский государственный медицинский университет Минздрава РФ.

ABOUT THE AUTHORS

Vladislav A. Chesnokov – Orthopedic Surgeon, City Dental Hospital No. 4, Omsk; e-mail: chesnokov_vladis@mail.ru, RSCI ID: 769131, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4100-9354>.

Marina G. Chesnokova – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor, Microbiology, Virology and Immunology Department, Omsk State Medical University; Associate Professor, Chemical Engineering and Bioengineering Department, Omsk State Technical University; e-mail: chesnokova_marin@mail.ru, RSCI ID: 619644, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9055-977X>, M-8171-2016.

Vladimir V. Zherebtsov – PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Orthodontics, Omsk State Medical University; e-mail: stomaomsk@yandex.ru.

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ТРОМБОФИЛИИ ПРИ ОСЛОЖНЕННОМ ТЕЧЕНИИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДАХ БЕРЕМЕННОСТИ

Л. Д. Белоцерковцева, Т. И. Исаев, Л. В. Коваленко

Цель – провести анализ современной литературы для определения распространенности осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности при носительстве полиморфизмов генов системы свертывания крови. **Материал и методы.** Проведен анализ литературных источников по базам данных Cochrane, PubMed, eLIBRARY и Scopus за последние 10 лет. Поиск проводился по ключевым словам: неблагоприятные исходы беременности, тромбофилии, полиморфизмы, невынашивание беременности, внутриутробная задержка развития, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др. **Результаты.** Распространенность полиморфизмов генов системы гемостаза варьируется в европейской и азиатской популяциях. Остается нерешенным вопрос, почему у одних носителей генов тромбофилии осложнения формируются, а у других – нет. Необходим системный подход к изучению данного вопроса с учетом анамнеза, коморбидного фона, образа жизни и др. Для полиморфизмов генов свертывающей системы крови, по всей вероятности, характерна некоторая этническая специфичность, что представляет особый интерес в таком многонациональном государстве, как Российская Федерация.

Ключевые слова: тромбофилия, невынашивание беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная гибель плода.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

ВВЕДЕНИЕ

На развитие неблагоприятных исходов беременности сильное влияние оказывают большие акушерские синдромы. Некоторые авторы [1] считают, что ключевое значение имеют дефекты плацентации, в первую очередь, недостаточная ее глубина. Данная патология может быть обусловлена рядом при-

чин, к которым относятся дефекты миометрия матки и нарушения системы гемостаза. Однако дефекты свертывающей системы крови выступают как самостоятельный фактор риска осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности. В первую очередь речь идет о нарушениях, связанных

HEREDITARY THROMBOPHILIA DURING COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

L. D. Belotserkovtseva, T. I. Isaev, L. V. Kovalenko

The aim of the study is to analyze the contemporary literature to determine the prevalence of complicated course and adverse pregnancy outcomes with gene polymorphisms of the blood coagulation system. **Material and methods.** The analysis of literary sources in the Cochrane, PubMed, eLIBRARY and Scopus databases for the last 10 years is carried out. The search is conducted by keywords: adverse pregnancy outcomes, thrombophilia, polymorphisms, miscarriage, intrauterine growth retardation, intrauterine fetal death, premature detachment of a normally located placenta, etc. **Results.** The prevalence of gene polymorphisms of hemostasis varies in European and Asian populations. It is still unclear why some carriers of thrombophilic genes experience complications, while others do not. A more systematic approach to the study is necessary, taking into account anamnesis, comorbid background, lifestyle, etc. Gene polymorphisms of blood coagulation are likely to have some ethnic specificity, which is of particular interest in such a multinational state as the Russian Federation.

Keywords: thrombophilia, miscarriage, premature detachment of a normally located placenta, intrauterine fetal death.

с повышенной свертываемостью крови и/или ингибированием процессов фибринолиза вследствие как приобретенных, так и наследственных факторов, что и приводит к повышению протромбогенной активности [2]. R. Romero и др. [3] считают, что недостаточная глубина инвазии трофобласта приводит к нарушению трансформации спиральных артерий, что было выявлено при биопсии плацентарного ложа у пациентов с перечисленными акушерскими синдромами. Какие же причины влияют на недостаточную глубину инвазии трофобласта? В научной литературе к значимым наследственным тромбофилиям относят полиморфизм V фактора Лейдена (проявляется в повышении устойчивости к воздействию активированного протеина С (PC)); дефицит протеина С, протеина S и антитромбина III (AT III); мутацию генов фолатного цикла (MTHFR, MTRR и др.); мутацию протромбина 20210A [4] и др.

Варианты последовательностей полипептидной цепи дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), отличающиеся друг от друга заменой одного нуклеотида на другой, выпадением или их вставкой, изменением последовательности расположения нуклеотидов, носят название «полиморфизм». Однонуклеотидные полиморфизмы генов (SNP – Single nucleotide polymorphism), детерминирующих предрасположенность к тромбофилиям, определялись в различных популяциях по всему миру.

Работами, способствовавшими началу активного изучения вопроса тромбозов, стали труды Рудольфа Вирхова (1856), в одном из которых [5] были обоснованы этиология и патогенез данного заболевания: снижение скорости кровотока, повреждение стенки сосуда любой этиологии, изменение состава крови. Данный комплекс носит название «триады Вирхова». По сей день остаются дискуссионными вопросы значимости каждого из факторов в развитии тромботических осложнений. Нарушение целостности может носить как структурный (травматизация ввиду воздействия токсинов микроорганизмов, эндотоксинов и компонентов клеточной стенки, иммунных комплексов и цитокинов, липопротеинов низкой плотности и холестерина, гомоцистеина), так и функциональный характер, когда нарушения являются следствием изменения метаболизма клетки, снижения энергетических ресурсов, ингибирования антитромбогенной системы стенки сосуда и др.

Исследование системы гемостаза получило реальное развитие в 1930–1950-е гг. XX столетия. Тогда было обнаружено влияние на гемостаз следующих факторов: фактора фон Виллебранда (1931), фактора V (1947), фактора VII (1951), фактора IX (1952), фактора XI (1953), фактора XII (1955), фактора X (1956) [6] и др.

Термин «тромбофилия» был впервые использован в 1965 г. О. Эгбергом [7]. Этим термином он обозначил предрасположенность к тромбозу, диагностированную у пациентов с наследственным дефицитом антитромбина III. В современной медицине термин «тромбофилия» используется для обозначения состояния гемостаза, предрасположенного к формированию тромбозов. Состояние характеризуется, как правило, относительно ранним началом (35–45 лет), склонностью к рецидивам, наследственностью (хотя есть и не наследственные формы), диффузностью, увеличением активированного частичного тромбопластинового времени без видимых на то причин.

Тромбофилия может быть классифицирована как врожденная и приобретенная. Врожденная (или наследственная) характеризуется повышенной протромбогенной активностью ввиду наличия полиморфизмов генов системы гемостаза. Приобретенные тромбофилии формируются, как правило, в результате травм (с нарушением целостности сосудистой стенки, в том числе и при катетеризации сосудов), приема медикаментов (оральные контрацептивы, глюкокортикостероиды и др.) или при наличии сопутствующих заболеваний (заболевания печени, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, в том числе антифосфолипидный синдром и системная красная волчанка, инфекционный процесс, ожирение и др.).

Несмотря на развитие перинатальной медицины, неблагоприятные исходы беременности представляют собой в настоящее время одну из наиболее насущных проблем акушерства. Предметом споров исследователей по сей день является наличие (или отсутствие) связи между носительством генов тромбофилии и неблагоприятными исходами и осложнениями беременности, включая тяжелую преэклампсию, отслойку плаценты, задержку роста плода, антенатальную гибель плода и др. Перечисленные состояния могут в значительной степени способствовать материнской и внутриутробной заболеваемости и, что гораздо важнее, смертности. Дополнительно риски тромботических осложнений возрастают при сочетании у женщины антифосфолипидного синдрома с наследственными тромбофилическими состояниями. Несмотря на это, риски гестационных и тромботических осложнений, по всей вероятности, различны и требуют более подробного изучения.

Ключевая роль в патогенезе патологии беременности отводится тромбозам сосудов маточно-плацентарной системы кровообращения [8–9]. Ряд авторов предполагают, что наличие любого состояния, связанного с повышением свертываемости крови, может привести к венозным и артериальным тромбозам и нарушениям плацентарного кровообращения. Это в свою очередь приводит к развитию тяжелых известных акушерских осложнений [2, 10]

Цель – провести анализ современной литературы для определения распространенности осложненного течения и неблагоприятных исходов беременности при носительстве полиморфизмов генов системы свертывания крови.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ литературных источников по базам данных Cochrane, PubMed, eLIBRARY и Scopus за последние 10 лет. Поиск проводился по ключевым словам: неблагоприятные исходы беременности, тромбофилии, полиморфизмы генов, невынашивание беременности, внутриутробная задержка развития, внутриутробная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и др.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Имеются данные, подтверждающие возможность обнаружения наследственных и приобретенных тромбофилий у 49–65 % беременных с осложненной беременностью против 18–22 % женщин с нормально протекающей беременностью. Речь идет о клинически значимых тромбофилиях, экспрессия генов которых чаще всего приводит к осложнениям во время бере-

менности. Это предполагает в несколько раз более высокий риск развития тромбофилий у женщин с осложненным течением беременности. В соответствии с этим авторы [11] предлагают проведение антенатального скрининга на приобретенные и врожденные тромбофилии у женщин с предшествующими неблагоприятными исходами беременности с целью подбора антикоагулянтной или антиагрегантной терапии. Ряд авторов поддерживают данный подход и предполагают, что осложненное течение беременности является следствием микротромбов, тромбозов и инфарктов плаценты [12].

Несмотря на наличие исследований, подтверждающих высокий риск развития осложнений беременности у женщин с любым типом тромбофилии, многие современные рекомендации не предусматривают проведения антенатального скрининга на тромбофилии у пациентов группы риска и, более того, выступают против него [11, 13]. Исключение составляют пациенты с отягощенным семейным и акушерским анамнезом по тромбоэмболическим осложнениям, осложненному течению беременности и неблагоприятным исходам беременности со стороны матери и/или плода. Против проведения скрининга свидетельствуют результаты исследований, в которых не было выявлено наличия связи между тромбофилиями, ответственными за гиперкоагуляцию, и неблагоприятными исходами беременности [14].

Снижение содержания протеина S и/или протеина C усиливает апоптоз клеток трофобласта, что приводит к нарушениям инвазии и имплантации; полиморфизмы генов фолатного цикла могут приводить к нарушению процессов пролиферации эмбриональных клеток и др. Таким образом, становится понятно, что наследственные тромбофилии могут обуславливать и изменения инвазии, и патологию развития плодного яйца. Носительство полиморфизма активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) при гестационном (физиологическом) гипофибринолизе ведет к избыточной депозиции фибрина и нарушению имплантации трофобласта. Ген, кодирующий белок PAI-1, носит название SERPINE-1. PAI-1 является основным ингибитором фибринолиза. При физиологически протекающей беременности его концентрация стабильно увеличивается к 20-й неделе гестационного срока и достигает своего пика к моменту родов (возрастает примерно в 3 раза). Стоит также помнить о том, что существуют разновидности PAI, например PAI-2, или плацентарный PAI, называемый так ввиду его большого выделения из человеческой плаценты. Данная разновидность PAI является ингибитором тканевой урокиназы, поэтому в литературе можно встретить его обозначение как uPAI [15].

Необходимо отметить, что в тканях (во внеклеточной среде) PAI является ключевым компонентом протеолитической системы. Реализация его функции происходит посредством взаимодействия со специфическим рецептором (uPAI), что индуцирует активацию участков связывания с цитоплазматической мембраной клеток, способствует внутриклеточному фосфорилированию и протеолизу внеклеточного матрикса с миграцией клеток. Другими словами, инициируется и поддерживается каскад процессов инвазии клеток.

Снижение фибринолитической активности плазмы, которое наблюдается при данной мутации, связано с повышением рисков развития преэклампсии,

внутриутробной задержки роста плода, плацентарной недостаточности [16–17]. Кроме того, ингибитор активатора плазминогена принимает участие в каскаде реакций, связанных с патологией ремоделирования и инвазии в плаценте, что также повышает риски неблагоприятных исходов беременности [18]. Если носительство данного полиморфизма прибавить к исходно низкой фибринолитической активности плазмы (что имеет место при беременности), значительно увеличивается вероятность возникновения тромбоэмболических осложнений.

Метаанализ 40 работ, связанных с изучением данного полиморфизма, выявил, что носительство данного мутантного гена является фактором высокого риска привычного невынашивания беременности [19–20].

Как известно, высокий уровень гомоцистеина в крови является самостоятельным фактором риска развития заболеваний периферических сосудов и сердечно-сосудистой системы. На концентрацию его в крови может влиять ряд факторов, связанных с особенностями рациона. Дефицит в потребляемой пище витаминов B6 и/или B12, фолиевой кислоты способствует формированию гипергомоцистеинемии, имеющей относительно более благоприятный характер, поскольку корректируется изменением диеты. К другим причинам развития гипергомоцистеинемии относится генетическая (врожденная) патология вследствие мутации генов-регуляторов фолатного цикла (MTR – метионин-синтаза (синтаза), MTRR – метионин-синтаза редуктаза, MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза). В этом случае развивается генетически детерминированный дефект одного из ферментов, метаболизирующих гомоцистин (метилентетрагидрофолатредуктаза, метионин-синтаза редуктаза, метионин-синтаза и др). Цистатион-бета-синтаза осуществляет транссульфирование (перенос атома серы) метиона на цистеин с образованием цистатиона, что происходит в присутствии специфического катализатора – пиридоксальфосфатзависимой цистатион-бета-синтазы.

Экспрессия гена MTRR приводит к синтезу фермента метионин-синтазы редуктазы, которая отвечает за реметилирование гомоцистеина до метионина, также выполняет белково-синтетическую и ряд других функций. К возможным генотипам данной тромбофилии относятся следующие: A/A, A/G и G/G. Носительство этого полиморфизма может быть ассоциировано с гипергомоцистеинемией, венозными тромбоэмболическими осложнениями, аномалиями развития плода, невынашиванием беременности и др.

Недавние исследования указывают на определенную роль нескольких генов-регуляторов фолатного цикла: A66G (66 A→G) rs1801394 SNP гена метионин-синтазы редуктазы (MTRR) и A2756G (A→G) rs1805087 при замене аденина на гуанин в 2756 позиции MTR и, следовательно, 919 аспартама на глицин, аллельного варианта гена B12-зависимой метионин-синтазы (MTR). Согласно современным представлениям предрасположенность к невынашиванию беременности, хромосомной и врожденной патологии у плода (Spina Bifida, расщелина неба или губы, синдром Дауна) выше у носителей полиморфизмов генов-регуляторов фолатного цикла [21–22].

Было установлено, что гомозиготное носительство варианта полиморфизма G/G гена MTRR A66G (замена аминокислотного остатка изолейцина на метионин в 66-й позиции) как изолировано, так и в сочетании

с другими может способствовать развитию ретрохориальной гематомы в I триместре. Также была выдвинута гипотеза о связи дефицита данного фермента (приводящего к дефициту метильных групп) и гипоконвертинэмии, которая развивается вследствие мутации фактора VII (конвертина), с развитием такого осложнения, как отслойка хориона [23].

Экспрессия гена MTR приводит к синтезу цитоплазматического фермента метионин-синтазы (5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин S-метилтрансфераза). Как ген-регулятор фолатного цикла он также отвечает за повторное метилирование гомоцистеина до метионина, выступая при этом в качестве катализатора. Ко-фактором в этом случае выступает предшественник витамина B12-кобаламина, который в виде метилкобаламина выступает переносчиком метильной группы. Нарушение этих процессов также ведет за собой развитие гипергомоцистеинэмии [21, 23].

Имеются данные о наличии связи между гипергомоцистеинэмией, связанной с полиморфизмами генов фолатного цикла (MTHFR C677T или MTHFR 1298A/C), и привычным невынашиванием беременности [24–25]. Однако ряд авторов в своих исследованиях данной связи не обнаружили [26–27]. Более того, V. H. Dissanayake и др. [28] не выявили связи носительства мутаций генов фолатного цикла (в том числе в ассоциации с другими полиморфизмами) ни с развитием преэклампсии, ни с повторным невынашиванием беременности. Не было выявлено никакой значимой связи наследственной тромбофилии с ранними или поздними потерями во время беременности.

Одним из наиболее часто встречаемых полиморфизмов является F2 20210 G > A (замена гуанина на аденин в положении 20210 в гене II фактора – протромбина). Данная мутация приводит к увеличению синтеза протромбина и, соответственно, увеличению концентрации тромбина в крови.

Протромбин – белок плазмы крови, синтезируемый печенью и относящийся к альфа-2 глобулинам, имеет массу 67 800, относительно нестабильную структуру и распадается на мелкие соединения, одним из которых является тромбин, имеющий молекулярную массу 33 700. Нормальная концентрация протромбина в плазме составляет 15 мг/дл.

Было обнаружено, что носительство данной мутации повышает риск развития тромбоэмболических осложнений в несколько раз. На примере данного полиморфизма была обнаружена этническая специфичность, проявлявшаяся в более высокой частоте встречаемости в европейской популяции и низкой – в азиатской [29].

Мутация гена протромбина ассоциируется с повторным невынашиванием беременности во всех триместрах беременности. В то же время в исследовании, проведенном в Мэриленде, США (Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development), не было установлено достоверной связи между носительством мутации гена протромбина и невынашиванием беременности. В исследовании приняли участие в общей сложности 157 (3,8 %) женщин с мутацией гена протромбина (156 гетерозиготных и одна гомозиготная). Частота встречаемости невынашивания беременности, преэклампсии, рождения детей с низкой массой тела и отслоек плаценты не имела существенных различий в группе с носительством мутации G20210A и без нее. Три эпизода тромбоэмбо-

лических осложнений произошло у женщин без носительства данной мутации [29]. Однако в другом исследовании не было выявлено статистически значимой связи между ассоциациями мутантных аллелей PAI-1, F2, F5, MTHFR и тромботическими осложнениями [30].

Существуют наследственные тромбофилии, обусловленные изменениями рецепторного аппарата тромбоцитов, например, мутации гена ITGB3. Данный рецептор носит также название гликопротеина-IIIa (platelet glycoprotein III – GPIIIa), или интегрин бета-3. При данной мутации в первую очередь происходят изменения в тромбоцитарных рецепторах фибриногена. К функциям данного белка относится обеспечение взаимосвязи между фибриногеном плазмы и тромбоцитами, что ведет за собой агрегацию последних и закрытие поврежденного участка эндотелия. Кроме того, он отвечает за рецепцию фибронектина и фактора VIII (Виллебранда).

GPIIIa PLA-1/PLA-2 (PLA-тромбоцитарный антиген/тромбоцит-специфический антиген) считаются аллоантигенами, вовлеченными в развитие плода и имеющими отношение к неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении. По имеющимся данным, нет опубликованных исследований, в которых установлена вероятная связь между PLA-2 GPIIIa и ранними выкидышами. Однако наличие данной связи принято считать вероятным, так как благоприятный исход беременности требует эффективного кровообращения в системе «мать – плацента – плод». Нарушения кровообращения в данной системе, вероятно, могут быть обусловлены изменениями гемостаза, связанными с высокой реактивностью тромбоцитов.

К возможным генотипам относятся мутации тимина (Т) на цитозин (С) – Т/Т, Т/С, С/С. В данных генотипах происходит замена тимина (Т) на цитозин (С) в положении 1565, соответственно, получается обозначение Т1565С. Носительство данного полиморфного гена может быть ассоциировано с нарушениями коронарного кровотока, тромбоэмболиями, аутизмом, тромбоцитопенией новорожденных и др. [31–32]. Стоит отметить, что по сравнению с другими генами-кандидатами влияние данного полиморфизма на течение беременности представляется менее изученным (меньшее количество источников).

К числу генов-кандидатов, мутации которых могут приводить к осложненному течению беременности, относится ген фибриноген бета-полипептид (FGB). Экспрессия данного гена кодирует аминокислотную последовательность белка фибриногена. Это высокомолекулярный белок (молекулярная масса – 340 000) длиной 45 нм с нормальными значениями его в плазме 100–700 мг/дл. Синтез его происходит в печени. Из кровеносного русла в тканевой интерстиций данный белок практически не выходит ввиду относительно большой молекулярной массы. Однако при достаточном увеличении проницаемости сосудистой стенки и попадании фибриногена в интерстициальную жидкость свертывание ее происходит практически тем же путем, что и в крови/плазме. Полиморфизм гена FGB характеризуется заменой гуанина (G) на аденин (A) в позиции 180790. Поэтому данный полиморфизм обозначается как FGB (455 > A, rs1800790). К вариантам генотипа в этом случае относятся G/G (нормальные значения фибриногена в крови), G/A (умеренное повышение) и A/A (значительное увеличение концентрации фибриногена) [33].

В своей работе С. Тиссонi и др. [34] установили, что носительство этой мутации может способствовать повторному невынашиванию беременности при гомозиготном носительстве (A/A). Однако не было выявлено статистически значимой разницы в частоте встречаемости данных аллелей в группах женщин с привычным невынашиванием беременности и здоровых женщин. Это наводит на мысль, что привычные выкидыши вероятнее будут встречаться при комбинации данного полиморфизма с другими полиморфизмами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то, что изучение тромбофилий и связанных с ними осложнений длится на протяжении нескольких десятков лет, нет единого мнения о связи носительства перечисленных мутаций с осложненным течением беременности. Распространенность полиморфизмов генов системы гемостаза варьируется в европейской и азиатской популяциях [29, 35–36]. Более того, для некоторых мутаций была обнаружена этническая специфичность [29], поэтому не всегда представляется возможным точно установить связь между носительством мутантного гена и возникновением тромбоэмболических осложнений у пациента. В про-

нализированной литературе не встречались упоминания о наличии или отсутствии связи тромботических осложнений у носителей полиморфизмов с образом жизни, характером питания, трудовой деятельностью и т. д. [37]. Остается нерешенным вопрос, почему у одних носителей упомянутых полиморфизмов имеют место тромботические состояния, а у других – нет (независимо от того, гомо- или гетерозиготное носительство). При изучении влияния наследственных тромбофилий на течение и исходы беременности необходим комплексный подход с учетом сопутствующей патологии, акушерского анамнеза, образа жизни, характера деятельности, наличия/отсутствия взаимодействия нескольких полиморфизмов генов системы гемостаза. По-видимому, осложненное течение беременности будет встречаться чаще у женщин с сочетанием нескольких полиморфизмов.

