

*Саратовский  
научно-медицинский  
ЖУРНАЛ*

*2020*

*Том 16, № 3*

*Июль — сентябрь*

**Saratov Journal of Medical Scientific Research**

2020

Volume 16, № 3

July — September





**УЧРЕДИТЕЛЬ ЖУРНАЛА —  
ФГБОУ ВО САРАТОВСКИЙ ГМУ  
им. В.И. РАЗУМОВСКОГО  
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**ЖУРНАЛ ЗАРЕГИСТРИРОВАН  
В ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ  
ЗА СОБЛЮДЕНИЕМ ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА  
В СФЕРЕ МАССОВЫХ КОММУНИКАЦИЙ  
И ОХРАНЕ КУЛЬТУРНОГО НАСЛЕДИЯ.  
ПИ № ФС77-19956 от 29 апреля 2005 г.**

Журнал включен  
в Перечень ведущих рецензируемых  
научных журналов и изданий, в которых должны быть  
опубликованы научные результаты диссертаций  
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук,  
утвержденный Президиумом  
Высшей аттестационной комиссии  
при Министерстве науки и высшего образования  
Российской Федерации.

Журнал представлен  
в Российском индексе научного цитирования,  
Ulrich's International Periodical Directory, Directory of Open  
Access Journals, Chemical Abstracts Service, Index Copernicus,  
EBSCO, Open J-Gate и др.  
(подробности см. на сайте [www.ssmj.ru](http://www.ssmj.ru)).

**ISSN 1995-0039 (Print)  
ISSN 2076-2518 (Online)**

Подписной индекс  
в объединенном каталоге  
«Пресса России» — 41908

Адрес издателя:  
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.  
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

Адрес редакции:  
410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, д. 112.  
Тел.: (8452) 39-39-78. Факс: (8452) 51-15-34

Е-mail: [ssmj@list.ru](mailto:ssmj@list.ru)  
Электронная версия журнала — на сайте [www.ssmj.ru](http://www.ssmj.ru)

Сведения обо всех авторах находятся в редакции.  
Свободная цена

Отпечатано в типографии ИП Коваль Ю.В.  
410038, г. Саратов, ул. Бакинская, д. 1,  
тел. +7-927-223-50-70, 8(845-2) 59-88-82.  
Подписано в печать 24.09.2020 г. Дата выхода в свет 30.09.2020 г.  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>8</sub>. Бумага офсетная. Гарнитура «Arial».  
Печать офсетная. Усл. печ. л. 15,11. Уч.-изд. л. 18,27.  
Тираж 500 экз. Заказ № 1151.  
© Саратовский научно-медицинский журнал, 2020

На обложке — фотография IV корпуса  
Саратовского государственного медицинского университета  
имени В.И. Разумовского.

# Саратовский научно-медицинский ЖУРНАЛ

**2020. Том 16, № 3  
Июль — сентябрь**

**Saratov Journal  
of Medical Scientific Research**

**2020. Volume 16, № 3  
July — September**

Главный редактор  
В. М. Попков, профессор

Зам. главного редактора  
А. С. Федонников, доцент

Ответственный секретарь  
О. А. Фомкина, доцент

#### Редакционный совет:

Н. Х. Амиров, академик РАН (Россия, Казань)  
Л. А. Бокерия, академик РАН (Россия, Москва)  
В. В. Власов, профессор (Россия, Москва)  
Н. Н. Володин, академик РАН (Россия, Москва)  
И. В. Гайворонский, профессор (Россия, Санкт-Петербург)  
П. В. Глыбочко, академик РАН (Россия, Москва)  
Г. Л. Котельников, академик РАН (Россия, Самара)  
Д. В. Крысько, PhD, MD (Бельгия, Гент)  
С. Л. Кузнецов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)  
В. А. Куркин, профессор (Россия, Самара)  
М. А. Курцер, академик РАН (Россия, Москва)

В. К. Леонтьев, академик РАН (Россия, Москва)  
А. Д. Макацария, академик РАН (Россия, Москва)  
Е. Л. Насонов, академик РАН (Россия, Москва)  
В. И. Петров, академик РАН (Россия, Волгоград)  
А. А. Свиштунов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)  
А. А. Скоромец, академик РАН (Россия, Санкт-Петербург)  
А. Тененбаум, профессор (Израиль, Тель-Авив)  
И. Н. Тюренков, чл.-кор. РАН (Россия, Волгоград)  
Р. У. Хабриев, академик РАН (Россия, Москва)  
В. О. Щепин, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)

#### Редакционная коллегия:

В. Г. Аблаимунц, доцент (Россия, Санкт-Петербург)  
И. В. Бабаченко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)  
С. П. Бажанов, д-р мед. наук (Россия, Саратов)  
А. Л. Бакулев, профессор (Россия, Саратов)  
В. А. Балязин, профессор (Россия, Ростов-на-Дону)  
Б. П. Безручко, профессор (Россия, Саратов)  
Н. В. Боголюбова, профессор (Россия, Саратов)  
С. Е. Борисов, профессор (Россия, Москва)  
С. А. Бузуркова, д-р мед. наук (Россия, Саратов)  
А. В. Горелов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)  
В. И. Грыднев, доцент (Россия, Саратов)  
М. С. Громов, профессор (Россия, Саратов)  
А. В. Губин, профессор (Россия, Курган)  
Д. А. Гуляев, профессор (Россия, Санкт-Петербург)  
А. Ю. Дробышев, профессор (Россия, Москва)  
Д. В. Дуляков, профессор (Россия, Самара)  
Ю. Ю. Елисеев, профессор (Россия, Саратов)  
А. В. Елькин, профессор (Россия, Санкт-Петербург)  
А. В. Золотарев, д-р мед. наук (Россия, Самара)  
Т. Г. Каменских, доцент (Россия, Саратов)  
В. В. Кашталал, д-р мед. наук (Россия, Кемерово)  
В. М. Кенис, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)  
В. Ф. Киричук, профессор (Россия, Саратов)  
А. Р. Киселев, доцент (Россия, Саратов)  
А. И. Койдогова, профессор (Россия, Саратов)  
И. В. Козлова, профессор (Россия, Саратов)  
Д. А. Коновалов, д-р мед. наук (Россия, Пятигорск)  
А. В. Концевая, д-р мед. наук (Россия, Москва)  
М. М. Кохан, профессор (Россия, Екатеринбург)  
В. Н. Красножен, профессор (Россия, Казань)  
А. А. Кубанов, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)  
Л. А. Кузнецова, д-р биол. наук (Россия, Санкт-Петербург)  
А. В. Кузьменко, профессор (Россия, Воронеж)  
В. В. Кульчев, академик РАН (Россия, Саратов)  
В. Р. Кучина, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)  
А. В. Лепилин, профессор (Россия, Саратов)  
О. В. Мареев, профессор (Россия, Саратов)