Вероятность наличия этнической специфичности для полиморфизмов генов свертывающей системы крови имеет особый интерес в таком многонациональном государстве, как Российская Федерация. Представляется важным и актуальным дальнейшее изучение вопроса влияния носительства генов тромбофилии на течение и исходы беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are Associated with Disorders of Deep Placentation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011. No. 204 (3). P. 193–201. DOI 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
2. Bates S. Preventing Thrombophilias-Related Complications of Pregnancy: an Update // *Exert Rev Hematol*. 2013. No. 6 (3). P. 287–300.
3. Romero R., Kusanovic J. P., Chaiworapongsa T., Hassan S. S. Placental Bed Disorders in Preterm Labor, Preterm PROM, Spontaneous Abortion and Abruptio Placentae // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. June 2011. Vol. 25, Iss. 3. P. 313–327. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006.
4. Kosar A., Kasapoglu B., Kalyouncu S., Turan H., Balcik S., Emime I. et al. Treatment of Adverse Perinatal Outcome in Inherited Thrombophilias: a Clinical Study // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2011. No. 22. P. 14–18. DOI 10.1097/MBC.0b013e32834013f2.
5. Virchow R. L. K. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main, 1856.
6. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG : Practice Bulletin No. 138, 2013. Sep. No. 122 (3). P. 706–716.
7. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia // *Thromb Diath Haemorrh*. 1965. Vol. 13. P. 516–530.
8. Said J., Higgins J., Moses E., Walker S., Monagle P., Brennecke S. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes: a Case-Control Study in an Australian Population // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012. No. 91. P. 250–255. DOI 10.1111/j.1600-0412.2011.01293.x.
9. De Vries J., Pampus M. G., Hague W. M., Bezemer P. D., Joosten J. H. Low-molecular-Weight Heparin Added to Aspirin in the Prevention of Recurrent Early-

REFERENCES

1. Brosens I., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are Associated with Disorders of Deep Placentation // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011. No. 204 (3). P. 193–201. DOI 10.1016/j.ajog.2010.08.009.
2. Bates S. Preventing Thrombophilias-Related Complications of Pregnancy: an Update // *Exert Rev Hematol*. 2013. No. 6 (3). P. 287–300.
3. Romero R., Kusanovic J. P., Chaiworapongsa T., Hassan S. S. Placental Bed Disorders in Preterm Labor, Preterm PROM, Spontaneous Abortion and Abruptio Placentae // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. June 2011. Vol. 25, Iss. 3. P. 313–327. DOI 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.006.
4. Kosar A., Kasapoglu B., Kalyouncu S., Turan H., Balcik S., Emime I. et al. Treatment of Adverse Perinatal Outcome in Inherited Thrombophilias: a Clinical Study // *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 2011. No. 22. P. 14–18. DOI 10.1097/MBC.0b013e32834013f2.
5. Virchow R. L. K. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt am Main, 1856.
6. Inherited Thrombophilias in Pregnancy. ACOG : Practice Bulletin No. 138, 2013. Sep. No. 122 (3). P. 706–716.
7. Egeberg O. Inherited Antithrombin Deficiency Causing Thrombophilia // *Thromb Diath Haemorrh*. 1965. Vol. 13. P. 516–530.
8. Said J., Higgins J., Moses E., Walker S., Monagle P., Brennecke S. Inherited Thrombophilias and Adverse Pregnancy Outcomes: a Case-Control Study in an Australian Population // *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2012. No. 91. P. 250–255. DOI 10.1111/j.1600-0412.2011.01293.x.
9. De Vries J., Pampus M. G., Hague W. M., Bezemer P. D., Joosten J. H. Low-molecular-Weight Heparin Added to Aspirin in the Prevention of Recurrent Early-

- Onset Pre-Clampsia in Women with Inheritable Thrombophilia: the FRUIT-RCT // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. No. 10. P. 64–72.
10. Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I. et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008. No. 133. Suppl. 6. P. 844S–886S.
 11. Myers B., Pavord S. Heritable Thrombophilias: Implications for Pregnancy and Current Evidence for Treatment // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011. No. 13 (4). P. 225–230. DOI 10.1576/toag.13.4.225.27687.
 12. Dizon-Townson D. S., Meline L., Nelson L. M. et al. Fetal Carriers of the Factor V Leiden Mutation are Prone to Miscarriage and Placental Infarction // *Am J Obstet Gynecol*. 1997. No. 177 (2). P. 402–405.
 13. Unterscheider J., Kane S. C., Cutts B., Savoia H., Said J. M. (2017). The Role of Thrombophilia Testing in Women with Adverse Pregnancy Outcomes // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017. No. 19 (2). P. 163–172. DOI 10.1111/tog.12366.
 14. Branch D. W. The Truth About Inherited Thrombophilias and Pregnancy // *Obstet Gynecol*. 2010. No. 115 (1). P. 2–4. DOI 10.1097/AOG.0b013e3181c879ca.
 15. Кугаевская Е. В., Гуреева Т. А., Тимошенко О. С., Соловьева Н. И. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах: обзор // *Общая реаниматология*. 2018. № 14 (6). С. 61–79. DOI 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79.
 16. Зайнулина М. С., Бикмуллина Д. Р., Корнюшина Е. А. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010. Т. 59, № 1. С. 18–30.
 17. Охтырская Т. А., Яворовская К. А., Файзуллина Н. М., Демур Н. М., Ежова Л. С. Роль PAI-1 в повторных неудачах ВРТ // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17, № 4. С. 45–49.
 18. Coolman M., Timmermans S., de Groot C. J. Angiogenic and Fibrinolytic Factors in Blood During the First Half of Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes // *Obstet Gynecol*. 2012. No. 119 (6) P. 1190–1200.
 19. Li X., Liu Y., Zhang R. et al. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss // *Med Sci Monit*. 2015. No. 21. P. 1051–1056. DOI 10.12659/MSM.892898.
 20. Chen H., Nie S., Lu M. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Reprod Immunol*. 2015. No. 73 (4). P. 292–300. DOI 10.1111/aji.12321.
 21. Kim J. H. et al. Association of Methionine Synthase and Thymidylate Synthase Genetic Polymorphisms with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss // *Fertil Steril*. 2013. P. 1674–1680.
 22. Yang M., Gong T. Maternal Gene Polymorphisms Involved in Folate Metabolism and the Risk of Having a Down Syndrome Offspring: a Meta-Analysis // *Mutagenesis*. 2013. No. 6. P. 661–671.
- Onset Pre-Clampsia in Women with Inheritable Thrombophilia: the FRUIT-RCT // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011. No. 10. P. 64–72.
10. Bates S. M., Greer I. A., Pabinger I. et al. Venous Thromboembolism, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy: American College of Chest Physicians-based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // *Chest*. 2008. No. 133. Suppl. 6. P. 844S–886S.
 11. Myers B., Pavord S. Heritable Thrombophilias: Implications for Pregnancy and Current Evidence for Treatment // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2011. No. 13 (4). P. 225–230. DOI 10.1576/toag.13.4.225.27687.
 12. Dizon-Townson D. S., Meline L., Nelson L. M. et al. Fetal Carriers of the Factor V Leiden Mutation are Prone to Miscarriage and Placental Infarction // *Am J Obstet Gynecol*. 1997. No. 177 (2). P. 402–405.
 13. Unterscheider J., Kane S. C., Cutts B., Savoia H., Said J. M. (2017). The Role of Thrombophilia Testing in Women with Adverse Pregnancy Outcomes // *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2017. No. 19 (2). P. 163–172. DOI 10.1111/tog.12366.
 14. Branch D. W. The Truth About Inherited Thrombophilias and Pregnancy // *Obstet Gynecol*. 2010. No. 115 (1). P. 2–4. DOI 10.1097/AOG.0b013e3181c879ca.
 15. Kugaevskaya E. V., Gureeva T. A., Timoshenko O. S., Solovieva N. I. The Urokinase-Type Plasminogen Activator System is Normal and in Life-Threatening Processes (Review) // *General Resuscitation*. 2018. No. 14 (6). P. 61–79. DOI 10.15360/1813-9779-2018-6-61-79. (In Russian).
 16. Zainulina M. S., Bikmullina D. R., Korniyushina E. A. Thrombophilia: Etiological Factor or Pathogenetic Aspect of the Complicated Course of Pregnancy // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010. No. LIX (1). P. 18–30. (In Russian).
 17. Okhtyrskaya T. A., Yavorovskaya K. A., Fayzullina N. M., Demura N. M., Yezhova L. S. The Role of PAI-1 in Repeated ART Failures // *Reproduction Problems*. 2011. No. 4 P. 45–49. (In Russian).
 18. Coolman M., Timmermans S., de Groot C. J. Angiogenic and Fibrinolytic Factors in Blood During the First Half of Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes // *Obstet Gynecol*. 2012. No. 119 (6) P. 1190–1200.
 19. Li X., Liu Y., Zhang R. et al. Meta-Analysis of the Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 4G/5G Polymorphism and Recurrent Pregnancy Loss // *Med Sci Monit*. 2015. No. 21. P. 1051–1056. DOI 10.12659/MSM.892898.
 20. Chen H., Nie S., Lu M. Association between Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Reprod Immunol*. 2015. No. 73 (4). P. 292–300. DOI 10.1111/aji.12321.
 21. Kim J. H. et al. Association of Methionine Synthase and Thymidylate Synthase Genetic Polymorphisms with Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss // *Fertil Steril*. 2013. P. 1674–1680.
 22. Yang M., Gong T. Maternal Gene Polymorphisms Involved in Folate Metabolism and the Risk of Having a Down Syndrome Offspring: a Meta-Analysis // *Mutagenesis*. 2013. No. 6. P. 661–671.

23. Буштырева И. О., Кузнецова Н. Б., Пелогейна Е. И. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла и риском развития тромбофилии в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности // Современные технологии в медицине. 2015. Т. 7, № 3. С. 84–89.
24. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnani A., Akhondi M., Hadavi R., Shiraz E., Jeddi-Tehrani M. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy loss // J Reprod Infertil. 2012. No. 13. P. 89–94.
25. Farahmand K., Totonchi M., Hashemi M., Reyhani Sabet F., Kalantari H., Gourabi H., Mohseni M. A. Thrombophilic Genes Alterations as Risk Factor for Recurrent Pregnancy Loss // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. No. 29. P. 1269–1273.
26. Abu-Asab N. S., Ayeshe S. K., Ateeq R. O., Nassar S. M., El-Sharif W. A. Association of Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Palestinian Women // Obstet Gynecol Int. 2011. 6 p. DOI 10.1155/2011/689684.
27. Yildiz G., Yavuzcan A., Yildiz P., Süer N., Tandoğan N. Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Turkish Women – a Real Phenomenon? // Ginekol Pol. 2012. No. 83. P. 598–603.
28. Dissanayake V. H., Sirisena N. D., Weerasekera L. Y., Gammulla C. G., Seneviratne H. R., Jayasekara R. W. Candidate Gene Study of Genetic Thrombophilic Polymorphisms in Preeclampsia and Recurrent Pregnancy Loss in Sinhalese Women // J Obstet Gynaecol Res. 2012. No. 38. P. 1168–1176.
29. Iver R. M., Zhao Y., Spong C. Y., Sibai B., Wendel G. Jr. et al. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications // Obstet Gynecol. 2010. No. 115. P. 14–20.
30. Момот А. П., Лыдина И. В., Зоренко В. Ю., Борисова О. Г., Цывкина Л. П., Тараненко И. А. Факторы риска неудач экстракорпорального оплодотворения при нарушениях гемостаза и их коррекция // Гематология и трансфузиология. 2013. Т. 58, № 2. С. 18–22.
31. Khatami M., Heidari M. M. Common rs5918 (PIA1/A2) Polymorphism in the ITGB3 Gene and Risk of Coronary Artery Disease // Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases. 2016. No. 1. P. 9–15. DOI 10.5114/amsad.2016.59587.
32. Napolioni V., Lombardi F. et al. Family-based Association Study of ITGB3 in Autism Spectrum Disorder and its Endophenotypes // European Journal of Human Genetics. No. 19 (3). P. 353–359. DOI 10.1038/ejhg.2010.180.
33. Lee S. H., Kim M. K., Park M. S., Choi S. M., Kim J. T., Kim B. C., Cho K. H. beta-Fibrinogen Gene-455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients // J Clin Neurol. 2008. No. 4 (1). P. 17–22. DOI 10.3988/jcn.2008.4.1.17.
34. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A Polymorphisms and Recurrent Miscarriage // Gynecol Obstet Invest. 2011. No. 71 (3). P. 198–201. DOI 10.1159/000317522.
35. Bogdanova N., Markoff A. Hereditary Thrombophilic Risk Factors for Recurrent Pregnancy Loss // Journal of Community Genetics. 2010. No. 1 (2). P. 47–53. DOI 10.1007/s12687-010-0011-3.
36. Dawood F. Inherited and Acquired Thrombophilia in Pregnancy // Thrombophilia. 2011. P. 100-120.
23. Bushtyрева I. O., Kuznetsova N. B., Pelogeina E. I. The role of Genetic Polymorphisms Associated with Impaired Folate Cycle and the Risk of Thrombophilia in the Genesis of Retrochorial Hematoma in the First Trimester of Pregnancy // Clinical Medicine. 2015. Vol. 7. No. 3 P. 84–88. (In Russian).
24. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnani A., Akhondi M., Hadavi R., Shiraz E., Jeddi-Tehrani M. Combination of Thrombophilic Gene Polymorphisms as a Cause of Increased the Risk of Recurrent Pregnancy loss // J Reprod Infertil. 2012. No. 13. P. 89–94.
25. Farahmand K., Totonchi M., Hashemi M., Reyhani Sabet F., Kalantari H., Gourabi H., Mohseni Meybodi A. 2016. Thrombophilic Genes Alterations as Risk Factor for Recurrent Pregnancy Loss // J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. No. 29. P. 1269–1273.
26. Abu-Asab N. S., Ayeshe S. K., Ateeq R. O., Nassar S. M., El-Sharif W. A. Association of Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Palestinian Women // Obstet Gynecol Int. 2011. 6 p. DOI 10.1155/2011/689684.
27. Yildiz G., Yavuzcan A., Yildiz P., Süer N., Tandoğan N. Inherited Thrombophilia with Recurrent Pregnancy Loss in Turkish Women – a Real Phenomenon? // Ginekol Pol. 2012. No. 83. P. 598–603.
28. Dissanayake V. H., Sirisena N. D., Weerasekera L. Y., Gammulla C. G., Seneviratne H. R., Jayasekara R. W. Candidate Gene Study of Genetic Thrombophilic Polymorphisms in Preeclampsia and Recurrent Pregnancy Loss in Sinhalese Women // J Obstet Gynaecol Res. 2012. No. 38. P. 1168–1176.
29. Iver R. M., Zhao Y., Spong C. Y., Sibai B., Wendel G. Jr. et al. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications // Obstet Gynecol. 2010. No. 115. P. 14–20.
30. Momot A. P., Lydina I. V., Zorenko V. Yu., Borisova O. G., Tsyvkina L. P., Taranenko I. A. Risk Factors for in Vitro Fertilization Failures with Hemostatic Disorders and their Correction // Hematology and Transfusiology. 2013. Vol. 58, No. 2. P. 18–22. (In Russian).
31. Khatami M., Heidari M. M. Common rs5918 (PIA1/A2) Polymorphism in the ITGB3 Gene and Risk of Coronary Artery Disease // Archives of Medical Science – Atherosclerotic Diseases. 2016. No. 1. P. 9–15. DOI 10.5114/amsad.2016.59587.
32. Napolioni V., Lombardi F. et al. Family-based Association Study of ITGB3 in Autism Spectrum Disorder and its Endophenotypes // European Journal of Human Genetics. No. 19 (3). P. 353–359. DOI 10.1038/ejhg.2010.180.
33. Lee S. H., Kim M. K., Park M. S., Choi S. M., Kim J. T., Kim B. C., Cho K. H. beta-Fibrinogen Gene -455 G/A Polymorphism in Korean Ischemic Stroke Patients // J Clin Neurol. 2008. No. 4 (1). P. 17–22. DOI 10.3988/jcn.2008.4.1.17.
34. Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A Polymorphisms and Recurrent Miscarriage // Gynecol Obstet Invest. 2011. No. 71 (3). P. 198–201. DOI 10.1159/000317522.
35. Bogdanova N., Markoff A. Hereditary Thrombophilic Risk Factors for Recurrent Pregnancy Loss // Journal of Community Genetics. 2010. No. 1 (2). P. 47–53. DOI 10.1007/s12687-010-0011-3.
36. Dawood F. Inherited and Acquired Thrombophilia in Pregnancy // Thrombophilia. 2011. P. 100-120.

37. Мазайшвили К. В., Дрожжин Е. В., Зорькин А. А., Мамедов Р. Э. Посттромботическая болезнь: годы идут, проблема остается // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 3. С. 13–18.
37. Mazaishvili C. V., Drozhzhin E. V., Zorkin A. A., Mamedov R. E. Post-Thrombotic Disease: as Years Pass, the Problem Stays // Vestnik SurGU. Medicina. 2017. No. 3. P. 13–18. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский клинический перинатальный центр; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Исаев Тарлан Имран оглы – врач – анестезиолог-реаниматолог, аспирант кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: tarlasha777@mail.ru.

Коваленко Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патофизиологии и общей патологии, директор Медицинского института, Сургутский государственный университет.

ABOUT THE AUTHORS

Larisa D. Belotserkovtseva – Honored Doctor of the Russian Federation, 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; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Tarlan I. Isaev – Anaesthesiologist-reanimatologist, Postgraduate, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: tarlasha777@mail.ru.

Lyudmila V. Kovalenko – Doctor of Science (Medicine), Head, Department of Pathophysiology and General Pathology, Director, Medical Institute, Surgut State University.

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИГЕННОГО ИНДЕКСА РИСКА (PRS) ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. В. Смирнова, А. У. Елмуратов

Цель – на основании анализа опубликованных в литературе научных данных определить место полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) как метода, ассоциированного с увеличением риска возникновения рака молочной железы, для принятия обоснованного решения о включении его в клиническую практику. **Материал и методы.** В базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. был проведен поиск по следующим ключевым словам: рак молочной железы, полногеномный поиск ассоциаций, полигенная оценка риска. Глубина поиска – 10 лет. **Результаты.** Рак молочной железы – самое распространенное онкологическое заболевание среди женщин во всем мире. Поиск генетических вариантов, приводящих к возникновению рака молочной железы, можно проводить методом полногеномного поиска ассоциаций. Далее на основе данных этого поиска возможно определение полигенных индексов риска (PRS), разделение женщин на группы для проведения лечения и выбора мер профилактики, наиболее эффективных для каждого конкретного вида рака.

Ключевые слова: полногеномный поиск ассоциаций, рак молочной железы, полигенный индекс риска.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Статистика заболевания РМЖ в мире и РФ.

По данным Международного агентства по исследованию рака, рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин как в развитых, так и в развивающихся странах. В России эта цифра составляет 24,7 % (рис. 1), а доля рака груди среди всех видов рака – 13 % (рис. 2). По числу летальных случаев среди женщин, у которых было выявлено онкологическое заболевание, рак груди также остается на первом месте – 16 % случаев [1–2].

Как и в других онкологических заболеваниях, ранняя диагностика является важным фактором успешности лечения РМЖ. В странах с низким и средним уров-

нем дохода РМЖ диагностируется на поздних стадиях, что приводит к увеличению количества летальных исходов и стоимости лечения.

Для выявления РМЖ у населения стран с низким и средним уровнем дохода Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует обеспечить осведомленность граждан о ранних симптомах болезни, проводить клиническое обследование молочной железы. Но даже при реализации в России такой стратегии РМЖ все еще остается самым распространенным онкологическим заболеванием, поэтому вопрос об усовершенствовании скрининговой системы стоит весьма остро [3].

PROSPECTS OF APPLYING THE POLYGENIC RISK SCORES (PRS) TO ESTIMATE THE RISK OF BREAST CANCER DEVELOPMENT

N. V. Smirnova, A. U. Elmuratov

The aim of the study is to determine the position of the genome-wide association study as a method associated with a risk increase of breast cancer development in the clinical practice. **Material and methods.** The literature search is conducted in the PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews and other databases. The keywords used for the search are breast cancer, genome-wide association study (GWAS), polygenic risk score. The search depth is 10 years. **Results.** Breast cancer is the most common oncological disease in women worldwide. For the identification of genetic variants, causing breast cancer, it is possible to use the genome-wide association study. Furthermore, the search data allows composing polygenic risk scores, dividing women into groups for treatment and choosing preventive measures that are most effective for each particular type of cancer.

Keywords: genome-wide association study (GWAS), breast cancer, polygenic risk score.