Г. Н. Маслякова, профессор (Россия, Саратов)  
Т. И. Морозова, профессор (Россия, Саратов)  
В. В. Моррисон, профессор (Россия, Саратов)  
В. Н. Николенько, профессор (Россия, Москва)  
В. В. Новичадов, профессор (Россия, Волгоград)  
И. А. Нуркин, профессор (Россия, Саратов)  
А. В. Петраевский, профессор (Россия, Волгоград)  
И. М. Петяев, PhD, MD (Великобритания, Кембридж)  
И. Е. Повереннова, профессор (Россия, Самара)  
В. М. Попков, профессор (Россия, Саратов)  
М. Д. Прохоров, д-р физ.-мат. наук (Россия, Саратов)  
А. П. Ребров, профессор (Россия, Саратов)  
А. В. Решетников, академик РАН (Россия, Москва)  
О. В. Решетько, профессор (Россия, Саратов)  
О. П. Ротарь, д-р мед. наук (Россия, Санкт-Петербург)  
И. А. Сапог, профессор (Россия, Саратов)  
В. А. Самарцев, профессор (Россия, Пермь)  
Н. Н. Седова, профессор (Россия, Волгоград)  
О. В. Семьякина-Лушковская, доцент (Россия, Саратов)  
В. Н. Серов, академик РАН (Россия, Москва)  
Н. П. Сетко, профессор (Россия, Оренбург)  
А. Н. Стрижаков, академик РАН (Россия, Москва)  
А. С. Федонников, доцент (Россия, Саратов)  
Т. А. Федорина, профессор (Россия, Самара)  
О. А. Фомкина, доцент (Россия, Саратов)  
С. А. Хотимченко, чл.-кор. РАН (Россия, Москва)  
Е. Ф. Черединых, профессор (Россия, Воронеж)  
Ю. В. Черненко, профессор (Россия, Саратов)  
Е. В. Чернышкова, доцент (Россия, Саратов)  
Ю. Г. Шапкин, профессор (Россия, Саратов)  
А. В. Шахов, д-р мед. наук (Россия, Нижний Новгород)  
А. А. Шульдяков, профессор (Россия, Саратов)  
А. Д. Эрлик, д-р мед. наук (Россия, Москва)  
Р. И. Яевидина, профессор (Россия, Москва)  
А. И. Яременко, профессор (Россия, Санкт-Петербург)

#### Заведующий отделом по выпуску журнала

О. М. Посненкова, д-р мед. наук

Ответственный выпускающий редактор

Ю. Н. Бирюкова

Компьютерная верстка, дизайн

А. В. Коваль

#### ВСЕ ПРАВА ЗАЩИЩЕНЫ

Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым другим способом без предварительного письменного разрешения редакции.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

*Болотова Н. В., Курдиян М. С., Филина Н. В.*

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (ОБЗОР) . . . . . 707

## БОЛЕЗНИ УША, ГОРЛА И НОСА

*Владимирова Т. Ю., Айзенштадт Л. В., Давыдкин-Гогель М. М.*

НОВЫЙ ПОДХОД К ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКЕ СЛУХА . . . . . 714

## КАРДИОЛОГИЯ

*Джиоева О. Н., Драпкина О. М., Бескоровайный П. Н., Абдурозиков Э. Э., Шварц В. А.*

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ  
ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ . . . . . 718

*Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г.*

ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ  
СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ  
(ОБЗОР) . . . . . 724

*Заяц А. Н., Шишко В. И.*

ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН  
С СИНДРОМОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА  
ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ . . . . . 728

*Калюта Т. Ю., Киселев А. Р., Базарбаева А. Х.*

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ:  
ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР) . . . . . 736

*Махина В. И., Ребров А. П.*

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА  
У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ . . . . . 743

## ГЛАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

*Балабаева Е. А., Матросова Ю. В., Фабрикантов О. Л.*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРТОПТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
СОДРУЖЕСТВЕННОГО КОСОГЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ  
ПРОГРАММЫ ДЛЯ ТРЕНИРОВКИ БИНОКУЛЯРНОГО ЗРЕНИЯ «РОБИН ГУД» . . . . . 748

## ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

*Дохов М. М., Зверева К. П., Эдалов Х. Р., Тимаев М. Х., Рубашкин С. А., Сертакова А. В., Норкин И. А.*

СУХОЖИЛЬНО-МЫШЕЧНЫЕ ПЛАСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕФОРМАЦИЙ ВЕРХНЕЙ  
КОНЕЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ (ОБЗОР) . . . . . 752

*Тимаев М. Х., Сертакова А. В., Алиева А. В.*

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ  
С АХОНДРОПЛАЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНОЙ  
МАССЫ (ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ») . . . . . 757



## НЕЙРОХИРУРГИЯ

**Бывальцев В. А., Калинин А. А., Пестряков Ю. Я., Спиридонов А. В.**

ВЫБОР ТАКТИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ДОРЗАЛЬНЫХ ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СМЕЖНОГО СЕГМЕНТА. .... 762

**Чехонацкий В. А., Древаль О. Н., Кузнецов А. В., Чехонацкий А. А., Горожанин А. В., Шестаков А. А., Сидоренко В. В.**

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР) ..... 769

## УРОЛОГИЯ

**Галкина Н. Г., Калинина Е. А., Галкин А. В.**

МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ (ОБЗОР) .... 773

**Дерюгина Л. А., Напшева А. М., Медведева А. В., Рожкова Д. В., Маслякова Г. Н.**

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПЛОДОВ ПРИ НАЛИЧИИ АНТЕНАТАЛЬНО ВЫЯВЛЕННОГО СИНДРОМА «МЕГАЦИСТИС» ..... 779

**Тарасенко А. И., Россоловский А. Н., Березинец О. Л., Дурнов Д. А., Чехонацкая М. Л., Лойко В. С., Бобылев Д. А., Маслякова Г. Н.**

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИСТАТИНА С И TGF- $\beta$ 1 В ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА. .... 786

## ГИГИЕНА

**Чехомов С. Ю., Елисеева Ю. В., Пичугина Н. Н., Елисеев Ю. Ю.**

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ ФЕРМЕРСКИХ И ЛИЧНЫХ ПОДСОБНЫХ ХОЗЯЙСТВ НА ТЕРРИТОРИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РАЙОНОВ. .... 793

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

**Клюковкин К. С., Кочорова Л. В., Кожин С. А., Окулов М. В.**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЕЧНОГО ФОНДА РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ГОРОДА. .... 800

**Лисичкин А. Л., Самарцев В. А.**

АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ ..... 805

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

**Годовалов А. П., Морозов И. А., Карпунина Т. И.**

РЕАКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ..... 810

## НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

**Гришин С. Е., Пучиньян Д. М., Ульянов В. Ю., Островский В. В., Норкин И. А.**

ВКЛАД САРНИИТО В ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ БИОМЕХАНИКИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА (К 100-ЛЕТИЮ И. Д. КОВАЛЕВОЙ) ..... 814

**Еругина М. В., Завьялов А. И., Долгов А. А., Уранов Д. Е.**

ПОЧЕТНЫЕ ПРОФЕССОРА ИМПЕРАТОРСКОГО НИКОЛАЕВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (Г. САРАТОВ) В ДОРЕВОЛЮЦИОННЫЙ ПЕРИОД ..... 819

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ» ..... 826



# CONTENTS

## ENDOCRINOLOGY

- Bolotova N. V., Kurdiyan M. S., Filina N. Yu.**  
NEUROENDOCRINE MECHANISMS OF REGULATION OF EATING BEHAVIOR (REVIEW) ..... 707

## OTORHINOLARYNGOLOGY

- Vladimirova T. Yu., Aizenshtadt L. V., Davydkin-Gogel M. M.**  
A NEW APPROACH TO THE INITIAL ASSESSMENT OF HEARING ..... 714

## CARDIOLOGY

- Dzhioeva O. N., Drapkina O. M., Bezkorovainy P. N., Abdurozikov E. E., Shvartz V. A.**  
FEATURES OF CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS  
WITH PERIOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION IN ABDOMINAL SURGERY ..... 718

- Elkina A. Yu., Akimova N. S., Shvarts Yu. G.**  
POLYMORPHIC VARIANTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM GENES  
ASSOCIATED WITH THE RISK OF HYPERTENSION DEVELOPMENT (REVIEW) ..... 724

- Zayats A. N., Shishko V. I.**  
AUTONOMIC CARDIAC SUPPORT IN YOUNG MALES  
WITH ARTERIAL HYPERTENSION SYNDROME ACCORDING TO THE TYPE  
OF HEMODYNAMIC RESPONSE TO PHYSICAL EXERCISE ..... 728

- Kalyuta T. Yu., Kiselev A. R., Bazarbaeva A. Kh.**  
MEDICATION CARDIOTOXICITY: POTENTIAL OF PREVENTION AND CORRECTION (REVIEW) .... 736

- Makhina V. I., Rebrov A. P.**  
LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS ..... 743

## EYE DISEASES

- Balabaeva E. A., Matrosova Yu. V., Fabrikantov O. L.**  
COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICACY OF CONCOMITANT STRABISMUS ORTHOPTIC  
TREATMENT IN CHILDREN USING THE COMPUTER PROGRAM "ROBIN HOOD"  
FOR BINOCULAR VISION TRAINING ..... 748

## TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

- Dokhov M. M., Zvereva K. P., Ehdalov Kh. R., Timaev M. Kh., Rubashkin S. A., Sertakova A. V., Norkin I. A.**  
METHODS OF TENDOMUSCULAR PLASTY FOR THE MANAGEMENT OF UPPER  
EXTREMITY DEFORMITIES IN CHILDREN WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY (REVIEW) ..... 752

- Timaev M. Kh., Sertakova A. V., Alieva A. V.**  
COMPARATIVE ANALYSIS OF SURGICAL OUTCOMES FOR ACHONDROPLASIC CHILDREN  
RECEIVING PRP-THERAPY (A CASE-CONTROL STUDY) ..... 757

## NEUROSURGERY

- Byvaltsev V. A., Kalinin A. A., Pestryakov Yu. Ya., Spiridonov A. V.**  
THE CHOICE OF PERFORMING TACTICS OF DORSAL DECOMPRESSIVE-STABILIZING  
INTERVENTIONS ON THE LUMBAR SPINE FOR THE PREVENTION OF DEGENERATIVE  
DISEASE OF AN ADJACENT SEGMENT ..... 762

**Chekhonatsky V.A., Dreval O.N., Kuznetsov A.V., Chekhonatsky A.A., Gorozhanin A.V., Shestakov A.A., Sidorenko V.V.**

MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF RECURRENCES OF HERNIAS OF INTERVERTEBRAL DISC OF LUMBAR SPINE (REVIEW)..... 769

## UROLOGY

**Galkina N.G., Kalinina E.A., Galkin A.V.**

UROLITHIASIS: MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY OF DISEASE (REVIEW)..... 773

**Deryugina L.A., Napsheva A.M., Medvedeva A.V., Rozhkova D.V., Maslyakova G.N.**

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE BLADDER WALL OF FETUSES WITH ANTENATALLY DETECTED SYNDROME "MEGACYSTIS"..... 779