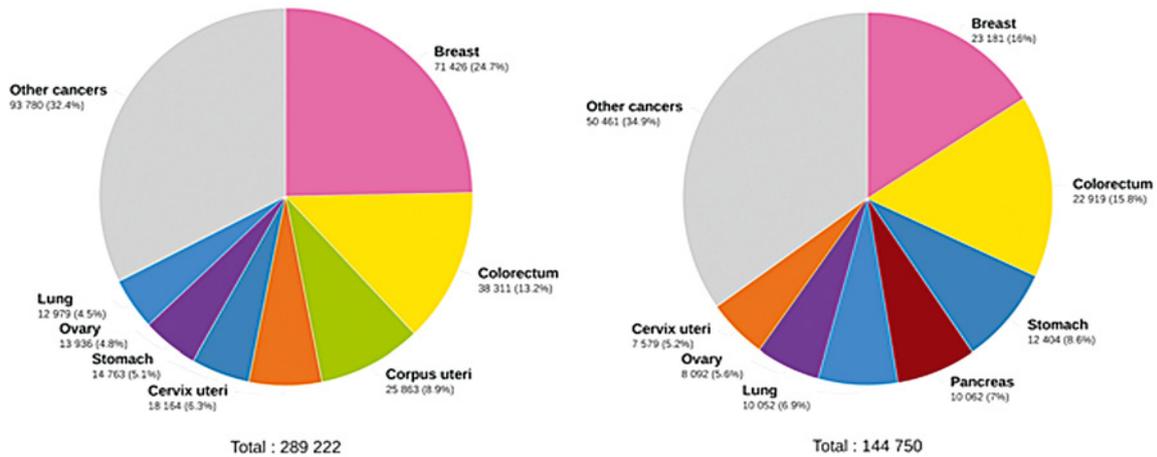


Рис. 1. График распределения случаев рака (слева) и смертности от онкологических заболеваний (справа) среди женщин всех возрастов в Российской Федерации за 2018 г. (Графики построены на базе данных GLOBOCAN 2018 и Международного агентства по исследованию рака)

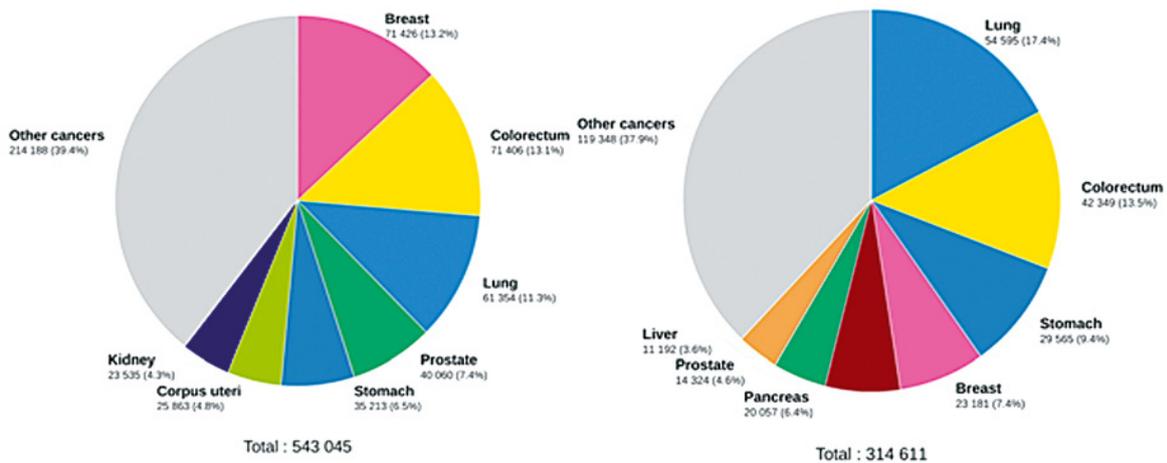


Рис. 2. График распределения случаев рака (слева) и смертности от онкологических заболеваний (справа) среди всего населения Российской Федерации за 2018 г. (Графики построены на базе данных GLOBOCAN 2018 и Международного агентства по исследованию рака)

С целью уменьшения количества смертельных случаев от РМЖ ученые и медики работают над решением вопросов повышения эффективности существующей системы скрининга; увеличения чувствительности и специфичности тестов и снижения количества их ложноположительных результатов; определения, каким женщинам надо проводить дополнительное обследование, а каким – нет.

Маммография применяется в клинической практике около 40 лет. Возраст пациенток, с которого маммография входит в программу ОМС, в разных странах незначительно варьируется, но в любом случае считается, что риск развития РМЖ в большой степени связан с возрастом женщины. Однако существует множество других факторов, влияющих на риск развития РМЖ, например, плотность молочной железы. Женщины с высокой плотностью молочной железы находятся в зоне повышенного риска, поскольку в плотной ткани сложнее заметить новообразования

на ранней стадии. Таким пациенткам необходимо дополнительное обследование, например, УЗИ или МРТ груди, в то время как для женщин с низкой плотностью молочной железы такое исследование будет избыточным [4].

Важно отметить, что помимо ранней диагностики есть еще и методы профилактики РМЖ у женщин с повышенным генетическим риском развития этого заболевания. Например, гормональная терапия, влияющая на выработку эстрогена и других гормонов, а также превентивные хирургические операции (мастэктомия, оофорэктомия) в качестве крайней меры [5].

Цель – на основании приведенных в литературе научных данных определить место полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) как метода, ассоциированного с увеличением риска возникновения рака молочной железы, для принятия обоснованного решения о включении его в клиническую практику.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен поиск данных литературы в базах PubMed, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews и др. Глубина поиска составила 10 лет. Для поиска использованы ключевые слова: рак молочной железы, полногеномный поиск ассоциаций, полигенная оценка риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

GWAS (описание метода). Большинство социально значимых заболеваний являются многофакторными, и генетическая составляющая обусловлена совместным влиянием ряда определенных мутаций в ДНК. В случае таких заболеваний выявление новых маркеров для диагностики представляется весьма сложной задачей. Один из подходов, который можно применить для ее решения, – это метод полногеномного поиска ассоциаций (Genome-wide association study, GWAS) [6–7].

GWAS активно применяют ведущие организации, занимающиеся изучением разных заболеваний, в том числе РМЖ, например, The Breast Cancer Association Consortium (BCAC) (Кембриджский университет). Кроме того, исследования с использованием метода GWAS поддерживаются такими организациями, как The Community Research and Development Information Service (CORDIS), Genome Canada (программа правительства Канады) [8].

GWAS основан на выявлении ряда однонуклеотидных замен, которые чаще встречаются у больных людей и реже – у здоровых. Выявление набора таких мутаций осуществляют с помощью ряда статистических подходов или методами машинного обучения путем сравнения геномов двух групп (группы больных и здоровых людей). Набор однонуклеотидных замен, ассоциированных с каким-либо заболеванием, получил название polygenic risk score (PRS) – полигенный индекс риска.

GWAS и рак молочной железы. В настоящее время выявлено несколько факторов, повышающих риск развития рака молочной железы (например, мутации в генах BRCA1 и BRCA2). Однако доля случаев РМЖ, вызванных мутацией в этих генах, составляет лишь малую часть от всех случаев РМЖ. С помощью современных методов генотипирования можно выявлять факторы, увеличивающие риск возникновения рака [9–10].

GWAS применяют для выявления PRS, ассоциированных с развитием РМЖ в течение нескольких лет. Известно несколько PRS, связанных с развитием РМЖ. В 2016 году ученые из Karolinska Institutet (Швеция) провели исследование на 5 500 пациентов с РМЖ и выявили 77 однонуклеотидных замен (PRS77), которые у них встречаются чаще, чем у здоровых людей. PRS77 лучше предсказывал риск развития РМЖ, если заболевание можно было выявить скринингом, и хуже в случаях, когда рак возникал после отрицательной маммографии. Также, если РМЖ возникал при низком значении PRS77, то рак был более агрессивен по сравнению с раком у женщин с высоким значением PRS77. Возможно, эта зависимость объясняется взаимосвязью с эстроген-положительным типом рака [11–12]. Отчасти это предположение подтверждено в 2019 году исследованием по выявлению факторов риска для разных подвидов РМЖ (эстроген-положительного и эстроген-отрицательного). Данное исследование проводили на выборке из 94 075 случаев с диагнозом

РМЖ и 75 017 случаев, взятых в качестве контроля (данные из 69 исследований). Выборку разделили на набор данных для обучения модели и набор для валидации метода. Образцы генотипировали, затем методом регрессии выявили 313 однонуклеотидных замен, характерных для женщин с РМЖ (так был сформирован PRS313) [13].

Для подтверждения того, что PRS313 можно применять для предсказания риска развития РМЖ у женщин всех возрастов, относительный уровень риска развития заболевания сравнили с ожидаемыми значениями. Согласно линейной модели максимальный риск (1,89) приходился на 40 лет и уменьшался до 1,67 для 70-летних женщин и до 1,63 для женщин моложе 40 лет. Таким образом, было выявлено относительное уменьшение риска возникновения эстроген-положительного РМЖ с возрастом, что согласуется со статистическими данными. Однако для эстроген-отрицательного РМЖ такой зависимости не выявлено. Также PRS313 хорошо предсказывал риск развития РМЖ у женщин, у которых в роду были случаи данного заболевания, и женщин, у которых их не было. Однако отношение шансов было несколько ниже для женщин с эстроген-положительным видом рака, у которых в роду был диагностирован РМЖ. Возможно, это объясняется тем, что данный PRS менее важен, если женщина является носителем мутации в генах BRCA1 или BRCA2 [14].

Подобные индексы риска, учитывающие специфичность к рецепторам эстрогена, могут быть весьма информативны для назначения эндокринной терапии с целью профилактики рака у соответствующей категории женщин.

PRS313 объединил в себе все преимущества PRS, рассчитанных ранее, однако и он имеет свои ограничения. Было показано, что PRS313 точно предсказывают риск только для тех выборок, на которых проводился данный расчет. В этом контексте особый интерес представляют исследования, проведенные внутри одной этнической группы, поскольку это позволяет отделить однонуклеотидные замены, которые меняются от группы к группе и никак не связаны с заболеванием [15].

Для принятия решения о включении полигенного индекса риска (PRS) в клиническую практику необходимо дальнейшее изучение этой темы, однако уже на данном этапе выгода от такого внедрения представляется весьма существенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На настоящий момент в Европе уже начали проводить подобные исследования. Европейский Союз создал специальный проект My Personal Breast Screening (MyPeBS) [16] для проверки эффективности проведения индивидуального расчета степени риска развития РМЖ. Уровень риска развития РМЖ будет рассчитываться на основании нескольких факторов: клинических данных, плотности молочной железы и PRS из более чем 100 однонуклеотидных мутаций. В рамках MyPeBS планируется клиническое исследование в течение 4 лет в пяти странах (Франция, Италия, Великобритания, Бельгия и Израиль) с участием 85 000 женщин европейского происхождения в возрасте от 40 до 70 лет. По итогам исследования будет сделан вывод о целесообразности назначения дополнительных анализов женщинам с высоким фактором риска развития РМЖ [8].

Для проведения подобных исследований в России необходимо создать российский банк геномных данных и популяционных частот. По данным этого банка можно будет проводить исследования методом GWAS, рассчитывать полигенные индексы риска (PRS), актуальные для населения России, и внедрять эти PRS в клиническую практику, что позволит улучшить систему диагностики и лечения многих генетических заболеваний, в том числе РМЖ.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор А. У. Елмуратов благодарит ведущую научную школу академика РАН Андрея Валерьевича Лисицы (грант Президента Российской Федерации НШ-6313.2018.4).

ЛИТЕРАТУРА

1. International Agency for Research on Cancer, Cancer Today, Pie chart. URL: <http://gco.iarc.fr/today/> (дата обращения: 22.08.2019).
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. No. 68 (6). P. 394–424.
3. Anderson B. O., Yip C. H., Smith R. A., Shyyan R., Sener S. F., Eniu A., Carlson R. W., Azavedo E., Harford J. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-income and Middle-income Countries: Overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007 // *Cancer.* 2008. No. 113. P. 2221–2243.
4. Hall P., Easton D. Breast Cancer Screening: Time to Target Women at Risk // *Br. J. Cancer.* 2013. No. 108. P. 2202–2204.
5. Costa M., Saldanha P. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention // *Eur J Breast Health.* 2017. No. 13. P. 103–112.
6. Michailidou K., Lindstrom S., Dennis J., Beesley J., Hui S., Kar S., Lemacon A., Soucy P., Glubb D., Rostamianfar A. et al. Association Analysis Identifies 65 New Breast Cancer Risk Loci // *Nature.* 2017. No. 551. P. 92–94.
7. Milne R. L., Kuchenbaecker K. B., Michailidou K., Beesley J., Kar S., Lindstrom S., Hui S., Lemacon A., Soucy P., Dennis J. et al. Identification of Ten Variants Associated with Risk of Estrogen-Receptor-Negative Breast Cancer // *Nat Genet.* 2017. No. 49. P. 1767–1778.
8. CORDIS, International Randomized Study Comparing Personalized, Risk-Stratified to Standard Breast Cancer Screening in Women Aged 40–70. URL: <https://cordis.europa.eu/project/rcn/212694en.html> (дата обращения: 22.08.2019).
9. Burton H., Chowdhury S., Dent T., Hall A., Pashayan N., Pharoah P. Public Health Implications from COGS and Potential for Risk Stratification and Screening // *Nat Genet.* 2013. No. 45. P. 349–351.
10. Pashayan N., Duffy S. W., Chowdhury S., Dent T., Burton H., Neal D. E., Easton D. F., Eeles R., Pharoah P. Polygenic Susceptibility to Prostate and Breast Cancer: Implications for Personalised Screening // *Br J Cancer.* 2011. No. 104. P. 1656–1663.
11. Holm J., Li J., Darabi H., Eklund M., Eriksson M., Humphreys K., Hall P., Czene K. Associations of Breast Cancer Risk Prediction Tools with Tumor Characteristics and Metastasis // *J Clin Oncol.* 2016. No. 34. P. 251–258.
12. Li J., Holm J., Bergh J., Eriksson M., Darabi H., Lindstrom L. S., Tornberg S., Hall P., Czene, K. Breast Cancer Genetic Risk Profile is Differentially Associated

REFERENCES

1. International Agency for Research on Cancer, Cancer Today, Pie chart. URL: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis/> (accessed: 22.08.2019).
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *CA Cancer J Clin.* 2018. No. 68 (6). P. 394–424.
3. Anderson B. O., Yip C. H., Smith R. A., Shyyan R., Sener S. F., Eniu A., Carlson R. W., Azavedo E., Harford J. Guideline Implementation for Breast Healthcare in Low-income and Middle-income Countries: Overview of the Breast Health Global Initiative Global Summit 2007 // *Cancer.* 2008. No. 113. P. 2221–2243.
4. Hall P., Easton D. Breast Cancer Screening: Time to Target Women at Risk // *Br J Cancer.* 2013. No. 108. P. 2202–2204.
5. Costa M., Saldanha P. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention // *Eur J Breast Health.* 2017. No. 13. P. 103–112.
6. Michailidou K., Lindstrom S., Dennis J., Beesley J., Hui S., Kar S., Lemacon A., Soucy P., Glubb D., Rostamianfar A. et al. Association Analysis Identifies 65 New Breast Cancer Risk Loci // *Nature.* 2017. No. 551. P. 92–94.
7. Milne R. L., Kuchenbaecker K. B., Michailidou K., Beesley J., Kar S., Lindstrom S., Hui S., Lemacon A., Soucy P., Dennis J. et al. Identification of Ten Variants Associated with Risk of Estrogen-Receptor-Negative Breast Cancer // *Nat Genet.* 2017. No. 49. P. 1767–1778.
8. CORDIS, International Randomized Study Comparing Personalized, Risk-Stratified to Standard Breast Cancer Screening in Women Aged 40–70. URL: https://cordis.europa.eu/project/rcn/212694_en.html (accessed: 22.08.2019).
9. Burton H., Chowdhury S., Dent T., Hall A., Pashayan N., Pharoah P. Public Health Implications from COGS and Potential for Risk Stratification and Screening // *Nat Genet.* 2013. No. 45. P. 349–351.
10. Pashayan N., Duffy S. W., Chowdhury S., Dent T., Burton H., Neal D. E., Easton D. F., Eeles R., Pharoah P. Polygenic Susceptibility to Prostate and Breast Cancer: Implications for Personalised Screening // *Br J Cancer.* 2011. No. 104. P. 1656–1663.
11. Holm J., Li J., Darabi H., Eklund M., Eriksson M., Humphreys K., Hall P., Czene K. Associations of Breast Cancer Risk Prediction Tools with Tumor Characteristics and Metastasis // *J Clin Oncol.* 2016. No. 34. P. 251–258.
12. Li J., Holm J., Bergh J., Eriksson M., Darabi H., Lindstrom L. S., Tornberg S., Hall P., Czene, K. Breast Cancer Genetic Risk Profile is Differentially Associated

- with Interval and Screen-Detected Breast Cancers // *Ann Oncol.* 2015. No. 26. P. 517–522.
13. Mavaddat N. et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes // *The American Journal of Human Genetics.* 2019. No. 104. P. 21–34.
 14. Kuchenbaecker K. B., McGuffog L., Barrowdale D., Lee A., Soucy P., Dennis J., Domchek S. M., Robson M., Spurdle A. B., Ramus S. J. et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // *J Natl Cancer Inst.* 2017. Vol. 109, No. 7.
 15. Martin A. R., Kanai M., Kamatani Y., Okada Y., Neale B. M., Daly M. J. Clinical Use of Current Polygenic Risk Scores may Exacerbate Health Disparities // *Nature Genetics.* 2019. No. 51. P. 584–591.
 16. MyPeBS (My Personal Breast Screening). The Project. URL: <https://mypebs.eu/the-project/> (дата обращения: 22.08.2019).
- with Interval and Screen-Detected Breast Cancers // *Ann Oncol.* 2015. No. 26. P. 517–522.
13. Mavaddat N. et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes // *The American Journal of Human Genetics.* 2019. No. 104. P. 21–34.
 14. Kuchenbaecker K. B., McGuffog L., Barrowdale D., Lee A., Soucy P., Dennis J., Domchek S. M., Robson M., Spurdle A. B., Ramus S. J. et al. Evaluation of Polygenic Risk Scores for Breast and Ovarian Cancer Risk Prediction in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers // *J Natl Cancer Inst.* 2017. Vol. 109, No. 7.
 15. Martin A. R., Kanai M., Kamatani Y., Okada Y., Neale B. M., Daly M. J. Clinical Use of Current Polygenic Risk Scores may Exacerbate Health Disparities // *Nature Genetics.* 2019. No. 51. P. 584–591.
 16. MyPeBS (My Personal Breast Screening). The Project. URL: <https://mypebs.eu/the-project/> (accessed: 22.08.2019).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Смирнова Надежда Владимировна – магистр, Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова; e-mail: smirnova10nv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6620-2770>.

Елмуратов Артем Уристович – научный сотрудник, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича, г. Москва; ООО «Генотек», г. Москва; e-mail: artem@genotek.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-8574>. Author ID в РИНЦ: 928632.

ABOUT THE AUTHORS

Nadezhda V. Smirnova – Master of Science, Moscow State Academy of Fine Chemical Technology named after M. V. Lomonosov; e-mail: smirnova10nv@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6620-2770>.

Artem U. Elmuratov – Researcher, Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; Genotek LLC, Moscow; e-mail: artem@genotek.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-8574>. RSCI ID: 928632.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФОРМ ПРЕЭКЛАМПСИИ. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПРЕЭКЛАМПСИИ

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

Цель – провести поиск литературы о генетических предикторах ранней и поздней преэклампсии с позиции доказательной медицины и об определении патогенетических подходов к ее лечению. **Материал и методы.** Проведен обзор литературных источников по базам данных PubMed, eLIBRARY, Cochrane и Scopus за последние 10 лет. Поиск проводился по ключевым словам: преэклампсия, интерлейкины 1 β и 6, фактор некроза опухоли- α , толл-подобный рецептор 4, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены прооксидантов и свободная дезоксирибонуклеиновая кислота плода. В результате поиска получено 37 литературных источников по проблеме генетических предикторов преэклампсии. **Результаты.** Данные литературы подтверждают многофакторную природу развития преэклампсии. До конца не изучены возможности использования генетических предикторов для оценки предрасположенности к ее развитию, поскольку ни один ген в одиночном проявлении не может способствовать 100 %-й предрасположенности к ней. Остаются нерешенными вопросы возможности патогенетических подходов к лечению преэклампсии.

Ключевые слова: преэклампсия, интерлейкины 1 β и 6, фактор некроза опухоли- α , толл-подобный рецептор 4, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены прооксидантов и свободная дезоксирибонуклеиновая кислота плода.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ), особенно ее ранняя форма, является заболеванием с потенциально тяжелыми и смертельными исходами для матери и плода. Данное состояние возникает в 2–8 % беременностей и определяется артериальной гипертензией

и протеинурией после 20-й недели беременности [1]. Во всем мире для женщин, перенесших преэклампсию, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и материнской смертности повышается в 2–8 раз [2].

GENETIC PREDICTORS OF EARLY AND LATE FORMS OF PRE-ECLAMPSIA: PATHOGENETIC APPROACHES TO TREATMENT OF PRE-ECLAMPSIA

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

The aim of the study is to analyze the literature data of genetic predictors of early and late pre-eclampsia in terms of evidence-based medicine and to determine pathogenetic approaches to its treatment. **Material and methods.** A review of the literature in the databases PubMed, eLIBRARY, Cochrane and Scopus over the past 10 years is made. The search is carried out by keywords: pre-eclampsia, interleukins 1 β and 6 (IL1 β , IL6), tumour necrosis factor- α (TNF- α), toll-like receptor 4, genes of the renin-angiotensin-aldosterone system, genes of prooxidants, free fetal DNA. As a result of the search, 37 literary sources covering the problem of genetic predictors of pre-eclampsia are obtained. **Results.** The literature data confirm the multivariate nature of pre-eclampsia development. The possibility of using genetic predictors to assess an underlying risk for pre-eclampsia development has not been fully studied since no single gene in a single manifestation can contribute to a 100 % predisposition to its development. Issues regarding the possibility of pathogenetic approaches to the treatment of pre-eclampsia remain unresolved.

Keywords: pre-eclampsia, IL1 β , IL6, TNF- α , toll-like receptor 4, genes of the renin-angiotensin-aldosterone system, genes of prooxidants, free fetal DNA.

Клинически картина ПЭ имеет полисистемные проявления во время беременности, такие как артериальная гипертензия, протеинурия, отеки и полиорганная недостаточность, синдром задержки роста плода, хроническая гипоксия плода и др. [3].

В последние годы внимание ученых сосредоточено на поиске надежных методов прогнозирования преэклампсии, так как существующие маркеры, как правило, подтверждают развитие данного осложнения беременности при уже развернутой клинической картине заболевания. Надежные и доступные для широкой практики методы прогнозирования на этапе планирования и ранних сроках беременности позволяют выделять группу высокого риска ПЭ и осуществлять за такими беременными динамический контроль.

Как известно, преэклампсию и сердечно-сосудистые заболевания объединяет общность типовых форм нарушений и генетических предикторов риска [4]. При преэклампсии, как и при развитии патологии сердца и сосудов, развиваются эндотелиальная дисфункция и иммунологический повреждающий процесс [5]. Исследование возможных молекулярно-генетических предикторов ПЭ, приводящих к эндотелиальной дисфункции и воспалению, процессу ремоделирования сосудов плаценты с формированием хронической артериальной гипертензии, позволит предупредить развитие тяжелой патологии во время беременности и в последующей жизни женщины [6]. Таким образом, изучение причин возникновения ПЭ и маркеров, предшествующих ей, необходимо продолжить как для снижения тяжелых осложнений беременности, так и с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни женщины.

Цель – провести поиск литературы о генетических предикторах ранней и поздней преэклампсии с позиций доказательной медицины и об определении патогенетических подходов к ее лечению.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен обзор литературных источников по базам данных PubMed, eLIBRARY, Cochrane и Scopus за последние 10 лет. Поиск проводился по ключевым словам: преэклампсия, интерлейкины 1β и 6, фактор некроза опухоли-α, толл-подобный рецептор 4, гены ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гены прооксидантов и свободная дезоксирибонуклеиновая кислота плода. В результате поиска отобрано 37 литературных источников по проблеме генетических предикторов преэклампсии.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что с развитием преэклампсии ассоциировано более 100 полиморфных вариантов генов, к которым относятся гены метаболизма, гены главного комплекса гистосовме-

стимости, гены липидного обмена, гены цитокинов и ростовых факторов, гены системы гемостаза, гены регуляции функции эндотелия, гены сосудистой системы и др. [7].

Генетическая предрасположенность к развитию ПЭ и сердечно-сосудистых заболеваний была установлена в результате крупных когортных исследований, основанных на национальных реестрах и семейном анамнезе пациенток [8]. Исследования по изучению геномных ассоциаций при преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваниях выявили плейотропность, выраженную в способности одного гена влиять на несколько фенотипических признаков патологии или тип наследования [9].

Исследования по изучению полиморфизма генов как предиктора ПЭ показывают, что носительство полиморфизма генов в одних случаях может приводить к развитию заболевания, в других – нет. На вероятность развития заболевания влияют условия окружающей среды, образ жизни, которые способствуют активации мутантного гена или полиморфизму генов.

Компонентами многих процессов при осуществлении репродуктивной функции являются медиаторы воспаления. Установлено, что на фоне процессов гестационной перестройки органов и систем, даже при физиологическом течении и развитии, беременность всегда сопровождается воспалительными процессами, при усилении которых возникают предпосылки для развития ПЭ [10–11]. Основными медиаторами, участвующими в реализации воспаления, являются интерлейкины, которые играют очень важную роль в имплантации хориона и ворсин плаценты, а также в росте и развитии эмбриона. При изучении полиморфизма генов, участвующих в патофизиологии воспаления, определена роль ряда провоспалительных интерлейкинов, таких как ИЛ1β (+3953 C/T, локуса rs1143634), ИЛ6 (-174C/G, rs1800795), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) (-308 G/A, локуса rs1800629), которые ассоциируются с развитием преэклампсии. Отмечено, что носительство полиморфизма гена ФНО-α (-308G/A) в гетерозиготной форме является одним из значимых предикторов ПЭ [10]. Исследование роли гена ФНО-α (локуса rs1800629) у беременных с генотипом AA указывает на увеличение риска развития преэклампсии в четыре раза [11]. Изучение роли провоспалительных цитокинов в развитии осложнений беременности выявило, что увеличение ФНО-α происходит не только при развитии ПЭ, а совместное увеличение ФНО-α и интерлейкина IL-17a выявляется у беременных как преэклампсией, так и синдромом потери плода [12].

Еще одно исследование [13] показало влияние гена ИЛ-10 (его локуса rs1800896) и гена ФНО-α (его локуса rs1800629) на возможность развития ПЭ, при этом было установлено, что риск развития ранней и поздней ПЭ увеличивается при гомозиготном генотипе GA и AA полиморфизма гена ИЛ-10 (rs1800896), а носительство гетерозиготного аллеля типа G и гомозиготного генотипа GG этого локуса гена ИЛ-10 не влияет на развитие осложнений беременности. Что касается полиморфизма гена ФНО-α (его локуса rs1800629), то, по мнению авторов, данный ген не оказывает влияния на восприимчивость к обеим формам ПЭ.

Таким образом, использование оценки уровня интерлейкинов в скрининговой модели прогноза

и диагностики ПЭ может способствовать выявлению пациенток групп риска по развитию преэклампсии, плацентарных нарушений и синдрома потери плода. При этом остается нерешенным вопрос, является ли изменение уровня интерлейкинов основным пусковым моментом развития патологии или его использование возможно лишь в качестве дополнительного критерия.

Еще одним геномом, полиморфизм которого может быть рассмотрен в программе прогноза и ранней диагностики ПЭ, является толл-подобный рецептор 4 (TLR4). TLR – это сигнальные рецепторы, расположенные на клетках крови – нейтрофилах, макрофагах, эндотелиальных и эпителиальных клетках, ответственных за систему врожденного иммунитета. Высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов и молекул адгезии доказано при воспалении, патологическом течении беременности и сопровождается дисфункцией эндотелия. На этом фоне развивается каскад нарушений микроциркуляции – спазм мелких сосудов, адгезия тромбоцитов и тромбообразование, ишемия и гипоксия тканей и органов [14].

TLR4 может выступать маркером воспалительного процесса при развитии ПЭ, а исследования по изучению TLR4 указывают на повышенную концентрацию данного рецептора у пациенток с ПЭ. Причем TLR4 увеличивается совместно с ФНО- α и IL-6, при этом концентрация IL-10 заметно падает [15]. Одновременно с TLR4 повышается концентрация фибриногена, что объяснимо с позиций патофизиологии воспаления и характерно для пациенток с ПЭ [16]. Установлено, что стимуляция TLR4 с помощью липополисахарида способствует более сильной активации и большему производству провоспалительных цитокинов. На основании экспериментальных исследований по изучению степени экспрессии данного рецептора делается предположение о возможности в будущем проводить лечение пациенток с ПЭ с помощью регуляции экспрессии TLR4 в моноцитах [17].

Проведенным исследованием по изучению ассоциации полиморфизма гена TLR4 (rs4986790) с риском развития ранней и поздней ПЭ установлена эта взаимосвязь [18].

В последние годы для прогнозирования риска развития ПЭ внимание исследователей привлекает полиморфизм генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и функции эндотелия, – генов ангиотензиногена, эндотелиальной синтетазы оксида азота, α -аддуктина, гуанинсвязывающего протеина GNB3 (ген бета 3 субъединицы G-белка) и цитохрома P-450 [19–20]. Данные исследования не исключают возможности влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как на формирование ПЭ, так и на поддержание симптомов развившейся преэклампсии.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система является ключевым фактором в формировании различных цереброваскулярных нарушений, так как влияет на уровень артериального давления, развитие вазоконстрикции и тромбообразования. Для изучения возможности данной системы влиять на развитие ПЭ был проанализирован ген альдостеронсинтазы (CYP11B2), кодируемый ферментом цитохрома 450 и участвующий в терминальных стадиях синтеза альдостерона. Проведенное исследование выявило влияние CYP11B2 (полиморфизм C-344T, IC и Lys173Arg)

на развитие артериальной гипертензии как в совокупности с другими факторами, так и независимо от них [21].

Еще одним исследованием установлено, что фактором риска развития ПЭ средней тяжести является гомозиготный генотип гена CYP11B2 (полиморфизм 344TT), а протективным фактором – генотип CYP11B2 (полиморфизм 344TC) [21].

Было изучено влияние генов ангиотензиногена на частоту и тяжесть ПЭ: (AGT) и его полиморфизма (704T > C и -521C > T); рецептора 1-го типа для ангиотензина II (AGTR1, полиморфизм 1166A > C); рецептора 2-го типа для ангиотензина II (AGTR2, полиморфизм 1675G > A); гена ADD1- α -аддуктин (полиморфизм 1378G > T); генов NO-синтазы (полиморфизмы eNO3-786T > C, eNOS3-894G > C); гена альдостеронсинтетазы (CYP11B2, полиморфизм -344 C > T); гена бета-3 субъединицы G-белка (GNB3, полиморфизм -825C > T). Полученные результаты указывают на влияние сочетания мутантного гомозиготного генотипа eNO3-786CC, а также наличия не менее 2 мутантных аллелей генов-кандидатов на развитие артериальной гипертензии. Показана также возможность поддержания стойкой артериальной гипертензии у пациентов с мутантным геном α -аддуктина ADD1-1378TT или геном гуанин связывающего протеина GNB3-825TT [22].

Определение частоты полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE I/D) и гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1, полиморфизм -1166C) у беременных с развитием тяжелой ПЭ с ее ранним и поздним началом продемонстрировало связь развития данного осложнения беременности с полиморфизмом гена ACE I/D. Наличие аллеля D повышает риск развития тяжелой ПЭ. При гомозиготном варианте DD риск развития ранней ПЭ повышается в 5 раз по отношению к поздней ПЭ [23]. Таким образом, носительство гомозиготных мутаций генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы способствует развитию и поддержанию различных форм ПЭ, а также открывает возможности подбора гипотензивной терапии в этой группе пациентов.

В последнее десятилетие для прогнозирования тромбоэмболических осложнений при беременности и их профилактики предложено изучение полиморфизма гена фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

Большое когортное исследование [24] показало неоднозначную трактовку выявления полиморфизма гена MTHFR в прогнозе развития ПЭ. Установлено, что из 122 однонуклеотидных полиморфизмов гена MTHFR, наличие локуса SNP rs17367504 с присутствием аллели G в интроне 10 на хромосоме 1 обладает защитным механизмом к развитию ПЭ, а ген MTHFR с локусом SNP rs1801113, который связан с нарушением фолатного и липидного обмена у этих беременных, с высокой вероятностью повышает риск ее развития. Носительство гена MTHFR с локусом SNP rs17367504 оказывает защитное действие и по отношению к развитию сердечно-сосудистых заболеваний у женщин, что проявляется в его регуляции артериального давления. Установленная по результатам данного исследования плейотропная защитная функция локуса SNP rs17367504 MTHFR развития преэклампсии и сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать в дальнейшем разработке ме-

ханизма предупреждения и лечения гипертензии как во время беременности, так и после ее завершения.

В качестве лабораторных маркеров, определяющих наследственную предрасположенность к ПЭ, были изучены гены прооксидантов: никотинамиддинуклеотидфосфата [NADPH/NADH oxidase (CYBA) C242T, 640A G substitution in the p22phox], миелопероксидазы (MPO) (-G463A substitution) и гены антиоксиданта митохондриальной супероксиддисмутазы (SOD2) (A16V). Наличие таких ДНК-полиморфизмов в структуре генов ферментов антиоксидантной системы может определять индивидуальную устойчивость или чувствительность к повреждающему действию факторов внешней среды и выступать в роли индуктора или фактора прогрессии патологических состояний.

Так, по результатам исследований, аллель С полиморфного варианта rs4880 гена SOD2 A16V в гомозиготном СС и гетерозиготном СТ состоянии, а также аллель G полиморфного варианта rs2332 гена MPO (-G463A субстанция) в гомозиготном GG и гетерозиготном AG состоянии могут быть маркерами наследственной предрасположенности к ПЭ. И наоборот, аллель Т полиморфного варианта rs4880 гена SOD2 A16V в гомозиготном состоянии ТТ и аллель А полиморфного варианта rs2332 гена MPO (-G463A субстанция) в гомозиготном состоянии АА, по-видимому, оказывают протективный эффект при развитии ПЭ [25].

Новым геном-кандидатом на роль предрасполагающего фактора к развитию ПЭ является ген SYDE1 (гомолог 1-го дефектного синапса Rho GTPase). Этот ген-кандидат предиктора ПЭ был впервые выявлен по результатам анализа транскриптома плацентарной ткани. SYDE1 способствует миграции и инвазии плацентарных клеток, необходимых для развития плаценты [26]. В одном из исследований было сделано предположение о повышении экспрессии данного гена у женщин с ПЭ [27]. В другом исследовании значимого изменения уровня экспрессии этого гена не выявлено, однако необходимо отметить, что исследование было посвящено не только предикторам ПЭ, но и ее сочетанием с синдромом задержки роста плода [28].

Открытие свободной ДНК плода (cffDNA) в материнской крови дает новые перспективы в прогнозировании многих осложнений беременности [29]. Свободная ДНК плода входит в состав внеклеточной ДНК, выделенной из плазмы или периферической крови беременной. Однако относительно ее происхождения и функций в литературе нет единого мнения. Рассматривается возможность активной экскреции ДНК клетками иммунной системы и/или ее апоптотическое происхождение из внеклеточной ДНК. В одном из исследований при развитии ПЭ было выявлено пятикратное увеличение внеклеточной ДНК [30]. В связи с этим исследование уровня ДНК плода серьезно рассматривается как перспектива прогнозирования данного осложнения беременности.

Таким образом, представленные варианты полиморфизма генов дают возможность использовать их в качестве способа прогнозирования развития ПЭ на этапе предгравидарной подготовки и ранних сроках беременности. При этом вопрос о лечении преэклампсии в настоящее время остается открытым.

В литературе о возможных способах лечения ПЭ большинство авторов предлагают подбирать ком-

плекс лечения в соответствии с механизмами развития данной патологии [31–33]. Учитывая, что преэклампсия большинством авторов определяется как гестационный иммунокомплексный комплементосредованный эндотелиоз, существует возможность рассмотреть вопрос оценки эффективности и безопасности целенаправленной (таргетной) терапии, которая будет блокировать безудержную неконтролируемую активацию системы комплемента. Данное утверждение основывается на том, что в роли антигена, нарушающего активацию белков комплемента и стимулирующего выброс провоспалительных цитокинов, рассматриваются нейроспецифические белки развивающегося мозга плода в период образования, построения, активного роста и обособления новой коры (неокортекса) [31].

В ряде исследований о доминирующей роли маркеров генетической и приобретенной тромбофилии, антифосфолипидных антител, мутаций и полиморфизмов генов, предрасполагающих к развитию тромбофилии в патогенезе преэклампсии и плацентарных нарушений, предлагается способ их профилактики, основанный на применении низкомолекулярных гепаринов (НМГ) [32–33]. Позитивный эффект применения НМГ объясняется как широкими противотромботическими эффектами НМГ (анти-Ха активность, увеличение активности антитромбина III, высвобождение естественного ингибитора внешнего пути свертывания тканевого фактора (Tissue factor pathway inhibitor – TFPI), активация фибринолиза, ингибирование прокоагулянтного действия лейкоцитов, взаимодействие с гепарин-кофактором II, связывание с белками, рецепторно- и нерцепторнообусловленная модуляция сосудистого эндотелия), так и противовоспалительными эффектами НМГ (ингибирование лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, снижение содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-1b), транслокация ядерного фактора (NF- κ B)) [34].

Антигомотоксическая терапия – это использование компонентов естественных продуктов окружающей среды в малых разведениях для снижения интоксикации и стимуляции защитных сил организма. Препараты для антигомотоксической терапии получают из экстрактов растений, минеральных веществ и др. Предложение об использовании данной терапии у пациенток группы риска преэклампсии для нейтрализации экзо- и эндогенных токсинов, которые вырабатываются в результате нарушения обменных процессов, с позиций механизмов формирования патологии обоснованно [35]. В одном из исследований [36] доказано, что применение антигомотоксических препаратов позволило снизить частоту и степень выраженности ПЭ по сравнению с пациентками, которым данная профилактика не проводилась. При этом низкие концентрации компонентов антигомотоксических препаратов обеспечивают их безопасность при применении у беременных.

Одним из методов профилактики ПЭ является подготовка эндометрия к имплантации и полноценной гестационной перестройке сосудистой системы матки за счет прогестерон-зависимого процесса. По мнению ряда исследователей, создание условий для полноценной имплантации плодного яйца у женщин группы высокого риска возможно при использова-

нии гестагенов за 2–3 месяца перед наступлением беременности и на протяжении первой половины беременности в период 1-й и 2-й волны инвазии трофобласта. По мнению авторов, терапия гестагенами в 1-м триместре сопровождается статистически значимым улучшением показателей маточно-плацентарного кровотока [37] и способствует снижению уровня плацентарных нарушений, снижает уровень невынашивания беременности и преэклампсии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, приведенный обзор литературы о генетической предрасположенности к развитию преэклампсии показал сходство механизмов ее формирования с сердечно-сосудистыми заболеваниями и связь с определенным сочетанием полиморфизмов генов.

Знания о возможной плеiotропности различных вариантов полиморфизмов генов может способствовать формированию единого национального регистра женщин групп риска по развитию преэклампсии

и середечно-сосудистых заболеваний и, соответственно, более точному прогнозу по развитию тяжелой патологии как во время беременности, так и после ее завершения.

Многочисленные исследования подтверждают многофакторную природу развития преэклампсии, что свидетельствует о необходимости построения многокомпонентной скрининговой модели для ее прогнозирования.

По результатам проведенного обзора литературы с учетом позиций доказательной медицины окончательно не установлена возможность использования генетических предикторов для оценки предрасположенности к развитию ранней и тяжелой преэклампсии, так как ни один ген в одиночном проявлении не может способствовать 100 %-й предрасположенности к ее развитию.

Нерешенными остаются вопросы возможности патогенетических подходов к лечению преэклампсии, а предлагаемые способы ее лечения требуют дальнейшего изучения и совершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Preeclampsia // *Lancet*. 2010. No. 376. P. 631–644.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. No. 380. P. 2095–2128.
3. Redman C. W., Sargent I. L. Placental Stress and Preeclampsia: A Revised View // *Placenta*. 2009. No. 30. P. S38–S42.
4. Vik K. L., Romundstad P., Nilsen T. I. Tracking of Cardiovascular Risk Factors across Generations: Family Linkage within the Population-based HUNT Study, Norway // *J Epidemiol Community Health*. 2013. No. 67. P. 564–570.
5. Туликов М. В., Шевченко О. П., Шевченко А. О., Шин Е. В., Гагаев А. В., Павлов В. В. Диагностическое значение плацентарного фактора роста у больных ишемической болезнью сердца // *Клиницист*. 2012. Т. 4, № 3. С. 28–32.
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. 2013. No. 31. P. 1281–1357.
7. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Телицын Д. П. Молекулярно-генетические предикторы ранней преэклампсии // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2017. № 3. С. 6–12.
8. Thomsen L. C., Melton P. E., Tollaksen K., Lyslo I., Roten L. T., Odland M. L. et al. Refined Phenotyping Identifies Links Between Preeclampsia and Related Diseases in a Norwegian Preeclampsia Family Cohort // *J Hypertens*. 2015. No. 33. P. 2294–2302.

REFERENCES

1. Steegers E. A., von Dadelszen P., Duvekot J. J., Pijnenborg R. Preeclampsia // *Lancet*. 2010. No. 376. P. 631–644.
2. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V. et al. Global and Regional Mortality from 235 Causes of Death for 20 Age Groups in 1990 and 2010: a Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2012. No. 380. P. 2095–2128.
3. Redman C. W., Sargent I. L. Placental Stress and Preeclampsia: A Revised View // *Placenta*. 2009. No. 30. P. S38–S42.
4. Vik K. L., Romundstad P., Nilsen T. I. Tracking of Cardiovascular Risk Factors across Generations: Family Linkage within the Population-based HUNT Study, Norway // *J Epidemiol Community Health*. 2013. No. 67. P. 564–570.
5. Tulikov M. V., Shevchenko O. P., Shevchenko A. O., Shin Y. V., Gagayev A. V., Pavlov V. V. Diagnostic Value of Placental Growth Factor in Patients with Coronary Heart Disease // *The Clinician*. 2012. Vol. 4, No. 3. P. 28–32. (In Russian).
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Bohm M. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. 2013. No. 31. P. 1281–1357.
7. Belotserkovtseva L. D., Kovalenko L. D., Telitsyn D. P. Molecular-Genetic Predictors OF Early Pre-Eclampsia // *Vestnik SurGU. Medicina*. 2017. No. 3. P. 6–12. (In Russian).
8. Thomsen L. C., Melton P. E., Tollaksen K., Lyslo I., Roten L. T., Odland M. L. et al. Refined Phenotyping Identifies Links Between Preeclampsia and Related Diseases in a Norwegian Preeclampsia Family Cohort // *J Hypertens*. 2015. No. 33. P. 2294–2302.