**Tarasenko A.I., Rossolovsky A.N., Berezinets O.L., Durnov D.A., Chekhonatskaya M.L., Loiko V.S., Bobylev D.A., Maslyakova G.N.**

CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYSTATIN C AND TGF- $\beta$ 1 IN THE ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA..... 786

## HYGIENE

**Chekhomov S. Yu., Eliseeva Yu. V., Pichugina N. N., Eliseev Yu. Yu.**

HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONTENT OF HEAVY METALS IN FOOD OF FARMING AND PERSONAL HELP FACILITIES IN THE TERRITORIES OF ECOLOGICALLY UNFAVORABLE AREAS..... 793

## PUBLIC HEALTH

**Klyukovkin K.S., Kochorova L.V., Kozhin S.A., Okulov M.V.**

THE USE OF HOSPITAL RESUSCITATION AND INTENSIVE CARE BEDS IN PROVISION OF MEDICAL CARE IN A CITY..... 800

**Lisichkin A.L., Samartsev V.A.**

ANALYSIS OF THE PROVISION OF SPECIALIZED MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH COLOPROCTOLOGICAL DISEASES AT THE REGIONAL LEVEL..... 805

## PATHOPHYSIOLOGY

**Godovalov A.P., Morozov I.A., Karpunina T.I.**

PERITONEAL FLUID CELLS REACTIVITY IN MODELING OF ASEPTIC INFLAMMATION..... 810

## SCIENTIFIC SCHOOLS, COMMEMORATIVE DATES

**Grishin S.E., Puchinyan D.M., Ulyanov V. Yu., Ostrovskij V.V., Norkin I.A.**

SARATOV SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS CONTRIBUTION TO THE RESEARCH OF BIOMECHANICAL PROBLEMS IN MUSCULOSKELETAL SYSTEM (ON I.D. KOVALEVA'S 100<sup>TH</sup> ANNIVERSARY)..... 814

**Erugina M.V., Zavyalov A.I., Dolgov A.A., Uranov D.E.**

HONORARY MEMBERS OF THE IMPERIAL NIKOLAEV UNIVERSITY (SARATOV) IN THE PRE-REVOLUTIONARY PERIOD..... 819

REQUIREMENTS TO THE MANUSCRIPTS REPRESENTED IN «SARATOV JOURNAL OF MEDICAL SCIENTIFIC RESEARCH»..... 826

## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ (ОБЗОР)

**Н. В. Болотова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии, профессор, доктор медицинских наук; **М. С. Курдиян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии; **Н. В. Филина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры пропедевтики детских болезней, детской эндокринологии и диabetологии, доктор медицинских наук.

## NEUROENDOCRINE MECHANISMS OF REGULATION OF EATING BEHAVIOR (REVIEW)

**N. V. Bolotova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, Professor, DSc; **M. S. Kurdiyanyan** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology; **N. Yu. Filina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Pediatric Endocrinology and Diabetology, DSc.

Дата поступления — 08.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Болотова Н. В., Курдиян М. С., Филина Н. Ю.** Нейроэндокринные механизмы регуляции пищевого поведения (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 707–713.

В обзоре анализируются опубликованные данные о роли различных нейротрансмиттеров, гормонов, участвующих в формировании и нарушении пищевого поведения. Для поиска статей использовалась база PubMed, а также архивы журналов «ПедиатрЪ», «Медицина: теория и практика «Окружающая среда и энергетическое поведение», «Проблемы эндокринологии», «Современные технологии в медицине», «Российский кардиологический журнал», «Universum: медицина и фармакология», «Вопросы детской диетологии», Курского научно-практического вестника «Человек и его здоровье». В обзоре литературы использовано 49 источников литературы, статьи опубликованы в период с 2004 по 2020 г.

**Ключевые слова:** ожирение, нейротрансмиттеры, гормоны, пищевое поведение,

**Bolotova NV, Kurdiyanyan MS, Filina NYu.** Neuroendocrine mechanisms of regulation of eating behavior (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 707–713.

The review analyzes the published data on the role of various neurotransmitters, hormones involved in the formation and disturbance of eating behavior. To search for articles, the PubMed database was used, as well as the archives of the journals "Pediatrician", "Medicine: theory and practice" Environment and Energy Science", "Problems of Endocrinology", "Modern Technologies in Medicine", "Russian Journal of Cardiology", "Universum: Medicine and Pharmacology", "Questions of Children's Dietetics", Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". The literature review used 49 literature sources; articles were published in the period from 2004 to 2020.

**Keywords:** obesity, neurotransmitters, hormones, eating behavior.

**Введение.** Согласно докладу Комиссии по ликвидации детского ожирения от 27 марта 2017 г. на 70-й Всемирной Ассамблее здравоохранения, численность детей, имеющих избыток массы тела или ожирение, к 2015 г. составила 42 млн, и к 2025 г. может достигнуть 70 млн. Решение проблемы ожирения является одной из первоочередных задач современного здравоохранения [1].

Дисбаланс в нейроэндокринно-иммунном статусе способствует развитию метаболического синдрома, приводящего к развитию гиперхолестеринемии, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушению

толерантности к глюкозе, сахарному диабету (СД) 2-го типа, синдрому дыхательных расстройств (синдром ночного апноэ).

Детальное понимание механизмов регуляции энергообмена открывает возможность для разработки и оптимизации новых направлений в лечении ожирения.

**Цель** данного обзора — представить новые данные об особенностях нейроэндокринной регуляции пищевого поведения в норме и при развитии ожирения.

**Центральная нервная система (ЦНС) как ключевой регулятор пищевого поведения, роль различных нейропептидов в развитии ожирения.** Важная роль в регуляции пищевого поведения отводится состоянию дофаминергической и серотонинер-



гической систем. Дофамин относится к биогенным аминам, образующимся из аминокислоты тирозина. В организме человека дофамин синтезируется множеством органов и тканей: хромоафинными клетками мозгового вещества надпочечников, дофамин-продуцирующими клетками поджелудочной железы, интрамуральными нейронами сердца. В ЦНС дофамин синтезируется в дугообразном ядре гипоталамуса, черной субстанции и вентральном поле покрышки, откуда образуются основные дофаминергические пути: nigrostriарный, обеспечивающий двигательную активность, мезокортикальный, отвечающий за процессы мотивации и эмоциональные реакции, и мезолимбический, задействованный в формировании чувства удовлетворенности и удовольствия. В настоящее время идентифицировано пять типов дофаминовых рецепторов: D1-D5, в ЦНС преимущественно представлены рецепторы D2, обладающие наибольшей чувствительностью к действию дофамина. Последний является одним из основных факторов внутреннего подкрепления и служит важной частью «системы вознаграждения» ЦНС. Повышенное потребление продуктов с высоким содержанием жиров и углеводов приводит к повышению уровня дофамина, оказывающего стимулирующее влияние на прием пищи.

Серотонин представляет собой моноамин, образующийся из аминокислоты триптофана путем ее последовательного 5-гидроксилирования ферментом 5-триптофангидроксилазой и превращением в 5-гидроксириптофан. Гематоэнцефалический барьер непроницаем для молекулы серотонина, и таким образом центральные и периферические серотонинергические системы функционально разделены. Около 90% серотонина синтезируется в энтерохромафинных клетках желудочно-кишечного тракта, в ЦНС серотонин синтезируется серотонинергическими нейронами, сгруппированными в стволе головного мозга: варолиевом мосту и ядрах шва. Серотонин ЦНС оказывает свое влияние преимущественно на пищевое поведение за счет его стимулирующего влияния на центр пищевого насыщения и торможения центра голода.

Наиболее сильным стимулятором выработки серотонина в ЦНС является прием пищи, богатой углеводами. Этот механизм реализуется за счет возникающего на фоне приема пищи повышения уровня инсулина, который, иницируя катаболизм белка в периферических тканях, приводит к повышению уровня триптофана — основного источника для синтеза серотонина. Прием белковой пищи, несмотря на повышение уровня триптофана в крови, не вызывает выраженного повышения уровня серотонина в ЦНС. Предполагается, что поступление триптофана в ЦНС при приеме белковой пищи ослабевает в связи с одновременным поступлением в ЦНС других нейтральных аминокислот.

В ряде исследований показано, что пациенты с ожирением имеют дисфункцию как серотонин-, так и дофаминергической систем [2]. Механизмы развития пищевой зависимости сходны с таковыми при развитии наркомании, алкоголизма и реализуются через истощение серотониновой и дофаминовой систем [3–5].

H. J. Park, S. E. Lee, H. B. Kim в исследовании по изучению уровня сывороточного лептина, адипонектина, серотонина и оценкой кишечной микрофлоры у собак породы бигль установили, что уровень 5-гидроксириптофана спинномозговой жидкости

достоверно ниже в группе собак, имеющих ожирение [6].

При исследовании уровня серотонина плазмы крови у детей с ожирением, снизивших массу тела после 10-недельной программы модификации образа жизни, отмечалось сохранение его сниженных концентраций [7].

P. M. Johnson и P. J. Kenny установили, что у тучных крыс, склонных к компульсивному перееданию, отмечается снижение экспрессии дофаминовых рецепторов по сравнению с контрольной группой. Это обстоятельство позволило авторам высказать предположение о возникающих аддиктивных нейроадаптивных реакциях в «системе вознаграждения» на фоне чрезмерного потребления продуктов, богатых жирами и углеводами, приводящих к развитию компульсивного переедания [8]. Позднее J. A. Beeler, R. P. Faust и соавт. показали, что основной вклад снижения экспрессии рецепторов D2 в ЦНС при ожирении заключается в изменении физической активности, а не в индукции компульсивного переедания [9].

Дисфункция серотонинергической и дофаминергической систем может объяснить природу депрессивных расстройств, пониженного эмоционального фона у пациентов с ожирением. С этих позиций сохраняющуюся склонность к перееданию у пациентов с ожирением можно трактовать как стремление к восполнению дефицита моноаминов, отвечающих за получение чувства радости, счастья, удовольствия.

В настоящее время также активно изучается вопрос влияния периферической серотонинергической системы на состояние углеводного и липидного обмена. 5-гидроксириптофан может способствовать развитию ожирения у летучих мышей за счет ингибирования термогенеза, что подчеркивает важную роль периферического 5-гидроксириптофана в регуляции метаболических процессов, термогенеза и увеличении массы тела [10]. В исследовании H. Watanabe, T. Nakano, R. Saito с соавт. показано, что внутрибрюшинное введение 5-гидроксириптофана предотвращало развитие ожирения за счет повышения активности митохондрий и повышения энергетического обмена в скелетной мышце мышей, получающих высококалорийное питание [11].

Большое значение в регуляции энергетического баланса отводится нейропептиду Y и агути-родственному пептиду, обладающих выраженным орексигенным эффектом. Рецепторы нейропептида Y широко представлены в центральной и периферической нервной системе, а также постганглионарных симпатических волокнах, надпочечниках, мегакариocyтах и тромбоцитах. В настоящее время идентифицировано шесть типов рецепторов к нейропептиду Y (Y1-Y6), однако наиболее изученными и распространенными являются Y1- и Y2-типов.

Мыши, имеющие ожирение и нарушения углеводного обмена, демонстрируют усиленную экспрессию нейропептида Y в норадреналинергических нейронах [12]. Нокадаун нейропептида Y в дорсомедиальном ядре гипоталамуса у крыс OLETF, являющихся моделью животных, имеющих ожирение и инсулин-независимый СД, через аденоассоциированный вирус-опосредованного NPY-специфической shRNA (AAVshNPY) способствует снижению аппетита, массы тела и улучшению метаболических показателей [13]. Блок рецепторов Y1, Y2, Y5 у мышей приводит к повышению аппетита и увеличению массы тела, однако блокирование Y4-рецептора характеризуется снижением массы тела за счет жировой массы [14].