9. Franceschini N., Fox E., Zhang Z., Edwards T. L., Nalls M. A., Sung Y. J. et al. Genome-wide Association Analysis of Blood-Pressure Traits in Africanancestry Individuals Reveals Common Associated Genes in African and non-African Populations // *Am J Hum Genet.* 2013. No. 93. P. 545–554.
10. Шарафетдинова Л. М., Мазитова А. М., Кравцова О. А., Мальцева Л. И., Юпатов Е. Ю. Ассоциация полиморфизма генов некоторых провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии // *Практическая медицина. Акушерство. Гинекология. Эндокринология.* 2015. № 1 (86). С. 37–40.
11. Tavakkol Afshari Z., Rahimi H. R., Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1- β Polymorphisms in Pre-Eclampsia // *Iran J Immunol.* 2016. Vol. 13, No. 4. P. 309–316.
12. Питиримова Л. Н., Загороднева Е. А., Гумилевский Б. Ю. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности // *Акушерство и гинекология.* 2014. № 3. С. 33–38.
13. Радьков О. В., Коричкина Л. Н., Сизова О. В., Вольф Ю. В., Парамонова Е. К. Полиморфизмы генов цитокинов и восприимчивость к ранней и поздней преэклампсии // *Современные проблемы науки и образования.* 2017. № 6. С. 78.
14. Andraweera P. H., Dekker G. A., Jayasekara R. W. et al. Polymorphisms in the Inflammatory Pathway Genes and the Risk of Preeclampsia in Sinhalese Women // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. No. 22. P. 1–5.
15. Giorgi V. S., Peracoli M. T., Peracoli J. C. et al. Silibinin Modulates NF- κ B Pathway and Proinflammatory Cytokines in Mononuclear Cells of Preeclamptic Women // *J Reprod Immunol.* 2012. No. 95. P. 67–72.
16. Al-ofi E., Coffelt S. B., Anumba D. O. Fibrinogen, an Endogenous Ligand of Toll-like Receptor 4, Activates Monocytes in Pre-Eclamptic Patients // *J Reprod Immunol.* 2014. No. 103. P. 23–28.
17. Chen W., Qian L., Wu F., Li M., Wang H. Significance of Toll-like Receptor 4 Signaling in Peripheral Blood Monocytes of Pre-eclamptic Patients // *Hypertension in Pregnancy.* 2015. No. 34 (4). P. 486–494.
18. Радьков О. В., Коричкина Л. Н., Сизова О. В., Парамонова Е. К., Вольф Ю. В. Полиморфизм гена толл-подобного рецептора 4 и риск артериальной гипертензии у беременных: исследование случай-контроль // *Медицинские науки.* 2017. № 11 (65). С. 43–45.
19. Фролова Н. И., Белокрыницкая Т. Е., Страмбовская Н. Н. Молекулярно-генетические предикторы осложнений беременности у молодых здоровых женщин // *Дальневосточ. мед. журн.* 2015. № 3. С. 29–30.
20. Liao X., Wang W., Zeng Z. et al. Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis // *Med Sci Monit.* 2015. No. 21. P. 1634–1641.
21. Vamsi U. M., Swapna N., Padma G., Vishnupriya, S. & Padma, T. Haplotype Association and Synergistic Effect of Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms Causing Susceptibility to Essential Hypertension in Indian Patients // *Clinical and Experimental Hypertension.* 2016. No. 38 (8). P. 659–665.
22. Белокрыницкая Т. Е., Фролова Н. И., Страмбовская Н. Н., Колмакова К. А. Вазоактивные гены как молекулярно-генетические предикторы тяжелой преэклампсии // *Гинекология.* 2019. Т. 21, № 1. С. 10–13.
23. Стрижаков А. Н., Тимохина Е. В., Дериш К. Ф. Роль полиморфизмов генов системы ренин-ангиотен-
9. Franceschini N., Fox E., Zhang Z., Edwards T. L., Nalls M. A., Sung Y. J. et al. Genome-wide Association Analysis of Blood-Pressure Traits in Africanancestry Individuals Reveals Common Associated Genes in African and non-African Populations // *Am J Hum Genet.* 2013. No. 93. P. 545–554.
10. Sharaphetdinova L. M., Mazitova A. M., Kravtsova O. A., Maltseva L. I., Yupatov E. Yu. Association of Polymorphism of Genes of Several Proinflammatory Cytokines and the Risk of Pre-Eclampsia // *Practical Medicine.* 2015. No. 1 (86). P. 37–40. (In Russian).
11. Tavakkol Afshari Z., Rahimi H. R., Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1- β Polymorphisms in Pre-Eclampsia // *Iran J Immunol.* 2016. Vol. 13, No. 4. P. 309–316.
12. Pitirimova L. N., Zagorodneva E. A., Gumilevsky B. Yu. Specific Features of Allelic Polymorphism of the Interleukin Genes and the Cytokine Balance in Women with Miscarriage // *Obstetrics and Gynecology.* 2014. No. 3. P. 33–38. (In Russian).
13. Radkov O. V., Korichkina L. N., Sizova O. V., Wolf J. V., Paramonova E. K. Cytocine Gene Polymorphisms And Susceptibility to Early and Late Preeclampsia // *Modern Problems of Science and Education.* 2017. No. 6. P. 78. (In Russian).
14. Andraweera P. H., Dekker G. A., Jayasekara R. W. et al. Polymorphisms in the Inflammatory Pathway Genes and the Risk of Preeclampsia in Sinhalese Women // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015. No. 22. P. 1–5.
15. Giorgi V. S., Peracoli M. T., Peracoli J. C. et al. Silibinin Modulates NF- κ B Pathway and Proinflammatory Cytokines in Mononuclear Cells of Preeclamptic Women // *J Reprod Immunol.* 2012. No. 95. P. 67–72.
16. Al-ofi E., Coffelt S. B., Anumba D. O. Fibrinogen, an Endogenous Ligand of Toll-like Receptor 4, Activates Monocytes in Pre-Eclamptic Patients // *J Reprod Immunol.* 2014. No. 103. P. 23–28.
17. Chen W., Qian L., Wu F., Li M., Wang H. Significance of Toll-like Receptor 4 Signaling in Peripheral Blood Monocytes of Pre-eclamptic Patients // *Hypertension in Pregnancy.* 2015. No. 34 (4). P. 486–494.
18. Radkov O. V., Korichkina L. N., Sizova O. V., Paramonova E. K., Wolf J. V. Polymorphism of the Toll-Like 4 Receptor Gene and Risk of Arterial Hypertension in Pregnancy: Case – Control Investigation // *Medicine.* 2017. No. 11 (65). P. 43–45. (In Russian).
19. Frolova N. I., Belokrinitskaya T. E., Strambovskaya N. N. Molecular Genetic Prediction of Pregnancy Complications in Young Healthy Women // *Far East Medical Journal.* 2015. No. 3. P. 29–30. (In Russian).
20. Liao X., Wang W., Zeng Z. et al. Association of alpha-ADD1 Gene and Hypertension Risk: A Meta-Analysis // *Med Sci Monit.* 2015. No. 21. P. 1634–1641.
21. Vamsi U. M., Swapna N., Padma G., Vishnupriya, S. & Padma, T. Haplotype Association and Synergistic Effect of Human Aldosterone Synthase (CYP11B2) Gene Polymorphisms Causing Susceptibility to Essential Hypertension in Indian Patients // *Clinical and Experimental Hypertension.* 2016. No. 38 (8). P. 659–665.
22. Belokrinitskaya T. E., Frolova N. I., Strambovskaya N. N., Kolmakova K. A. Vasoactive Genes as Molecular and Genetic Predictors of Severe Preeclampsia // *Gynecology.* 2019. Vol. 21, No. 1. P. 10–13. (In Russian).
23. Strizhakov A. N., Timokhina E. V., Derish K. F. The Role of Gene Polymorphisms of the Renin-Angiotensin System

- зин в этиологии ранней и поздней преэклампсии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2017. Том 16, № 4. С. 8–12.
24. Thomsen L. C. V., McCarthy N. S., Melton P. E., Cadby G., Austgulen R., Nygård O. K., Iversen A. C. The Antihypertensive MTHFR Gene Polymorphism rs17367504-G is a Possible Novel Protective Locus for Preeclampsia // *Journal of Hypertension*. 2017. No. 35(1). P. 132–139.
 25. Мугадова З. В., Торчинов А. М., Акуленко Л. В., Цахилова С. Г., Кузнецов В. М., Сарахова Д. Х. Вероятная роль полиморфизма генов прооксидантов и антиоксидантов в развитии преэклампсии // *Проблемы репродукции*. 2017. № 2. С. 88–91.
 26. Lo H.-F., Tsai C.-Y., Chen C.-P., Wang L.-J., Lee Y.-S., Chen C.-Y. et al. Association of Dysfunctional Synapse Defective 1 (SYDE1) with Restricted Fetal Growth – SYDE1 Regulates Placental cell Migration and Invasion // *The Journal of Pathology*. 2016. No. 241 (3). P. 324–336. DOI 10.1002/path.4835.
 27. Trifonova E. A., Gabidulina T. V., Ershov N. I. et al. Analysis of the Placental Tissue Transcriptome of Normal and Preeclampsia Complicated Pregnancies // *Acta Naturae*. 2014. No. 6. P. 71–83.
 28. Елыкова А. В. Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с морфологическими характеристиками плаценты у беременных с преэклампсией // *Медицина и образование в Сибири*. 2012. № 5. С. 17.
 29. Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F., Rai V., Sargent I.L., Redman C. W., Wainscoat J. S. Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum // *Lancet*. 1997. No. 350. P. 485–487.
 30. Martin A., Krishna I., Badell M., Samuel A. Can the Quantity of Cell-Free Fetal DNA Predict Preeclampsia: a Systematic Review // *Prenat Diagn*. 2014. No. 34. P. 685–691.
 31. Сидорова И. С., Никитина Н. А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. Т 19, № 1. С. 5–11.
 32. Кудинова Е. Г., Момот А. П., Трухачева Н. В. Анализ эффективности тромбопрофилактики у беременных с мезенхимальной дисплазией // *Фармаэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2014. № 7 (2). С. 14–18.
 33. Передеряева Е. Б., Пшеничникова Т. Б., Андреева М. Д., Макацария А. Д. Патогенетические механизмы развития преэклампсии у женщин с метаболическим синдромом // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015. № 3. С. 54–65.
 34. Атабаева Х. Л. Основные принципы подготовки к беременности и ее ведение у беременных с преэклампсией на фоне выявленной тромбофилии // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2016. Т. 10, № 4. С. 30–38.
 35. Крамарский В. А. Тактические подходы к решению некоторых акушерских проблем. Иркутск : ДПО ИГМАПО, 2012. 213 с.
 36. Крамарский В. А., Таюрская А. С., Дудакова В. Н., Ежова И. В., Черкашина М. А. Биорегуляционная терапия в профилактике преэклампсии и других осложнений беременности и родов // *Лечащий врач*. 2016. № 3. С. 38–44.
 - in the Etiology of Early and Late Preeclampsia // *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2017. Vol. 16, No. 4. P. 8–12. (In Russian).
 24. Thomsen L. C. V., McCarthy N. S., Melton P. E., Cadby G., Austgulen R., Nygård O. K., Iversen A. C. The Antihypertensive MTHFR Gene Polymorphism rs17367504-G is a Possible Novel Protective Locus for Preeclampsia // *Journal of Hypertension*. 2017. No. 35 (1). P. 132–139.
 25. Mugadova Z. V., Torchinov A. M., Akulenko L. V., Tcakhilova S. G., Kuznetsov V. M., Sarahova D. H. The Likely Role of Prooxidant and Antioxidant Genes in the Development of Preeclampsia // *Russian Journal of Human Reproduction*. 2017. No. 2. P. 88–91. (In Russian).
 26. Lo H.-F., Tsai C.-Y., Chen C.-P., Wang L.-J., Lee Y.-S., Chen C.-Y. et al. Association of Dysfunctional Synapse Defective 1 (SYDE1) with Restricted Fetal Growth – SYDE1 Regulates Placental cell Migration and Invasion // *The Journal of Pathology*. 2016. No. 241 (3). P. 324–336. DOI 10.1002/path.4835.
 27. Trifonova E. A., Gabidulina T. V., Ershov N. I. et al. Analysis of the Placental Tissue Transcriptome of Normal and Preeclampsia Complicated Pregnancies // *Acta Naturae*. 2014. No. 6. P. 71–83.
 28. Elykova A. V. Associations of Molecular and Genetic Markerers with Morphological Characteristics of Placenta at Pregnant Women with Preeclampsia // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2012. No. 5. P. 17. (In Russian).
 29. Lo Y.M., Corbetta N., Chamberlain P.F., Rai V., Sargent I.L., Redman C. W., Wainscoat J. S. Presence of Fetal DNA in Maternal Plasma and Serum // *Lancet*. 1997. No. 350. P. 485–487.
 30. Martin A., Krishna I., Badell M., Samuel A. Can the Quantity of Cell-Free Fetal DNA Predict Preeclampsia: a Systematic Review // *Prenat Diagn*. 2014. No. 34. P. 685–691.
 31. Sidorova I. S., Nikitina N. A. Preeclampsia as Gestational Immune Complex Complement-Mediated Endotheliosis // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 5–11. (In Russian).
 32. Kudinova E. G., Momot A. P., Trukhacheva N. V. The Analysis of the Effectiveness of Thromboprophylaxis among Pregnant Women with Mesenchymal Dysplasia // *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology*. 2014. No. 7 (2). P. 14–18. (In Russian).
 33. Perederyaeva E. B., Pshenichnikova T. B., Andreeva M. D., Makatsariya A. D. The Pathogenetic Mechanisms of Development of Preeclampsia in Women with Metabolic Syndrome // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2015. No. 3. P. 54–65. (In Russian).
 34. Atabaeva H. L. Principles of Pregravid Preparation and Management of Pregnant Women with Preeclampsia in the Background of Thrombophilia // *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2016. Vol. 10, No. 4. P. 30–38. (In Russian).
 35. Kramarskij V. A. Takticheskie podkhody k resheniyu nekotorykh akusherskikh problem. Irkutsk : DPO IGMAPO, 2012. 213 p. (In Russian).
 36. Kramarskij V. A., Tayurskaya A. S., Dudakova V. N., Ezhova I. V., Cherkashina M. A. Bioregulation Therapy in Prevention of Pre-Eclampsy and Other Complications of Pregnancy and Delivery // *Lechaschi Vrach Journal*. 2016. No. 3. P. 38–44. (In Russian).

37. Ghosh S., Chaöopadhyay R., Goswami S., Chaudhury K., Chakravarty B., Ganesh A. J. Assessment of Sub-Endometrial Blood Flow Parameters Following Dydrogesterone and Micronized Vaginal Progesterone Administration in Women with Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Pilot Study. // *Obstet Gynaecol.* 2014. Res. Vol. 40. No. 7. P. 1871–1876.
37. Ghosh S., Chaöopadhyay R., Goswami S., Chaudhury K., Chakravarty B., Ganesh A. J. Assessment of Sub-Endometrial Blood Flow Parameters Following Dydrogesterone and Micronized Vaginal Progesterone Administration in Women with Idiopathic Recurrent Miscarriage: A Pilot Study. // *Obstet. Gynaecol.* 2014. Res. Vol. 40. No. 7. P. 1871–1876.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Белоцерковцева Лариса Дмитриевна – заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; главный врач, Сургутский клинический перинатальный центр; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Телицын Денис Петрович – аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: telicynden@gmail.com.

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

Каспарова Анжелика Эдуардовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: anzkasparova@yandex.ru.

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

ABOUT THE AUTHORS

Larisa D. Belotserkovtseva – Honored Doctor of the Russian Federation, 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; e-mail: ag_kpc@admsurgut.ru.

Denis P. Telicyn – Postgraduate, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology Medical Institute, Surgut State University; e-mail: telicynden@gmail.com.

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

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

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

ЧТО СКРЫТО ЗА ДЕРМАЛЬНЫМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

Д. А. Вишняк, Ф. Г. Омарова

Цель – оценить частоту и особенности кожных проявлений при системной красной волчанке, проанализировав их зависимость от активности заболевания и поражений других органов и систем. **Материал и методы.** В исследование вошли 53 пациента с системной красной волчанкой (средний возраст $35 \pm 1,5$). Все пациенты были обследованы с определением ведущих клинических, лабораторно-инструментальных и иммунологических параметров. В результате были определены частота регистрации и виды дермальных поражений, а также их взаимосвязь с активностью заболевания. Для статистической обработки использованы Microsoft Excel 2007, IBM SPSS Statistics 22.0. **Результаты.** Кожные проявления зарегистрированы у большинства пациентов с системной красной волчанкой (90,5 %). Наиболее частыми вариантами поражения кожи являются дерматит в виде эритемы в области скуловых дуг (75 %), алопеция (52 %), сетчатое ливедо (46 %) и синдром Рейно (42 %), при этом алопеция, синдром Рейно и дискоидная сыпь (-0,526, -0,505 и -0,523 соответственно) отражают низкую активность, а фотосенсибилизация, пурпура и дерматит (0,536, 0,588 и 0,612 соответственно) – высокую активность заболевания.

Ключевые слова: системная красная волчанка, активность заболевания, эритема в области скуловых дуг, кожные проявления.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патологическая физиология.

Шифр специальности: 14.01.04 – Внутренние болезни.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Системная красная волчанка (СКВ) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией аутореактивных В-лимфоцитов с гиперпродукцией органонеспецифических аутоантител, образованием иммунных комплексов, иммуновоспалительным повреждением тканей и органов, непредсказуемым течением и исходом [1–3]. Более 5 миллионов человек во всем мире страдают от СКВ, и ежегодно регистрируются 16 000 новых случаев заболевания. Более того, в 90 % случаев

СКВ встречается у женщин в детородном возрасте. Системная красная волчанка является важнейшей медико-социальной проблемой, наносящей серьезный экономический ущерб государству. Ранняя инвалидизация, снижение трудового, репродуктивного потенциалов, дорогостоящее лечение – далеко не полный перечень негативных последствий этого тяжелого заболевания. Социальная значимость СКВ обусловлена в первую очередь высоким уровнем летального исхода.

WHAT DO THE SKIN MANIFESTATIONS OF THE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS HIDE

D. A. Vishnyak, F. G. Omarova

The aim of the study is to evaluate the frequency and features of skin manifestations accompanying systemic lupus erythematosus and the correlation between disease activity and other organs damage. **Material and methods.** The study includes 53 patients with systemic lupus erythematosus (mean age 35 ± 1.5 years). All patients are examined with the determination of leading clinical, laboratory, instrumental and immunological criteria to establish the frequency and types of dermal lesions, and their relationship with disease activity. Statistical processing is performed using Microsoft Excel 2007 and "IBM SPSS Statistics 22". **Results.** Most patients with systemic lupus erythematosus (90.5 %) have skin manifestations. The most common skin manifestations are a malar rash (75 %), alopecia (52 %), livedo reticularis (46 %) and Raynaud's phenomenon (42 %). The main dermal lesions are alopecia, Raynaud's phenomenon, discoid lupus (-0,526, -0,505, -0,523 respectively) indicate low disease activity, and photosensitivity, purpura, dermatitis (0,536, 0,588, 0,612 respectively) are associated with high activity.

Keywords: systemic lupus erythematosus, disease activity, malar rash, skin manifestations.

Долгое время СКВ была неразгаданной загадкой, и только в конце прошлого века удалось выяснить основные механизмы патологии и методы ее курации. В последнее время для лечения СКВ стали использовать антицитокиновую таргетную терапию, в частности белимумаб (моноклональные антитела к B Lymphocyte Stimulator – BlyS), продемонстрировавший многообещающую клиническую эффективность [3–4]. Что касается механизмов патологии, то помимо аутоиммунного компонента [5] было установлено, что патогенез заболевания связан и с другими событиями: повышенным уровнем апоптоза лимфоцитов и аутофагией. Механизм формирования патологии был описан Yoshinori Ohsumi, удостоенным за это открытие в 2016 году Нобелевской премии [6]. В результате утилизации органелл и макромолекул в клеточных компартментах осуществляется поддержание клеточного гомеостаза, что обеспечивает устойчивость клеток и их выживание в стрессовых условиях. Свой вклад в развитие патологии также вносят окислительный стресс и нетоз. Такая мультифакториальность и сложность патогенеза заболевания определяют многообразие дебютов, вариантов течения и клинических проявлений СКВ, благодаря чему ее часто называют «великим имитатором болезней». Моноорганный вариант дебюта заболевания наблюдается у каждого пятого пациента. Обычно оно манифестирует с необъяснимой лихорадки, похудания, анемии, артрита, поражения кожи, феномена Рейно, серозитов, почечной патологии, неврологических нарушений (судороги или хорея), рецидивирующих тромбозов и др. Клиническая картина в дебюте заболевания может сильно отличаться от «классических» симптомов СКВ, что нередко вызывает диагностические затруднения как у врачей общего профиля, так и у ревматологов [7]. Диагностика СКВ опирается на специфические клинические проявления, лабораторные исследования и критерии, разработанные Американской коллегией ревматологов, которые, однако, не всегда способствуют ранней верификации заболевания [8].

Поражение кожи и слизистых при СКВ – наиболее частый и ранний синдром данного заболевания, нередко имеющий первостепенное диагностическое значение, а патогномичным кожным проявлением при этом является наличие очагов эритемы в области скуловых дуг, которые, сливаясь друг с другом, напоминают по форме бабочку. Изменения кожного покрова могут быть одной из причин, заставляющих пациента обращаться за медицинской помощью. Нередко кожные заболевания сопутствуют основному заболеванию различной этиологии (кардиологической, неврологической, эндокринной, гастроэнтерологической, психической, инфекционной). Поэтому для оптимизации комплексного обследования, дифференциальной диагностики на ранних этапах и подбора адекватной терапии с учетом основного заболевания так важно постоянное взаимодействие врачей различных специальностей [9]. Интегральный подход к анализу патологических процессов при СКВ дает возможность выявить ведущие симптомокомплексы заболевания и на их основе определить взаимосвязь патологических изменений кожи и активности болезни [10].

В отечественной клинической практике имеются скудные сведения об исследованиях такой взаимосвязи у больных СКВ [8]. Так, М. Д. Мишенёва и др., обследовав 115 пациентов с СКВ в г. Саратове, установили,

что у «42,6 % больных с СКВ имеются кожные проявления заболевания, наиболее частое кожное проявление СКВ – эритема лица (93,9 % случаев), в 40,8 % случаев кожные изменения предшествовали основным проявлениям болезни» [11, с. 131]. Взаимосвязь кожных проявлений и степени активности заболевания у больных СКВ выявлена Е. А. Филатовой и др., зарегистрировавшими «у 94 % больных системной красной волчанкой кожные проявления болезни», в 43 % случаях из которых «констатировалась патогномичная для этого заболевания волчаночная бабочка, другие изменения кожи встречались в 57 % случаев» [10, с. 55]. Кроме того, авторами выделено пять основных симптомокомплексов, свойственных для когорты обследуемых ретроспективного исследования, проведенного в пяти европейских странах с характеристикой пациентов с СКВ, оценкой активности и тяжести заболевания, диагностикой обострений, а также с учетом затрат здравоохранения на лечение заболевания [12]. Иной информации по данному вопросу найдено не было.