Естественным эндогенным антагонистом агути-родственного пептида выступает  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон, входящий в систему проопиомеланокортина. Последний является прогормоном и представляет собой сложный полипептид, состоящий из 241 аминокислоты, который служит источником для синтеза ряда биологически активных пептидов:  $\beta$ -липотропин, эндорфины и  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон — меланокортин. Влияние меланокортина на энергетический гомеостаз осуществляется за счет снижения аппетита, ускорения метаболизма жиров и уменьшения высвобождения инсулина из клеток поджелудочной железы. В настоящее время известно пять типов рецепторов меланокортина (MC1R — MC5R). Меланокортин проявляет наибольшую аффинность (сродство) к рецепторам MC4R и MC5R, и в меньшей степени к MC2R и MC3R [15].

Противоположность действия агути-родственного протеина и меланокортина подчеркивается их антагонистическим влиянием на нисходящие рецепторы меланокортина 4 (MC4R). Агути-родственный протеин — сильный антагонист MC3R и MC4R. Введение агониста рецептора MC4R с нивелирует явления гиперфагии, возникающие после введения нейропептида Y или на фоне мутации в локусе агути. Введение антагониста рецептора MC4R приводит к повышению аппетита у сытых животных [16].

A. Vehapoğlu, S. Türkmen, Ş Terzioğlu обнаружили, что у детей, имеющих ожирение, уровень  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона ниже, чем у детей с недостаточной и нормальной массой тела ( $p > 0,05$ ), достоверных отличий между уровнем агути-родственного протеина у детей с ожирением и нормальной или недостаточной массой тела не выявлено [17]. Полученные результаты позволяют предполагать, что меланокортин обладает более выраженным влиянием в процессах регуляции потребления пищи.

Согласно литературным данным, агути-родственный пептид совместно с  $\alpha$ -меланоцитстимулирующим гормоном также регулируют мезокортиколимбический и мезостриарный пути дофаминергической системы, что указывает на сложность нейромедиаторных взаимодействий и их взаимозависимость в процессах регуляции пищевого поведения [18]. Дальнейший протеолиз пропиеломеланокортина приводит к образованию эндорфинов, которые совместно с энкефалинами и динорфинами образуют опиоидную систему, участвующую в регуляции пищевого поведения и метаболических процессах организма.

В ряде работ показано, что блокада  $\mu$ -,  $\kappa$ - и  $\delta$ -опиоидных рецепторов как селективными, так и неселективными антагонистами опиоидных рецепторов приводит к снижению потребления пищи [19, 20]. Наиболее ярким представителем опиоидной системы является  $\beta$ -эндорфин. Известно, что уровень  $\beta$ -эндорфина плазмы крови неодинаков в различные периоды жизни человека: отмечена тенденция к его прогрессирующему повышению в препубертатный период и стабильным уровнем у взрослых, снижением у лиц пожилого возраста. Уровень  $\beta$ -эндорфина спинномозговой жидкости имеет тенденцию к прогрессирующему снижению в течение всей жизни, не зависящему от уровня  $\beta$ -эндорфина плазмы крови. Опиоидная система находится в тесной взаимосвязи с эндоканнабиноидной, серотонинергической и дофаминергической системами, которые в со-

вокупности обеспечивают формирование чувства удовольствия, удовлетворения и положительного подкрепления при приеме сладкой и жирной пищи. Взаимосвязь эндоканнабиноидной и опиоидных систем подтверждается нивелированием эффекта усиления аппетита на фоне стимуляции CB1R эндоканнабиноидных рецепторов на фоне введения налоксона — антагониста опиоидных рецепторов [21].

Эндоканнабиноидная система представлена каннабиноидными рецепторами CB1R и CB2R, широко представленными как в ЦНС, так и в периферических органах и тканях, анандамидом и 2-арахидонилглицерином, образующихся из арахидоновой кислоты в ЦНС. В отличие от множества нейромедиаторов и нейротрансмиттеров, анандамид и 2-арахидонилглицерин синтезируются по мере необходимости посредством рецептор-стимулируемого расщепления мембранных липидных прекурсоров. Эти транмиттеры высвобождаются из клеток немедленно после образования и быстро захватываются из внеклеточного пространства с помощью специфического механизма обратного захвата. Стимуляция эндоканнабиноидной системы оказывает орексигенный эффект за счет повышения мотивации к приему высокоуглеводной и жирной пищи. Ряд исследований также указывает на участие эндоканнабиноидной системы в патогенезе метаболических нарушений, приводящих к развитию СД 2-го типа и связанных с ним осложнений. Активация рецепторов CB1R в белой жировой ткани способствует усилению синтеза жирных кислот, усиливает накопление триглицеридов и уменьшает липогенез, в бурой жировой ткани — нарушает процессы окислительного фосфорилирования, в скелетной мышце — нарушает процессы утилизации глюкозы мышечной тканью, в печени — снижает чувствительность к инсулину вне зависимости от массы тела. Агонисты рецепторов CB2R потенцируют системное фоновое воспаление на фоне ожирения, инсулинорезистентность и стеатоз печени, в то время как на фоне дефицита этого рецептора отмечается улучшение чувствительности к инсулину. Гиперактивация эндоканнабиноидной системы, наблюдаемая при ожирении, может способствовать его дальнейшему прогрессированию как за счет усиления аппетита, так и за счет нарушения метаболических процессов [22].

Значительное внимание исследователей уделено роли орексинов в регуляции пищевого поведения и энергетического баланса. Система орексинов представлена нейропептидами, образующимися из общего источника препроорексина преимущественно в нейронах латерального гипоталамуса: орексином-А (гипокретин-1) и орексином-В (гипокретин-2), а также их рецепторами — OX1R и OX2R, широко представленными в центральной и периферической нервной системе, а также в периферических органах и тканях. Орексин-А действует на оба рецептора орексина (OX1R, OX2R), в то время как орексин-В избирательно действует только на OX2R. Внутривенное введение орексина А приводит к усилению аппетита у крыс, тогда как введение орексина В не оказывает подобного эффекта. Известно, что орексины являются глюкозозависимыми и активируются при снижении уровня глюкозы крови, реализация их эффектов также зависит от времени суток. Участие системы орексинов в регуляции пищевого поведения реализуется посредством стимуляции выработки нейропептида Y и торможению проопиомеланокортиновой системы.

Однако рядом исследований показано снижение экспрессии орексина на фоне ожирения, стимуляция выработки которого приводила к усилению расхода энергии без увеличения количества потребляемой пищи [23].

Исследованиями последних лет установлена значимость кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта в развитии ожирения. Кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт представляет собой нейропептид, синтезируемый в аркуатных, паравентрикулярных, вентромедиальных ядрах гипоталамуса, латеральной гипоталамической области, а также в других отделах ЦНС. Специфические рецепторы для кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта до настоящего времени не установлены. Кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт оказывает выраженное анорексигенное действие. Показано, что семьи, имеющие наследственную миссенс-мутацию гена *leu34phe*, регулирующего образование кокаин- и амфетамин-регулируемого транскрипта характеризовалась наличием ожирения у всех носителей данной мутации [24].

Следует отметить влияние кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта на метаболические процессы в периферических тканях. Показано, что пептиды кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта экспрессируются  $\beta$ -клетками островков Лангерганса и способствуют усилению секреции инсулина и ингибируют высвобождения глюкагона, отмечается усиление их экспрессии у пациентов с СД 2-го типа [24]. Это обстоятельство открывает новые возможности для изучения более глубоких механизмов регуляции углеводного обмена.

Интересное исследование проведено J. R. Muñoz-Rodríguez, A. Agarrado, J. Martín-Fernández и соавт. по изучению изменения нейропептидов у лиц с ожирением спустя год после проведения бариатрической операции. Им удалось установить достоверное снижение уровней кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта и фактора роста нервов спустя год после проведения бариатрической операции и соответствующего снижения массы тела. Авторы полагают, что уровни фактора роста нервов и кокаин-амфетамин-регулируемого транскрипта можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров эффективности проводимых операций [25].

Бурное развитие исследований в области изучения фактора роста нервов открыли множественность его эффектов. Известно, что фактор роста нервов сыворотки крови положительно коррелирует с индексом массы тела, уровнем общего холестерина, триглицеридов, лептина [26]. Фактор роста нервов участвует в развитии хронических осложнений СД. В некоторых исследованиях показано, что уровень фактора роста нервов достоверно снижался при диабетической ретинопатии, полинейропатии и коррелировал с тяжестью патологических изменений [27]. Введение фактора роста нервов лабораторным крысам с СД, индуцированным инъекцией стрептозоцина, достоверно улучшало клинико-лабораторные показатели при диабетической ретинопатии, полинейропатии, зрительной дисфункции по сравнению с группами контроля [28–30]. Подобное влияние фактора роста нервов в дальнейшем может быть использовано в качестве комплексной терапии лечения осложнений СД.

Особая роль в свете развивающихся нарушений в нейрональной регуляции пубертата на фоне ожирения отводится нейропептиду касспептину. Извест-

но, что касспептин является главным регулятором в обеспечении пульсаторной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона [31]. Экспрессия касспептина в нейронах гипоталамуса зависит от метаболического статуса. Так, у самок мышей с длительным стажем ожирения наблюдается снижение экспрессии мРНК *Kiss1* в гипоталамусе. Гормональный профиль детей пубертатного возраста, имеющих избыточную массу тела, характеризуется повышенным уровнем касспептина, что способствует пролонгации, задержке полового развития [32].

W. J. Song и соавт. установили, что гиперглюкагонемия, регистрируемая на ранних этапах развития СД 2-го типа, приводит к повышенной продукции касспептина в печени, который оказывает подавляющее влияние на стимулированную глюкозой секрецию инсулина [33]. Таким образом, касспептин может являться связующим звеном между метаболическими и репродуктивными нарушениями, возникающими на фоне ожирения.

Изучается также роль нейропептида галанина в механизмах нарушения пищевого поведения и метаболических процессах. Галанин синтезируется в паравентрикулярных и миндалевидных ядрах гипоталамуса, связан с множеством регулирующих пищевое поведение нейромедиаторных систем и способствует увеличению потребления пищи, снижению толерантности к глюкозе, а также замедлению основного обмена [34]. В недавнем исследовании S. Asar, A. Paketçi, T. Kütme и соавт. показано его повышение у детей с ожирением (средний возраст:  $11,9 \pm 3,0$  года) по сравнению с контрольной группой, а также отмечены положительные корреляционные связи галанина с инсулином, индексом HOMA (Homeostasis Model Assessment), глюкозой крови натощак и триглицеридами [35]. Очевидно, перспективным является дальнейшее изучение роли галанина в патогенезе развития ожирения.

**Периферическая регуляция энергетического обмена.** Периферическая регуляция пищевых поведенческих реакций реализуется за счет различных гуморальных и нутритивных влияний. Одним из ключевых условий обеспечения адекватной регуляции метаболизма и функций нейроэндокринной системы является поддержание баланса взаимодействия лептина и грелина. Как известно, лептин обеспечивает формирование чувства насыщения, тогда как грелин способствует усилению чувства голода.

Основная роль лептина заключается в регуляции гомеостаза жирных кислот, препятствовании избыточному накоплению жирных кислот органами и тканями, а также поддержании обратной связи между ЦНС и жировой тканью. Источниками синтеза лептина в организме является жировая ткань, однако он также продуцируется скелетными мышцами, эпителием молочных желез и слизистой дна желудка. Размер адипоцита является важным фактором синтеза лептина: крупные жировые клетки содержат гораздо больше гормона, чем мелкие адипоциты. Уровень лептина положительно коррелирует с уровнем медиаторов воспаления, показателями инсулинорезистентности и висцерального ожирения [36]. Помимо объема и качественного состава принимаемой пищи, секреция лептина регулируется рядом других факторов: увеличивается под влиянием глюкокортикоидов, TNF- $\alpha$ , эстрогенов, а снижается посредством  $\beta^3$ -адренэргической активности, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина. Концентрация лептина определяется полом и возрастом:



оценка уровней лептина у здоровых мальчиков показала, что его концентрация возрастает до начала пубертата и затем снижается, у девочек — увеличивается на протяжении всего периода полового созревания, снижаясь во время менархе. Это подчеркивает важную роль участия лептина в инициации полового созревания детей.