Таким образом, актуальными остаются ранняя диагностика и профилактика СКВ путем поиска взаимосвязи дермальных проявлений и вариантов течения и активности воспалительного процесса при СКВ, выявление которой на ранних стадиях следует отнести к вопросам предиктивной медицины – важного компонента современной медицины «5П». Такой подход к оценке патологии будет способствовать оптимизации диагностики заболевания и позволит выработать пути профилактики системных органических осложнений с позиций механизмов формирования, а также возможного прогноза его течения.

Цель – оценить частоту и особенности кожных проявлений при СКВ, проанализировав их взаимосвязь с активностью заболевания и поражением других органов и систем.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Во время двухлетнего проспективного одномоментного исследования (2016–2018 гг.) в стационаре лечебных учреждений г. Сургута прошли лечение 53 пациента с СКВ (средний возраст $35 \pm 1,5$, 95 % доверительный интервал (ДИ) 32,4–38,5) с преимущественно хроническим течением заболевания ($n = 32$; 72 %). Соотношение женщин и мужчин составило 7 : 1 : $n = 46$ (87 %) и $n = 7$ (13 %) соответственно ($\chi^2 = 28,6$, $p < 0,01$). Средний возраст пациентов был сопоставим: женщины – $35 \pm 1,6$ года, 95 % ДИ 32,1–38,8; мужчины – $34,8 \pm 3,5$ года, 95 % ДИ 26,2–43,4 ($p = 0,854$).

Критерием включения в исследование было наличие документированной СКВ. К критериям исключения отнесены иные ревматологические, а также дерматологические заболевания. Согласно рекомендациям Международного сотрудничества клиник системной красной волчанки (The Systemic Lupus International Collaborating Clinics, SLICC. 2012) и Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR. 1997) диагноз «системная красная волчанка» у всех пациентов подтверждался наличием не менее 4 критериев, один из которых – иммунологический (антитела – АТ – к дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК)), или антинуклеарный фактор (АНФ), в том числе АТ к Smith-антигену (Sm) или АТ к кардиолипину, или гипокомplementемия [13]. Воспалительную активность, связанную с СКВ, и варианты течения

заболевания определяли на основании медицинской документации в соответствии с критериями В. А. Насоновой [14]. Оценку степени активности СКВ проводили по международному индексу активности СКВ – Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA/SLEDAI) [13–14].

Средний балл по индексу SELENA/SLEDAI составил $6,5 \pm 0,8$ (95 % ДИ 4,7–8,3) и был сопоставим у мужчин ($6,8 \pm 2,0$; 95 % ДИ 1,8–11,8) и женщин ($6,5 \pm 0,8$; 95 % ДИ 4,5–8,5) ($p = 0,613$). Каждый второй пациент ($n = 29$; 55 %), вошедший в исследование, имел низкую активность заболевания, в трети наблюдений ($n = 15$; 28 %) была зарегистрирована умеренная активность. Меньшая доля пациентов ($n = 9$; 17 %) имела высокую и очень высокую степень активности.

В качестве основных методов исследования были использованы: метод опроса (сбор жалоб, анамнеза болезни, анамнеза жизни); объективное обследование (осмотр кожного покрова, слизистых оболочек, дериватов кожи, опорно-двигательного аппарата); лабораторно-инструментальные и иммунологические исследования с определением ведущих параметров для диагностики СКВ, по результатам которых были определены частота регистрации и виды дермальных поражений, а также их взаимосвязь с активностью заболевания.

Исследование выполнено на базе медицинских учреждений при положительном решении этического комитета учреждения с соблюдением этических норм Хельсинской декларации, директив Европейского сообщества (8/609ЕС) и получением добровольного информированного согласия пациентов на участие в комплексном исследовании.

Для статистической обработки использовали Microsoft Excel 2007, IBM SPSS Statistics 22.0. Средние значения представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – средняя величина, σ – стандартное отклонение. Для сравнения средних величин в выборках использовали непараметрический критерий Крускала – Уоллиса. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. При анализе обращались к критерию χ^2 Пирсона. Вычисляли 95 %-й доверительный интервал (ДИ). Для выявления взаимосвязи кожных проявлений СКВ использовали факторный анализ методом главных компонент с использованием критерия «каменистой осыпи». При наблюдении были выделены два периода наибольшего осыпания: в первом – в точках с координатами 1, 2, 3, 4, 5 осыпание замедлялось наиболее существенно; а далее – в координатах до точки 11-го фактора. Общий процент дисперсии, который объединял 5 выделенных факторов, составил 41,27 %. Первый фактор несет наибольшую информацию о явлении, что определяется процентом использованной дисперсии. Каждый следующий фактор несет меньшую информацию. Для выделения кластеров ведущих кожных проявлений, определяющих активность СКВ, был использован кластерный анализ методом построения деревьев классификации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ультимативное большинство пациентов, вошедших в исследование – 90,5 % ($n = 48$), имели дермальные проявления СКВ, среди которых были обнаружены: lupus-дерматит (эритема в виде бабочки), алопеция, дискоидные очаги, хейлит, капиллярит, трофические язвы, фотосенсибилизация, пурпура, панни-

кулит, сетчатое ливедо (livedo reticularis), телеангиоэктазии, язвы слизистой ротовой полости, геморрагическая сыпь, центробежная эритема Биетта, энантемы ротовой полости. У 45 % ($n = 24$) пациентов именно с них манифестировало заболевание.

У 75 % ($n = 40$) больных был верифицирован патогномоничный lupus-дерматит в виде бабочки ($p < 0,05$). Стоит отметить, что все пациенты с высокой и очень высокой степенью активности имели данное патогномоничное поражение кожи. Вторым по частоте дермальным проявлением заболевания была алопеция, которая наблюдалась у каждого второго пациента ($n = 27$; 52 %), а также livedo reticularis ($n = 24$; 46 %) и телеангиоэктазии с синдромом Рейно ($n = 22$; 42 %). На долю иных вариантов поражения кожи пришлось меньший процент наблюдений (рис. 1).

В качестве моносимптомного дебюта заболевания в нашем наблюдении в каждом третьем случае ($n = 17$; 33 %) выступила патогномоничная для этого заболевания эритема в виде бабочки, несколько реже СКВ манифестировала с синдрома Рейно (включая телеангиоэктазии), алопеции и геморрагической сыпи – 17 %, 15 % и 13 % соответственно.

После определения наиболее часто регистрируемых кожных проявлений СКВ была поставлена задача установить их связь с активностью заболевания, а также выделить кластеры ведущих кожных проявлений, определяющих активность СКВ.

С помощью факторного анализа была получена диаграмма факторных нагрузок всех оцениваемых признаков во вращаемом пространстве. В качестве метода выделения был выбран метод главных компонент (всего было выделено 15 компонентов).

При установлении факторов для практического применения выбран критерий Scree plot («каменистой осыпи»). В нашем наблюдении были выделены два периода наибольшего осыпания: в точках с координатами 1, 2, 3, 4, 5 осыпание замедляется наиболее существенно (рис. 3); второй период – в координатах до точки 11. Следовательно, теоретически можно ограничиться пятью факторами, а при более подробной оценке – одиннадцатью.

Общий процент дисперсии, который объединял 5 выделенных нами факторов, или симптомокомплексов, составил 41,27 % (рис. 2). Первый симптомокомплекс несет наибольшую информацию об исследованном явлении, что определяется процентом использованной дисперсии. Каждый следующий фактор несет меньшую информацию.

Первый симптомокомплекс был назван «активность заболевания» (дисперсия системы – 11,38 %) со следующими признаками: активность заболевания (0,801), пол (0,753), SLEDAI (0,726), дискоидные очаги (-0,506). Стоит отметить отрицательную зависимость активности заболевания с наличием дискоидного поражения кожи. Аналогичная зависимость ранее нашла подтверждение в литературных данных [9].

Второй симптомокомплекс – «кожные проявления» (дисперсия системы – 9,05 %) включал в себя: капиллярит (0,646), алопеция (0,598), синдром Рейно (0,508), эритема в виде бабочки (0,506), фотосенсибилизация (0,509), артрит (0,502). Таким образом, фотосенсибилизация наиболее часто сопряжена с кожными проявлениями и развитием артрита. Однако стоит отметить, что в когорте обследуемых лиц фотосенсибилизация была зарегистрирована у каждого третьего пациента

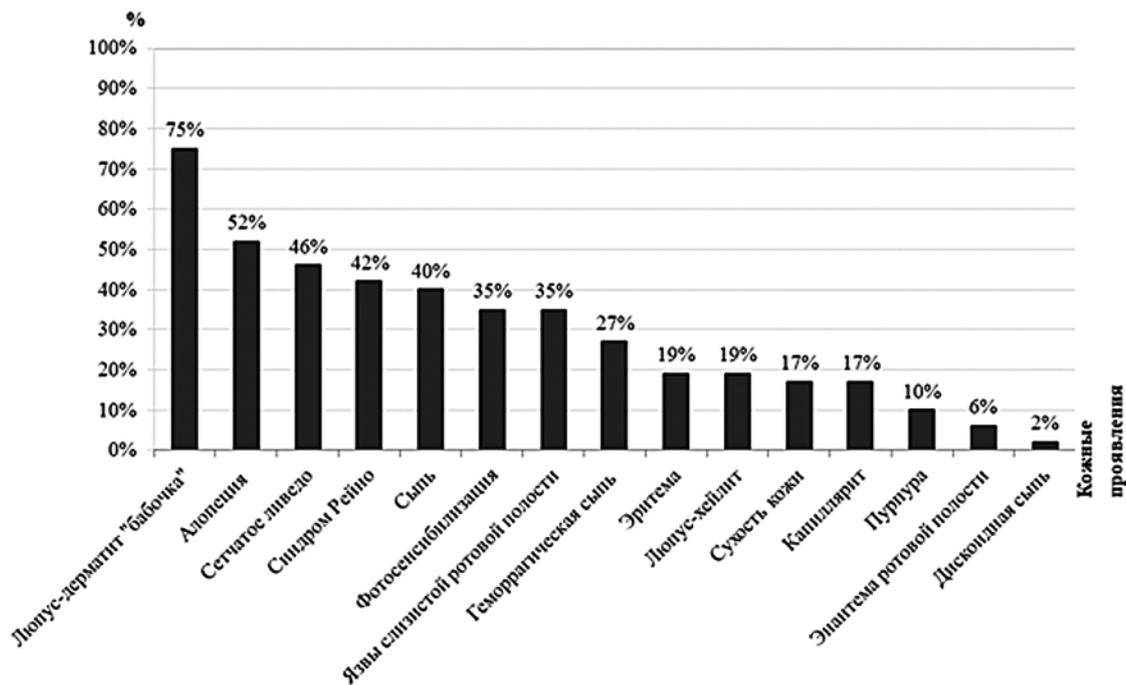


Рис. 1. Дермальные проявления СКВ

График собственных значений

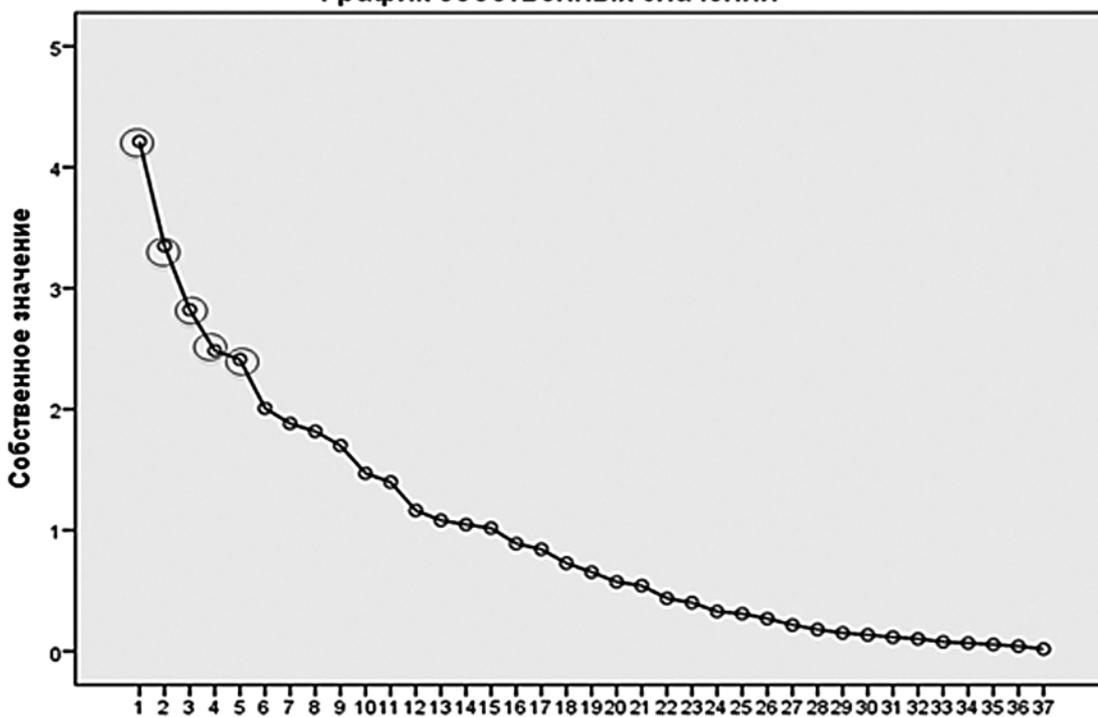


Рис. 2. Количество ведущих факторов по критерию «каменистой осыпи»

(35 %), тогда как согласно литературным данным она встречается у 2/3 пациентов с СКВ [15]. Вероятно, это связано с климатогеографическими условиями Ханты-Мансийского автономного округа – Югры, среди которых преобладают недостаток ультрафиолета, продолжительная и холодная зима, измененный световой режим, геомагнитные возмущения.

При этом алопеция и синдром Рейно, имея отрицательную корреляционную зависимость от активности заболевания (-0,526 и -0,505 соответственно), наравне с дискоидными очагами отражают низкую активность СКВ. А фотосенсибилизация и пурпура (0,536 и 0,588), напротив, свидетельствуют в пользу

высокой активности заболевания. Стоит отметить и положительную корреляционную зависимость активности заболевания от патогномичного дерматита в виде бабочки (0,612).

Третий фактор «иммунологическая активность» (дисперсия – 7,62 %) состоит из гипокомplementемии (0,719), АТ к ДНК (0,665), пурпуры (0,501). Таким образом, наиболее значимыми иммунологическими маркерами СКВ являются АТ к ДНК и гипокомplementемия, обусловленная иммунокомплексным механизмом воспаления на фоне утраты иммунологической толерантности. Наличие данных иммунологических характеристик сопряжено с таким кожным проявле-

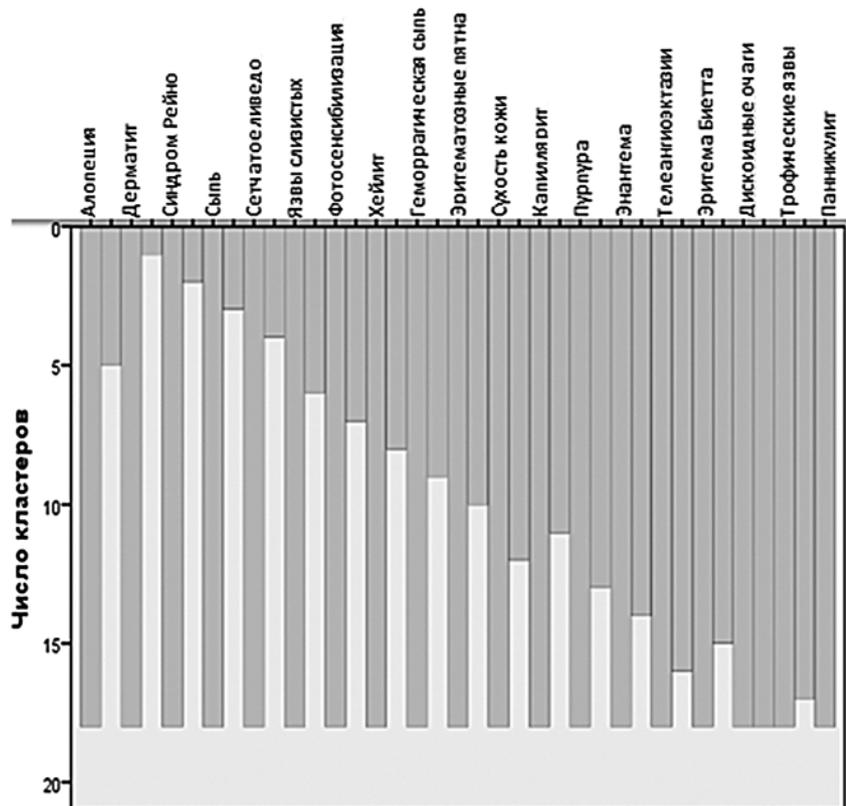


Рис. 3. Кластеры ведущих дермальных проявлений при СКВ

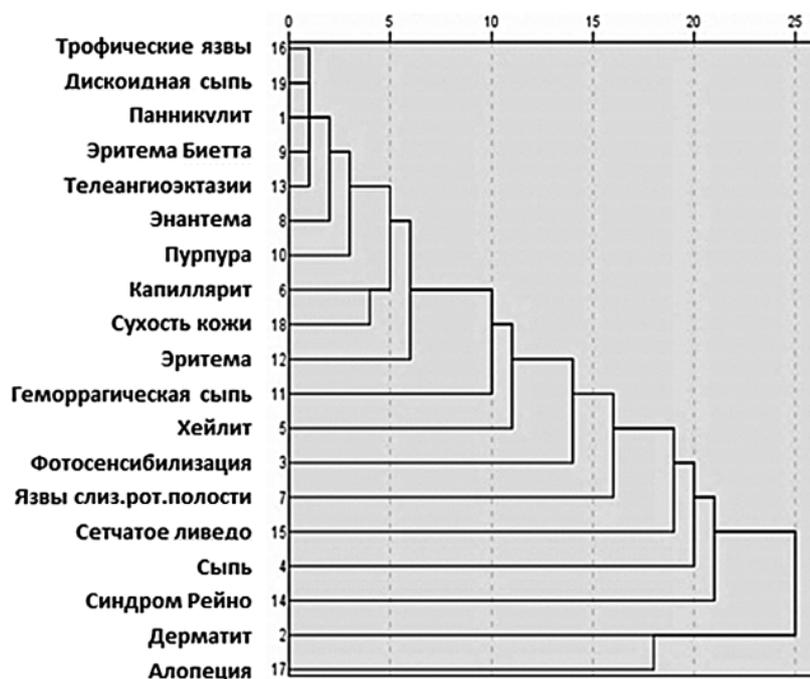


Рис. 4. Дендрограмма кластеров дермальных проявлений при СКВ

нием СКВ, как пурпура, которая, в свою очередь, согласно полученным результатам, является маркером активности СКВ.

Четвертый фактор (дисперсия – 6,71 %) наиболее связан с течением заболевания (0,624) и наличием панникулита (-0,515). Таким образом, панникулит является маркером острого течения заболевания и зачастую протекает с суставным синдромом, о чем свидетельствует положительная корреляционная связь между данными симптомами (0,533).

Пятый фактор – «висцеральный» (дисперсия – 6,51 %) наиболее связан с нейро-lupus (0,631), кардитом (0,594), нефритом (0,568), lupus erythematosus (LE)-феноменом (0,545), волчаночным антикоагулянтом (0,531), livedo reticularis (0,501), антифосфолипидным синдромом (АФС) (0,498). Наличие АФС и LE-феномена наиболее часто приводит к системным органным проявлениями заболевания, что можно объяснить мультисистемным микроангиопатическим тромбообразованием.



Рис. 5. Алгоритм диагностического подхода к ведению пациентов с СКВ (представлен авторами Д. А. Вишняк, Ф. Г. Омаровой впервые)

С помощью кластерного анализа путем иерархической кластеризации была получена дендрограмма кластеров ведущих наиболее прогностически значимых кожных проявлений при СКВ (рис. 3–4).

На основании выделенных нами данных был разработан алгоритм диагностического подхода к ведению пациентов с СКВ, который позволяет реализовать персонализированный предиктивный подход к обследованию и терапии пациентов. Ориентируясь на тот или иной вариант дерматологического поражения при СКВ, возможно предположить вариант течения заболевания и преимущественного органного поражения, на выявление которых необходимо как можно раньше направить диагностические и терапевтические возможности, что отражено в разработанном алгоритме диагностического подхода (рис. 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у тотального большинства пациентов с СКВ (90,5 %) регистрируются кожные проявления, с которых манифестирует заболевание в каждом втором наблюдении (45 %). При этом наиболее частыми вариантами поражения выступают патогномичный дерматит в виде эритемы в области скуловых дуг (75 %), алопеция (52 %), сетчатое ливедо (46 %) и синдром Рейно (42 %). Основными кожными проявлениями, определяющими низкую активность СКВ, являются: алопеция, синдром Рейно, дискоидная сыпь (-0,526, -0,505, -0,523 соответственно); фотосенсибилизация, пурпура, дерматит сопряжены с высокой активностью заболевания (0,536, 0,588, 0,612 соответственно). Выделение ведущих симптомокомплексов позволяет оптимизировать подходы к ведению пациентов с СКВ и ранней верификации системных органного поражений.

ЛИТЕРАТУРА

- Окороков А. Н. Диагностика болезней внутренних органов. Т. 2. Ревматология. М. : Мед. лит., 2014. 576 с.
- Houssiau F. A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. The 10-year Follow-Up Data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing Lowdose and High-Dose Intravenous Cyclophosphamide // Ann Rheum Dis. 2010. No. 69. P. 61–64.
- Насонов Е. Л. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: возможности белимумаба // Современная ревматология. 2014. № 4. С. 4–13.

REFERENCES

- Okorokov A. N. Diagnosis of diseases of internal organs. Vol. 2: Rheumatology. Moscow : Med. lit., 2014. 576 p. (In Russian).
- Houssiau F. A., Vasconcelos C., D'Cruz D. et al. The 10-year Follow-Up Data of the Euro-Lupus Nephritis Trial Comparing Lowdose and High-Dose Intravenous Cyclophosphamide // Ann Rheum Dis. 2010. No. 69. P. 61–64.
- Nasonov E. L. New Possibilities for Pharmacotherapy of Systemic Lupus Erythematosus: Possibilities of Belimumab // Modern Rheumatology Journal. 2014. No. 4. P. 4–13. (In Russian).

4. Aringer M., Burkhardt H., Burmester G. R. et al. Current State of Evidence on "off label" Therapeutic Options for Systemic Lupus Erythematosus, Including Biological Immunosuppressive Agents, in Germany, Austria, and Switzerland—a Consensus Report // *Lupus*. 2012. No. 21 (4). P. 386–401.
5. Bengtsson A. A., Rönnblom L. Systemic Lupus Erythematosus: Still a Challenge for Physicians // *J Intern Med*. 2017. No. 281. P. 52–64.
6. Takeshige K., Baba M., Tsuboi S., Noda T., Ohsumi Y. Autophagy in Yeast Demonstrated with Proteinase-Deficient Mutants and Conditions for its Induction // *J. Cell Biol*. 1992. No. 119 (2). P. 301–311.
7. Ключкина Н. Г. Системная красная волчанка: многообразие форм и вариантов течения // *Современная ревматология*. 2011. № 4. С. 25–30.
8. Злобина Т. И., Казанцева Н. Ю. Трудная диагностика системной красной волчанки // *Сибирский медицинский журнал*. 2015. № 4. С. 114–117.
9. Камка Н. Н., Катаныхова Л. Л., Козловская О. В. Особенности кожных проявлений (экзантем) при некоторых медленных вирусных инфекционных заболеваниях // *Вестник СурГУ. Медицина*. 2017. № 4. С. 6–10.
10. Потехин Н. П., Филатова Е. А., Фурсов А. Н. и др. Кожно-висцеральные взаимосвязи при системной красной волчанке // *Клиническая медицина*. 2012. № 7. С. 51–55.
11. Мишенева М. Д., Никитина Н. М. Особенности кожных проявлений у больных с системной красной волчанкой // *Бюл. мед. интернет-конференций*. 2013. Т. 3, № 2. С. 131.
12. Doria A., Amoura Z., Cervera R. et al. Annual Direct Medical Cost of Active Systemic Lupus Erythematosus in Five European Countries // *Ann Rheum Dis*. 2014. No. 73 (1). P. 154–160.
13. Алексеева Е. И., Дворяковская Т. М., Никишина И. П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Ч. 1 // *Вопросы современной педиатрии*. 2018. Т. 17. С. 19–37.
14. Насонова В. А. Системная красная волчанка. М.: Медицина, 1972. 193 с.
15. Robinson J. Lupus Photosensitivity and UV Light. 2018. URL: <https://www.webmd.com/lupus/lupus-photosensitivity-uv#2> (дата обращения: 22.04.2018).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вишняк Диана Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: diana100187@yandex.ru.

Омарова Фатима Габировна – студент, Медицинский институт, Сургутский государственный университет.

ABOUT THE AUTHORS

Diana A. Vishnyak – PhD (Medicine), Assistant Professor, Internal Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: diana100187@yandex.ru.

Fatima G. Omarova – Student, Medical Institute, Surgut State University.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ РАННЕГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПРИ РЕЗЕКЦИИ ТОНКОЙ КИШКИ

*Е. А. Краснов, В. В. Дарвин, А. Н. Варганова,
Е. В. Бубович, Н. В. Климова, В. Е. Видуто*

Цель – провести комплексный анализ влияния раннего энтерального питания на послеоперационную динамику клинико-лабораторных, функциональных и морфологических параметров у экспериментальных животных, оперированных на тонкой кишке. **Материал и методы.** Проведено экспериментальное исследование на 20 кроликах-самцах породы шиншилла. В процессе исследования изучены исходы раннего энтерального питания в сравнении с парентеральным при резекции тонкой кишки на основании оценки лабораторных и функциональных показателей, а также морфологической картины заживления тонкокишечных анастомозов у экспериментальных животных. Исследование проведено с соблюдением Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и в иных научных целях. **Результаты.** Полученные данные позволяют сделать вывод, что проводимое раннее энтеральное питание способствует более быстрому восстановлению белкового и энергетического обмена, ускоряет нормализацию функции желудочно-кишечного тракта и процессы эпителизации в зоне анастомоза.

Ключевые слова: раннее энтеральное питание, белковый обмен, эпителизация тонкой кишки.

Шифр специальности: 14.03.03 – Патофизиология.

Шифр специальности: 14.01.17 – Хирургия.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частым поводом для резекции тонкой кишки в экстренной хирургии является некроз (гангрена) тонкой кишки, возникающий вследствие острого нарушения мезентериального кровообращения, а именно тромбоза или тромбэмболии в бассейне верхних брыжеечных сосудов (артерии и вены), а также вследствие странгуляционной кишечной непроходимости и ущемленных грыжах. В настоящее время одной из самых сложных и нерешенных проблем в экстренной абдоминальной хирургии остается острое нарушение мезентериального кровообра-

щения, встречающееся в практике хирурга у 0,1–0,2 % всех больных, госпитализированных в хирургические отделения [1]. Сложная клиническая картина, трудности ранней диагностики острого нарушения мезентериального кровообращения, тяжелые фоновые заболевания сердечно-сосудистой системы обуславливают позднюю госпитализацию больных и запоздалое хирургическое вмешательство нередко уже в условиях некротических изменений кишечника, следовательно – распространенного перитонита. Несмотря на применение современных лабораторных и рентге-

EXPERIMENTAL RATIONALE OF EARLY ENTERAL NUTRITION IN BOWEL RESECTION

E. A. Krasnov, V. V. Darvin, A. N. Varganova, E. V. Bubovich, N. V. Klimova, V. E. Viduto

The aim of the study is to conduct a comprehensive analysis of the effect of early enteral nutrition on the postsurgery dynamics of clinical, laboratory, functional and morphological parameters in experimental animals with the operated small intestine. **Material and methods.** An experimental study is conducted on 20 male Chinchilla rabbits. During the study, the outcomes of early enteral nutrition compared with parenteral in resection of the small intestine are studied based on the assessment of laboratory and functional parameters, as well as the morphological pattern of the healing of small intestinal anastomoses. The study is conducted in compliance with all the International Recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes. **Results.** The results allow concluding that the conducted early enteral nutrition contributes to the quick recovery of protein and energy metabolism, accelerates the normalization of the function of the gastrointestinal tract and epithelialization processes in the anastomosis zone.

Keywords: early enteral nutrition, protein metabolism, small intestine epithelialization.

нологических исследований, лечебных мероприятий, послеоперационная летальность достигает 68 % [2].

Частота острой кишечной непроходимости составляет примерно 5 человек на 100 тыс. населения, а по отношению к экстренным хирургическим больным – до 5 %. Несмотря на современные достижения абдоминальной хирургии и послеоперационной интенсивной терапии, результаты лечения больных с острой кишечной непроходимостью неутешительны, так как летальность составляет 17–21 % [3–4]. Патологические изменения как в кишечнике, так и брюшной полости при острой кишечной непроходимости зависят от ее вида. При странгуляционной непроходимости первично нарушается кровообращение участка кишки, поэтому ее ишемические и некробиотические изменения наступают значительно раньше и более выражены.

Ущемление развивается у 8–20 % больных с наружными брюшными грыжами, что достаточно много в практике экстренной хирургии, учитывая, что «грыженосители» составляют около 2 % населения. Кроме того, среди пациентов преобладают лица пожилого и преклонного возраста, летальность которых достигает 10 %.

Нарушения функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на фоне нарушений его питания при вышеперечисленных нозологических формах дополнительно приводят к нарушению экзогенного и эндогенного питания, выключению тонкой кишки из мезентериального обмена. В результате создаются предпосылки для возникновения тяжелых метаболических нарушений (синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма) и формирования органной дисфункции, необратимых расстройств гомеостаза. Угнетение моторики в сочетании с глубокими нарушениями полостного и пристеночного пищеварения, морфологическими и гемодинамическими изменениями в кишечной стенке способствуют повышению проницаемости кишечного барьера для токсичных продуктов жизнедеятельности микробов и эндотоксинов, их транслокации в портальную, воротную или системную циркуляцию [5–6].

Одним из потенциальных направлений улучшения непосредственных результатов лечения данной категории пациентов, на наш взгляд, является концепция ускоренного восстановления после операции ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) или FAST TRAK – («быстрый путь» – ускорение различных этапов лечебного процесса), предложенная более 20 лет назад датским анестезиологом-реаниматологом Г. Кехлетом [7–8]. Раннее энтеральное питание является одним из элементов программы FAST TRAK. По многочисленным данным, начало энтерального питания у пациентов в течение первых 24 часов после операции (раннее энтеральное питание) позволяет достичь ряда преимуществ: сокращения искусственной вентиляции легких и уменьшения частоты послеоперационных и инфекционных осложнений; снижения длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и времени госпитализации [9–10]. Раннее начало нутритивной поддержки рекомендовано многими ассоциациями специалистов [11].

Убедительно показав свою безусловную клиническую и экономическую эффективность в плановой хирургии, программа FAST TRAK в настоящее время еще не нашла широкого применения в экстренной хирургии тонкой кишки. В то же время применение

программы ускоренного выздоровления, а именно элемента раннего энтерального питания, способно открыть широкие перспективы для существенного улучшения непосредственных результатов оперативных вмешательств у данной категории пациентов.

Энтеральное питание в противоположность парентеральному модулирует гиперметаболический ответ и сохраняет нормальный метаболизм белков, измененный в результате нарушения нейрогуморальной регуляции внутренних органов вследствие хирургической агрессии. Однако реализация раннего энтерального питания может иметь определенные трудности. Это связано с тем, что желудочно-кишечный тракт является одной из главных мишеней постагрессивной реакции организма, особенно в условиях нарушения его целостности.

Наиболее доказательным подтверждением эффективности энтерального питания является сравнительный анализ лабораторных показателей и морфологической картины тонкой кишки, что и послужило целью проведения данного эксперимента.

Цель работы – провести комплексный анализ влияния раннего энтерального питания на послеоперационную динамику клинико-лабораторных, функциональных и морфологических параметров у экспериментальных животных, оперированных на тонкой кишке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей работе представлен анализ результатов экспериментального исследования раннего энтерального питания в сравнении с парентеральным при резекции тонкой кишки у 20 кроликов.

Экспериментальная часть настоящей работы была проведена на базе вивария Медицинского института Сургутского государственного университета на 20 кроликах-самцах породы шиншилла, весом 2 600–3 000 г без внешних признаков заболевания, прошедших карантинный режим в условиях вивария. Животные содержались в одинаковых условиях с соблюдением Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и в иных научных целях, а также приказа МЗ РФ от 23.10.2010 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». В опытные группы входили животные одного возраста и пола, полученные из питомника одновременно. Было выделено 2 группы животных по 10 кроликов. Группы отличались только проводимой нутритивной поддержкой (основная группа – раннее энтеральное питание, контрольная группа – парентеральное питание).

Критерии сравнительного анализа исследований:

- лабораторных – общий белок, альбумин, трансферрин, глюкоза, аланиновая аминотрансфераза, аспарагиновая аминотрансфераза общий билирубин;
- функциональных – восстановление функции желудочно-кишечного тракта (появление активных перистальтических шумов);
- морфологических – зона деструкции, степень выраженности гранулоцитарной и макрофагальной инфильтрации; признаки эпителизации очага деструкции слизистой оболочки; толщина коллагеновых волокон в зоне деструкции.

Все операции были выполнены на базе ветеринарной лечебницы с использованием препаратов для наркоза кетамин 35 мг/кг и силазин 5 мг/кг подкожно.

С целью периоперационной антибиотикопрофилактики всем животным вводился антибактериальный препарат Фосмицин (МНН-фосфомицин) из расчета 120 мг/кг внутривенно струйно за 30 минут до операции. В послеоперационном периоде с целью обезболивания всем животным вводился Кетонал (МНН – кетопрофен) 2,5 мг/кг – 0,05 мл/кг внутримышечно каждые 12 часов – не более 5 суток. Объем оперативного вмешательства в обеих группах был идентичен. Этапы оперативного вмешательства: средне-срединная лапаротомия; резекция тонкой кишки (рис. 1); наложение гастростомы (в первой группе гастростома использована для проведения контролируемого энтерального питания, во второй группе – не использовалась).

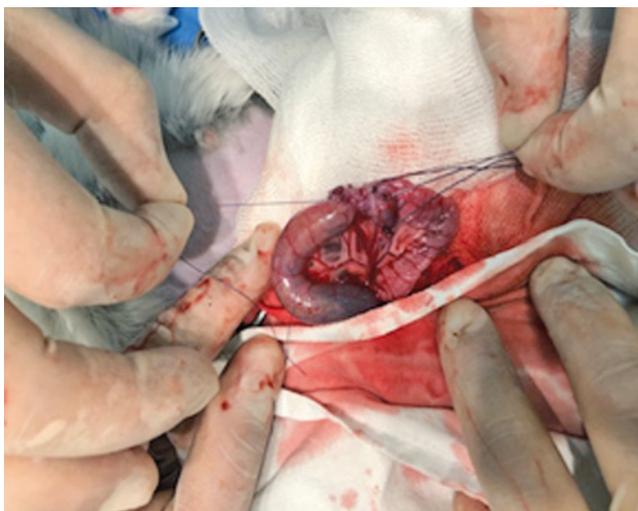


Рис. 1. Резекция тонкой кишки (фото авторов)

Протяженность резецированного сегмента тонкой (тощей) кишки составляла 50 см. Анастомоз формировали «бок в бок» 1-рядным непрерывным серозно-мышечным швом нитью Викрил 3/0. Далее формировали гастростому: в рану выводилась передняя стенка желудка. На бессосудистую зону тела желудка (середина расстояния между большой и малой кривизной) укладывали трубку, зафиксированную серозно-мышечными швами, конец трубки погружали в полуцистичный шов – формировали гастростому по Витцелю. Гастростомическую трубку выводили наружу через контрапертурный разрез брюшной стенки (рис. 2).

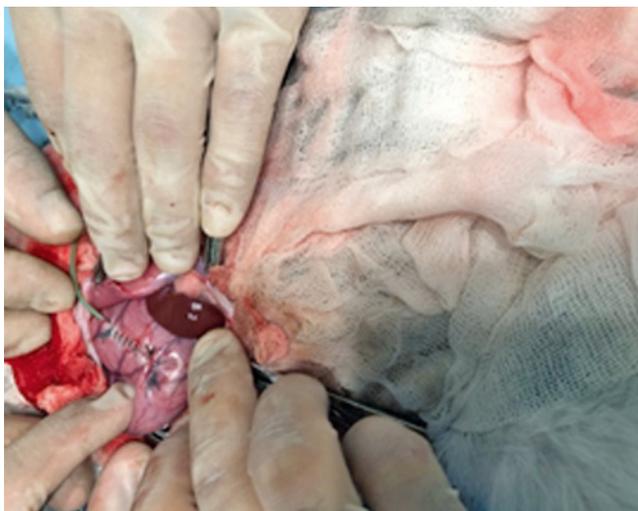


Рис. 2. Наложение гастростомы по Витцелю (фото авторов)

Животным контрольной группы сразу после оперативного вмешательства начинали проведение полного парентерального питания (СМОФКабивен периферический) из расчета: 40 мл/кг/сут. – 120 мл/сут., 5 мл/ч – 79,6 ккал/сут.; белка – 4,4 г/сут.; углеводов – 8,4 г/сут.; жиров – 3,5 г/сут. Дозирование парентерального питания проводили с помощью аппарата «Perfusor compact S». Для профилактики тромбоза венозного катетера его промывали 1 раз в сутки раствором гепарина 25–30 ЕД на килограмм массы тела в сутки.

Животным основной группы программу энтерального питания начинали через 2 часа после операции – через инфузомат вводили в гастростому регидрон со скоростью 5мл/ч в течение 4 часов. Через 6 часов после операции начинали введение олигомерной (полуэлементарной) смеси «Нутризон Эдванс пептисорб» со скоростью 1,5 мл/ч в объеме 45 мл. Со следующего дня скорость введения увеличивали до 3 мл/ч – 75 мл/сут. (75 ккал/сут.). Кроме того, каждые 6 часов в гастростому вводили 10 мл воды. При перерасчете вводимого объема смеси установлено, что при энтеральном питании животные получали: белка – 5 г/сут.; углеводов – 9,5 г/сут.; жиров – 3 г/сут. Доставка питательной смеси проводилась при помощи инфузомата «KANGAROO Pump».

Сравниваемую программу энтерального и парентерального питания проводили в течение 7 суток, далее животных переводили на обычный рацион.

У животных основной группы для оценки переваривающей и всасывательной функции по отношению к вводимым питательным смесям осуществляли периодический динамический контроль имеющегося остатка желудочного содержимого. Каждые 4–6 часов проводили активную аспирацию остаточного объема питательной смеси. Остаточный объем жидкости не превышал 50 % от вводимой смеси.

Животных выводили из эксперимента внутривенным введением смертельных доз пропафола на 1, 3, 5, 7 и 14-е сутки по 2 кролика из каждой группы.

Забор гистологического материала (сегмент тонкой кишки, несущий анастомоз) производился на 1, 3, 5, 7, 14-е сутки.

Методика изготовления гистологических препаратов: фрагменты стенки тонкой кишки были фиксированы в 10 %-м нейтральном забуференном формалине (рН 7,2–7,4) в течение 12–24 часов, затем были залиты в парафин по общепринятой методике. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование проводилось на микроскопе Leica DM LB2.

Статистическую обработку осуществляли при помощи прикладных программ. Для описания категориальных переменных использовались абсолютные значения и доли от целого – n (%). Переменные, имеющие непрерывный характер распределения, описывались медианой, 1–3 квартилями (Md (Q1;Q3)). Для графического описания данных использовалось среднее арифметическое с 95 %-м доверительным интервалом (1 000 бутстреп-перевыборок). Для оценки динамики лабораторных показателей в исследуемых подгруппах использовалась регрессия со смешанными эффектами (табл. 1). В качестве фиксированных факторов были выбраны сутки забора биоматериала и характер питания. Учет повторных измерений осуществлялся случайным фактором «номер исследуемой особи». Модель строилась из предположения нормального распределения остатков и гомоскедастичности, что

проверялось критериями Шапиро – Уилка и Ливиня. В случае неполного соответствия модели допущениям проводилась коррекция модели сглаживающими сплайнами. Для моделей тестировалась гипотеза равенства коэффициента регрессии нулю. Коэффициенты регрессии представлены в нестандартизованном виде и 99,5 %-м доверительным интервалом. Для решения задачи использовался пакет «lcm» (функции lme и lcm) [CommengesDynamicalbiostatisticalmodels2016; LimaEstimationExtendedMixed2017] на языке программирования R v.3.6.1 [RCORETeamLanguageEnvironmentStatistical2019]. Нулевые гипотезы

отклонялись при вероятности ошибки первого рода менее 0,005 ($p < 0,005$) [BenjaminRedefinestatisticalsignificance2018].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Критерием оценки проведенного экспериментального исследования была динамика лабораторных показателей: общего белка, альбумина, трансферрина, глюкозы, общего билирубина, аланиновой аминотрансферазы, аспарагиновой аминотрансферазы; восстановления моторной функции желудочно-кишечного тракта и морфологической картины тонкой кишки (табл. 1).

Таблица 1

Таблица с регрессионными коэффициентами

Параметр	АЛТ	Альбумин	АСТ	Глюкоза	Общий белок	Общий билирубин	Трансферрин
Питание: энтеральное	-1,91 [-2,79;-1,02] $p < 0,001$	2,22 [1,46;2,99] $p < 0,001$	-1,13 [-2,30;0,04] $p < 0,005$	-2,96 [-4,00;-1,91] $p < 0,001$	1,95 [0,98;2,91] $p < 0,001$	-3,01 [-4,09;-1,93] $p < 0,001$	1,75 [0,89;2,60] $p < 0,001$
Время: 03-и сутки	6,63 [3,99;9,27] $p < 0,001$	-7,52 [-8,51;-6,52] $p < 0,001$	19,49 [17,97;21,01] $p < 0,001$	5,11 [3,75;6,47] $p < 0,001$	-5,98 [-7,23;-4,72] $p < 0,001$	25,78 [10,64;40,93] $p < 0,001$	-0,68 [-1,68;0,31] $p = 0,05$
Время: 05-е сутки	0,53 [-0,51;1,57] $p = 0,151$	-3,26 [-4,34;-2,18] $p < 0,001$	12,55 [10,89;14,21] $p < 0,001$	2,86 [1,38;4,35] $p < 0,001$	-5,30 [-6,66;-3,94] $p < 0,001$	23,24 [8,18;38,31] $p < 0,001$	-0,95 [-2,01;0,11] $p = 0,012$
Время: 07-е сутки	0,50 [-0,83;1,83] $p = 0,291$	-4,04 [-5,27;-2,80] $p < 0,001$	9,05 [7,15;10,95] $p < 0,001$	2,99 [1,29;4,69] $p < 0,001$	-2,93 [-4,49;-1,36] $p < 0,001$	19,42 [4,90;33,94] $p < 0,001$	-0,43 [-1,62;0,75] $p = 0,302$
Время: 14-е сутки	-0,22 [-1,80;1,36] $p = 0,699$	0,06 [-1,55;1,68] $p = 0,910$	7,05 [4,57;9,53] $p < 0,001$	2,84 [0,62;5,06] $p < 0,001$	1,17 [-0,87;3,22] $p = 0,107$	19,33 [4,80;33,85] $p < 0,001$	-0,19 [-1,73;1,35] $p = 0,731$
Константа	NA	35,57 [34,81;36,34] $p < 0,001$	24,52 [23,35;25,69] $p < 0,001$	12,41 [11,37;13,46] $p < 0,001$	59,40 [58,44;60,37] $p < 0,001$	NA	NA
Стандартная ошибка остатков	NA	1,05 [0,78;1,32] $p < 0,001$	1,62 [1,20;2,03] $p < 0,001$	1,44 [1,07;1,81] $p < 0,001$	1,33 [0,99;1,67] $p < 0,001$	NA	NA
Сплайн 1	-3,30 [-4,69;-1,91] $p < 0,001$	NA	NA	NA	NA	-5,88 [-7,90;-3,85] $p < 0,001$	-3,09 [-4,84;-1,33] $p < 0,001$
Сплайн 2	0,91 [0,36;1,46] $p < 0,001$	NA	NA	NA	NA	3,08 [2,47;3,70] $p < 0,001$	0,80 [-0,18;1,77] $p = 0,022$
Сплайн 3	0,99 [0,16;1,81] $p < 0,001$	NA	NA	NA	NA	0,26 [-8,36;8,88] $p = 0,933$	1,51 [0,90;2,12] $p < 0,01$
Сплайн 4	1,04 [0,04;2,03] $p = 0,003$	NA	NA	NA	NA	-3,52 [-5,78;-1,26] $p < 0,001$	1,68 [1,24;2,12] $p < 0,001$
Сплайн 5	-2,40 [-3,29;-1,51] $p < 0,001$	NA	NA	NA	NA	2,83 [2,14;3,52] $p < 0,001$	0,00 [-1,39;1,39] $p = 1,000$
Сплайн 6	1,45 [0,33;2,57] $p < 0,001$	NA	NA	NA	NA	-0,00 [-1,18;1,18] $p = 1,000$	0,00 [-0,85;0,85] $p = 1,000$
Сплайн 7	-0,98 [-2,10;0,13] $p = 0,013$	NA	NA	NA	NA	1,53 [1,06;1,99] $p < 0,001$	0,70 [0,17;1,22] $p < 0,001$
Критерий Шапиро – Уилка	W = 0,96, $p = 0,052$	W = 0,96, $p = 0,059$	W = 0,97, $p = 0,194$	W = 0,98, $p = 0,296$	W = 0,97, $p = 0,192$	W = 0,98, $p = 0,580$	W = 0,95, $p = 0,018$
Критерий Ливеня	F = 1,25 (df = 9), $p = 0,052$	F = 0,55 (df = 9), $p = 0,059$	F = 0,85 (df = 9), $p = 0,194$	F = 2,00 (df = 9), $p = 0,296$	F = 1,07 (df = 9), $p = 0,192$	F = 1,36 (df = 9), $p = 0,580$	F = 1,15 (df = 9), $p = 0,018$

Группы по лабораторным показателям отличаются в динамике. Относительно начальной точки практически везде есть резкое изменение к 3-м суткам, которое становится незначимым к 14-м суткам.

Лабораторные показатели оценивали на 1-е сутки после операции (исходно), 3, 5, 7 и 14-е сутки после операции с использованием соответствующих наборов реагентов на автоматическом биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU 680 (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей белкового обмена

Время	Тип питания	Общий белок	Альбумин	Трансферрин
1-е сутки	парентеральное	60,4 (60,3;60,9)	36,2 (36,0;37,2)	1,3 (1,2;1,4)
1-е сутки	энтеральное	60,7 (60,6;60,8)	36,6 (36,2;38,0)	1,4 (1,4;1,5)
3-и сутки	парентеральное	53,5 (51,4;55,5)	28,2 (27,6;28,5)	1,2 (1,1;1,4)
3-и сутки	энтеральное	55,2 (54,2;56,3)	30,1 (29,6;30,8)	1,3 (1,3;2,0)
5-е сутки	парентеральное	52,6 (52,3;56,3)	30,9 (30,2;31,7)	1,2 (1,2;1,2)
5-е сутки	энтеральное	57,5 (57,2;57,8)	35,9 (35,8;36,0)	1,3 (1,3;1,3)
7-е сутки	парентеральное	56,5 (56,4;56,6)	30,8 (30,3;31,2)	1,2 (1,2;1,2)
7-е сутки	энтеральное	58,4 (58,3;58,5)	34,5 (34,5;34,6)	1,4 (1,4;1,4)
14-е сутки	парентеральное	60,6 (60,3;60,9)	36,5 (36,4;36,6)	1,2 (1,2;1,2)
14-е сутки	энтеральное	62,5 (62,2;62,8)	37,0 (37,0;37,0)	1,5 (1,5;1,5)

Заметные изменения динамики лабораторных параметров в группе энтерального питания наблюдались на 3-и сутки в виде увеличения общего белка в плазме крови до 55,2 г/л с сохранением тенденции к росту нормализации показателя к 5-м суткам – 57,5 г/л. В то время как в группе парентерального питания нормализация показателей общего белка наступала лишь на 7-е сутки и составляла 56,5 г/л. Кроме того, изучался один из основных белков плазмы крови – альбумин. В группе энтерального питания этот показатель через 72 часа составлял 30,1 г/л, в то время как в группе парентерального питания – 28,2 г/л.

На 7-е сутки послеоперативного вмешательства в группе энтерального питания этот показатель приближался к исходному, а именно – 34,5 г/л, а в группе парентерального питания составил 30,8 г/л.

Наибольшей информативностью в отражении состояния висцерального пула белка обладают данные о содержании белков с наименьшим периодом существования. Одним из таких белков является трансферрин сыворотки крови. В основной группе наблюдали более высокие концентрации трансферрина: на 3–5-е сутки его уровень составил 1,3 г/л, в контрольной группе этот уровень не был достигнут даже к 14-м суткам (табл. 3).

Таблица 3

Динамика показателей функции печени

Время	Тип питания	АЛТ	АСТ	Общий билирубин
1-е сутки	парентеральное	47,0 (46,0;47,0)	23,0 (22,2;23,8)	2,9 (2,8;3,0)
1-е сутки	энтеральное	45,0 (45,0;47,0)	25,0 (24,0;26,0)	2,8 (2,7;2,9)
3-и сутки	парентеральное	52,0 (51,0;52,2)	45,0 (44,5;46,0)	12,0 (11,9;12,0)
3-и сутки	энтеральное	50,0 (50,0;50,2)	42,0 (41,5;44,0)	9,4 (9,3;9,5)
5-е сутки	парентеральное	47,5 (47,0;48,0)	37,5 (37,0;38,0)	10,3 (9,6;11,0)
5-е сутки	энтеральное	45,5 (45,0;46,0)	35,5 (35,0;36,0)	8,4 (8,3;8,5)
7-е сутки	парентеральное	48,5 (48,0;49,0)	35,5 (36,0;36,0)	8,4 (8,3;8,5)
7-е сутки	энтеральное	43,5 (43,0;44,0)	30,5 (30,0;31,0)	7,3 (7,2;7,5)
14-е сутки	парентеральное	47,5 (47,2;47,8)	31,5 (31,2;31,8)	8,3 (8,2;8,5)
14-е сутки	энтеральное	43,5 (43,2;43,8)	30,5 (30,2;30,8)	7,3 (7,3;7,4)

Умеренная гипербилирубинемия наблюдалась на 3-и сутки в обеих группах. Нормализация уровня билирубина в группе энтерального питания наступала на 5-

сутки – 8,4 ммоль/л, а в группе парентерального – лишь на 7-е сутки. Повышение уровня печеночных ферментов, а именно уровня АСТ, наблюдали в обеих группах с 3-х су-

ток. Нормализация данного показателя в основной группе была на 7-е сутки – 3 0,5 МЕ/л, тогда как в группе парентерального питания – на 14-е сутки 30,5 Ме/л (табл. 4).

Гипергликемию отмечали у кроликов контрольной группы с 3-х суток послеоперационного периода – неконтролируемое повышение глюкозы является распространенным осложнением парентерального питания [12].

Восстановление функции ЖКТ в основной группе происходило быстрее: появление активных перистальтических шумов происходило к концу первых суток после оперативного лечения у 77,7 % животных, тогда как в группе парентерального питания активная перистальтика выслушивалась на 2-е сутки послеоперационного периода.

Таблица 4

Динамика углеводного обмена

Время	Тип питания	Глюкоза крови
1-е сутки	парентеральное	10,0 (10,0;12,1)
1-е сутки	энтеральное	10,8 (9,9;12,5)
3-и сутки	парентеральное	17,8 (17,6;18,4)
3-и сутки	энтеральное	13,9 (13,9;15,0)
5-е сутки	парентеральное	16,6 (16,4;16,8)
5-е сутки	энтеральное	11,0 (11,0;11,0)
7-е сутки	парентеральное	16,5 (16,4;16,7)
7-е сутки	энтеральное	11,3 (11,3;11,3)
14-е сутки	парентеральное	15,9 (15,9;15,9)
14-е сутки	энтеральное	11,6 (11,5;11,8)

Морфологические изменения стенки тонкой кишки в зоне анастомоза на 1-е сутки послеоперационного периода были идентичны в обеих группах. Наблюдалась деструкция слизистой оболочки (зона деструкции выполнена фибрином, фибринозным экссудатом); умеренная гранулоцитарная инфильтрация в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках; минимальная выраженность лимфоплазмочитарной инфильтрации в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках; минимальная выраженность макрофагальной инфильтрации в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках; выраженный отек в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках; полнокровие сосудов в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках. Признаки эпителизации очага деструкции слизистой оболочки отсутствовали.

Минимальное количество грануляционной ткани в области деструкции слизистой оболочки появлялось на 3-и сутки послеоперационного периода в группе раннего энтерального питания, тогда как в группе полного парентерального питания такие изменения появлялись лишь на 5-е сутки.

На 5-е сутки послеоперационного периода у второй группы животных (раннее энтеральное питание) уменьшалась степень выраженности гранулоцитарной инфильтрации в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках. На 7-е сутки в группе раннего энтерального питания в зоне деструкции слизистой оболочки появлялось небольшое количество фибрина, уменьшался отек в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках, появлялись начальные признаки эпителизации очага деструкции слизистой оболочки. В то время как

группе полного парентерального питания на 7-е сутки присутствовало наличие гранулоцитарной ткани в области деструкции, признаки эпителизации очага отсутствовали. На 14-е сутки в группе раннего энтерального питания зона деструкции была выполнена грануляционной тканью и волокнистой неоформленной соединительной тканью. Кроме того, наблюдались минимальная степень выраженности лимфоплазмочитарной инфильтрации и умеренная макрофагальная инфильтрация, имелись признаки реактивной гиперплазии в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках. Толщина коллагеновых волокон – около 4–5 мкм.

В группе парентерального питания на 14-е сутки зона деструкции была выполнена грануляционной тканью, в небольшом количестве уплотненной фибрином. Лимфоплазмочитарная инфильтрация, макрофагальная инфильтрация были умеренно выражены, а признаки реактивной гиперплазии в прилежащих к области деструкции слизистой оболочки участках отсутствовали. Толщина коллагеновых волокон – около 2–3 мкм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, раннее энтеральное питание при выполнении резекции тонкой кишки в объеме около 25 % от общей длины у экспериментальных животных обеспечивает более благоприятное течение раннего послеоперационного периода, что может быть положено в основу профилактики послеоперационных осложнений, улучшения ближайших результатов лечения, и является объективным фактором, позволяющим активно внедрять программу FAST TRAK в экстренной хирургии тонкой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баешко А. А., Климчук С. А., Юшкевич В. А. Причины и особенности поражений кишечника и его сосудов при остром нарушении брыжеечного кровообращения // Хирургия. 2005. № 4. С. 57–60.
2. Климова Н. В., Ильканич А. Я., Дарвин В. В. Компьютерная томография в диагностике острого нарушения мезентериального кровообращения // Радиология. Практика. 2013. № 3. С. 32–37.
3. Шестопалов А. Е., Лейдерман И. Н., Свиридов С. В. Метаболический ответ организма на стресс // Парентеральное и энтеральное питание: нац. рук. / под ред. М. Ш. Хубутия, Т. С. Поповой, А. И. Салтанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 142–160.
4. Макарова Е. Е. Роль ультразвукового исследования в диагностике острой тонкокишечной непроходимость: автореф. дис. ... канд. мед., наук. Рос. гос. мед. ун-т федер. агентства М-ва здравоохранения и социал. развития. М., 2005. 25 с.
5. Шестопалов А. Е., Панова Н. Г. Послеоперационная фармакотерапия нарушений моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта // Вестник интенсивной терапии. 2010. Прил. 5. С. 38.
6. Тарасенко С. В. Субтотальная резекция кишечника у больной с тромбозом начального отдела верхней брыжеечной артерии // Хирургия. 2011. № 4. С. 60–61.
7. Kehlet H. Multimodal Approach to Control Postoperative Pathophysiology and Rehabilitation // Br J Anaesth. 1997. Vol. 78, No. 5. P. 606–617.
8. Plodr M., Ferko A. Fast Track in Surgery // Rozhl Chir. 2005. Vol. 84, No. 11. P. 557–560.
9. Artinian V., Krayem H., DiGiovine B. Possibilities of Early Enteral Nutrition in Cardiac Surgery // Circulatory Pathology and Cardiac Surgery. 2014. No. 3. P. 27–28.
10. Marik P. E., Zamarik P. E., Zaloga G. P. Care for Critical Patients // Med. 2001. Vol. 29. P. 2264–2270.
11. Kreymann K. G., Berger M. M., Deutz N. E., Hiesmayr M., Jolliet P., Kazandjiev G., Nitenberg G., van den Berghe G., Wernerman J. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care // Clin Nutr. 2006. No. 25 (2). P. 210–223.
12. Луфт В. М. Нутриционная поддержка больных при критических состояниях как базисный метод коррекции метаболических нарушений // Вестник интенсивной терапии. 2002. № 3. С. 28–32.

REFERENCES

1. Baeshko A. A., Klimchuk S. A., Yushkevich V. A. Causes and Features of Lesions of the Intestine and its Vessels in Acute Violation of the Mesenteric Circulation // Surgery 2005. No. 4. P. 57–60. (In Russian).
2. Klimova N. V., Ilkanich A. Ya, Darwin V. V. Computed Tomography in the Diagnosis of Acute Disorders of Mesenteric Circulation // Radiology. Practice. 2013. No. 3. P. 32–37. (In Russian).
3. Shestopalov A. E., Leiderman I. N., Sviridov S. V. The Body's Metabolic Response to Stress: National Guidelines // Parenteral and Enteral Nutrition. 2014. P. 142–160. (In Russian).
4. Makarova E. E. The Role of Ultrasound in the Diagnosis of Acute Small Bowel Obstruction: Extended abstract of PhD dissertation (Medicine). Russian State Medical University of the Federal Agency of the Ministry of Health and Social Development. Moscow, 2005. 25 p. (In Russian).
5. Shestopalov A. E., Panova N. G. Postoperative Pharmacotherapy of Disorders of the Motor-evacuation Function of the Gastrointestinal Tract // Bulletin of Intensive Care. 2010. 5 Supp. P. 38. (In Russian).
6. Tarasenko S. V. Subtotal Bowel Resection in a Patient with Thrombosis of the Initial Section of the Superior Mesenteric Artery // Surgery. 2011. No. 4. P. 60–61. (In Russian).
7. Kehlet H. Multimodal Approach to Control Postoperative Pathophysiology and Rehabilitation // Br J Anaesth. 1997. Vol. 78. No. 5. P. 606–617.
8. Plodr M., Ferko A. Fast Track in Surgery // Rozhl Chir. 2005. Vol. 84, No. 11. P. 557–560.
9. Artinian V., Krayem H., DiGiovine B. Possibilities of Early Enteral Nutrition in Cardiac Surgery // Circulatory Pathology and Cardiac Surgery. 2014. No. 3. P. 27–28.
10. Marik P. E., Zamarik P. E., Zaloga G. P. Care for Critical Patients // Med. 2001. Vol. 29. P. 2264–2270.
11. Kreymann K. G., Berger M. M., Deutz N. E., Hiesmayr M., Jolliet P., Kazandjiev G., Nitenberg G., van den Berghe G., Wernerman J. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care // Clin. Nutr. 2006. No. 25 (2). P. 210–223.
12. Luft V. M. Nutritional Support for Patients with Critical Conditions as a Basic Method for the Correction of Metabolic Disorders // Intensive Care Bulletin. 2002. No. 3. P. 28–32. (In Russian).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Краснов Евгений Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; заместитель главного врача по хирургической помощи, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: 86krasnovartem@mail.ru.

Дарвин Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: e.suhojckova2012@yandex.ru.

Варганова Александра Николаевна – аспирант кафедры хирургических болезней, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; заведующая отделением клинической фармакологии, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: Alexvarg24@yandex.ru.

Бубович Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патофизиологии и общей патологии, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; e-mail: bubvichev@gmail.com.

Климова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой многопрофильной клинической подготовки, Медицинский институт, Сургутский государственный университет; заведующая рентгенологическим отделением, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: knv@mail.ru.

Видуто Валентина Евгеньевна – врач-патологоанатом, Сургутская окружная клиническая больница; e-mail: lkar-malikova@ya.ru.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny A. Krasnov – PhD (Medicine), Associate Professor, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; Deputy Chief Medical Officer on Surgical Service, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: 86krasnovartem@mail.ru.

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

Aleksandra N. Varganova – Postgraduate, Surgical Diseases Department, Medical Institute, Surgut State University; Head, Clinical Pharmacology Unit, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: Alexvarg24@yandex.ru.

Elena V. Bubovich – PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Pathophysiology and General Pathology, Medical Institute, Surgut State University; e-mail: bubvichev@gmail.com.

Natalya V. Klimova – Doctor of Science (Medicine), Professor, Head, Multiprofile Clinic Training Department, Medical Institute, Surgut State University; Head, Department of Radiology, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: knv@mail.ru.

Valentina E. Viduto – Forensic Pathologist, Surgut Regional Clinical Hospital; e-mail: lkar-malikova@ya.ru.

ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ МАТЕРИАЛОВ 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 два раздела:

14.01.00 – Клиническая 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.

Редакция журнала принимает к рассмотрению оригинальные, ранее нигде не публиковавшиеся научные статьи, соответствующие профилю издания.

С 2020 г. всем статьям, опубликованным в журнале, присваиваются идентификаторы DOI.

Прием статей в выпуски журнала «Вестник СурГУ. Медицина» осуществляется в течение всего года. Решение о публикации статьи принимается редакционной коллегией на основании положительного заключения рецензентов. 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. Редакция журнала не рассматривает рукописи, одновременно направленные в другие издания, а также работы, которые в большей части уже были опубликованы в виде статьи или части другой работы. Мониторинг несанкционированного цитирования осуществляется с помощью системы «Антиплагиат». Оригинальность рукописи должна составлять не менее 75 % (при этом заимствования из одного источника не должны составлять более 7 %), в противном случае рукопись будет отклонена.

При обнаружении и подтверждении факта плагиата, фальсификации данных или иных грубых нарушений статья отзывается (ретракция опубликованных статей). Сама статья остается на сайте журнала и в библиотеке eLibrary.ru, но при этом на странице, где она размещена, указывается, что статья отозвана, 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 журнал. 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.

Авторы несут ответственность за содержание статьи, оригинальность, объективность и обоснованность публикуемых материалов, достоверность приводимых результатов, отсутствие плагиата/фальсификации, правильность ссылок на цитируемые работы.

Статьи предоставляются в электронном варианте в виде файла с расширением .doc через систему электронной редакции на сайте **surgumed.elpub.ru**. Данный ресурс создан для организации онлайн-сопровождения редакционной подготовки журнала. Для начала работы с порталом «Электронная редакция» необходимо пройти процедуру регистрации. Дополнительно на электронный адрес **anzkasparova@yandex.ru** направляются:

– **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.

Шаблон сопроводительного письма

Сведения об авторах

	На русском языке	На английском языке
Фамилия, имя, отчество (полностью)		
Ученая степень (если есть)		
Звание (если есть)		
Должность		
Сведения об аффилиации (перечислить все места работы, привести полные официальные наименования учреждений, почтовые адреса с индексами)		

Дополнительная информация

Научная специальность, по которой заявлена статья (название и шифр по классификации ВАК; если статья заявлена по двум специальностям, необходимо привести оба шифра с расшифровками)	
ФИО автора для связи	
Контактный телефон автора для связи	
Электронный адрес автора для связи (будет опубликован в журнале)	
Требуется ли печатная версия журнала (да/нет)	
Если нужна печатная версия – адрес с почтовым индексом	

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 издательстве и редакции в течение 5 лет. Редакция издания направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ, а также обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию издания соответствующего запроса. Тип рецензирования – двустороннее слепое рецензирование (рецензент и авторы

не располагают информацией друг о друге). По итогам рецензирования принимается решение о возможности публикации представленной статьи.

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. Исправленный редактором текст вместе с замечаниями отсылается авторам на согласование на 2-3 рабочих дня.

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 второстепенной 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.
- Шифр специальности** – следует указать шифр научной специальности, по которой публикуется статья, вместе с расшифровкой.
- 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)** – должен содержать описание основных современных исследований и публикаций, клинических протоколов, на которые опирается автор; современные взгляды на проблему; выделение нерешенных вопросов в пределах общей проблемы, которой посвящена статья. Желательно рассмотреть не более 40 источников и сравнить взгляды авторов; часть источников должна быть англоязычной.
 - Материал и методы (Material and Methods)** – даются подробные сведения об объекте исследования, описываются процесс организации эксперимента, примененные методики, указывается последовательность выполнения исследования и обосновывается выбор используемых методов. В обзоре литературы должна

содержаться информация о базах данных, ключевых словах и глубине литературного поиска.

4. *Результаты 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 выкладками. Полученные результаты автор должен сопоставить с трудами предшественников, раскрывая как новизну, так и объективность своей работы.
5. *Заключение (Conclusion)* – самая краткая часть статьи. Проводится сравнительный анализ целей и задач, что 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.

8. **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 за текстовых 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 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 (выбрать «Транслитерация имен»). Если у источника есть параллельный перевод, 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 Междунар. 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 (дата обращения: 11.08.2016).
- Avtor A. A., Avtor B. B., Avtor V. V., Avtor G. G., Avtor D. D., Avtor E. E. Nazvanie statii // Meditsinskii zhurnal: Electronic Science Journal. 2016. № 1. URL: 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.

9. 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;
 - 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.

Особое внимание следует уделить качеству перевода. Необходимо, чтобы он был выполнен профессиональным переводчиком.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ОФОРМЛЕНИЕ

1. Текст статьи набирается в программе Microsoft Office Word, шрифт TimesNewRoman, 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 и 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 ди-

аграммах 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 и в базе данных Научной электронной библиотеки на сайте elibrary.ru, сведения о публикуемых материалах включаются в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ).



Для заметок