На фоне приема пищи происходит повышение уровней инсулина и лептина, лептин связывается с рецепторами, экспрессируемыми на поверхности нейронов проопиомеланокортина, стимулируя синтез  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона и угнетая секрецию нейропептида Y. Через рецепторы MC4-R  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон стимулирует центр пищевого насыщения [37]. Кроме того, лептин также является главным стимулятором экспрессии кокаин-амфетамин-регулирующего транскрипта. Таким образом, лептин может стимулировать аппетит через подавление экспрессии генов и биосинтеза нейропептида Y, так и снижать потребление пищи через активацию экспрессии  $\alpha$ -меланоцитстимулирующего гормона и кокаин- и амфетамин-регулирующего транскрипта в нейронах гипоталамуса.

Однако гиперлептинемия, развивающаяся на фоне ожирения, при длительном ее сохранении способствует развитию лептинорезистентности, что приводит к нивелированию всех регуляторных свойств лептина в отношении пищевого поведения. Дисбаланс в работе нейромедиаторных систем ЦНС также способствует снижению анорексигенного действия лептина [37].

Причины развития лептинорезистентности в настоящее время до конца не ясны.

Недавними исследованиями идентифицированы несколько белковых структур, способных нарушать передачу лептинового сигнала. Наиболее изученным считается супрессор передачи сигналов цитокина (SOCS3), синтезирующейся в гипоталамусе. SOCS3 сдерживает передачу сигналов на рецептор лептина и на другие рецепторы семейства цитокинов. Повреждение SOCS3 препятствует развитию ожирения.

Грелин синтезируется преимущественно в париетальных клетках гипоталамуса и по своим эффектам выступает в роли антагониста лептина. Уровень грелина повышается непосредственно перед приемом пищи и быстро снижается после еды. Грелин способствует усилению синтеза нейропептида Y и агути-родственного пептида и подавляет активность проопиомеланокортиновых/кокаин-амфетамин-регулирующий транскрипт синтезирующих нейронов. Грелин также способствует усилению аппетита за счет стимуляции зон коры головного мозга, участвующих в зрительной обработке, внимании и памяти на вид пищи [39]. Внутривенное введение грелина повышает уровень триглицеридов, холестерина и свободных жирных кислот у крыс, что указывает на его участие в регуляции липидного обмена [40].

Значимым регулятором метаболических процессов также является адипонектин, представляющий собой коллагеноподобный белок, синтезируемый преимущественно в жировой ткани. Адипонектин стимулирует секрецию инсулина, регулирует экспрессию рецепторов инсулина, подавляет глюконеогенез в печени и способствует окислению жирных кислот [41]. Изменения продукции и секреции адипонектина вовлечено в развитие различных метаболических нарушений. Многочисленными исследованиями отмечено снижение продукции адипонектина при ожирении, СД 2-го типа и значительное его повы-

шение при истощении [42]. Механизмы, приводящие к снижению уровня адипонектина на фоне ожирения, в настоящее время до конца не изучены. Предполагается, что к снижению уровня адипонектина может приводить развивающаяся на фоне ожирения гиперпродукция TNF- $\alpha$ , являющегося сильным ингибитором промотора адипонектина [43].

К важным достижениям прошлого столетия можно отнести открытие группы гормонов, регулирующих глюкозозависимый инсулиновый ответ, — инкретинов. В группе инкретинов различают два основных гормона: глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП), вырабатываемый К-клетками тонкого кишечника, и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), синтез которого происходит в L клетках дистальной части тонкого кишечника и проксимальной части толстого кишечника. Высвобождение ГПП-1 и ГИП зависит от пищевых, нейрогенных, гормональных факторов и происходит сразу же после приема пищи. Показано, что повышение уровня глюкозы крови во время приема пищи стимулирует выработку ГИП и ГПП-1, которые, связываясь с рецепторами  $\beta$ -клеток островков Лангерганса, глюкозозависимо стимулируют выработку инсулина. В условиях низких показателей гликемии активация рецепторов ГИП и ГПП-1 приводит к усилению синтеза глюкагона [44]. ГИП и ГПП-1 подвержены быстрому распаду за счет действия фермента дипептидилпептидазы-4.

У пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, нарушением толерантности к глюкозе и СД 2-го типа регистрируется снижение «инкретинового эффекта», что приводит к развитию гипергликемии. Регуляторная функция инкретинов в отношении модуляции инсулинового ответа стала причиной разработки новых классов препаратов, успешно применяемых у взрослых для лечения ожирения (агонисты ГПП-1) и СД 2-го типа (ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты ГПП-1).

На протяжении десятилетий множество исследований направлено на выяснение роли амилина в патогенезе развития ожирения, метаболического синдрома и СД 2-го типа. Амилин является нейроэндокринным полипептидным гормоном, вырабатываемым  $\beta$ -клетками островков Лангерганса, и совместно секретируется с инсулином в ответ на повышение глюкозы крови [45]. Считается, что связанные с приемом пищи колебания уровня циркулирующего амилина непосредственно отражают изменения в секреции  $\beta$ -клеток. Основными эффектами амилина являются подавление продукции глюкагона, снижение уровня глюкозы крови, снижение потребления пищи и замедление опорожнения желудка. Показано, что амилин способствует снижению синтеза гликогена, усилению гликогенолиза, а также тормозит транспорт и захват глюкозы скелетными мышцами, в печени — блокирует вызванное инсулином подавление выброса глюкозы, что может указывать на его участие в развитии инсулинорезистентности [46]. На фоне длительного сохраняющегося повышения концентрации амилина в  $\beta$ -клетках происходит развитие островкового амилоидоза, приводящего к гибели  $\beta$ -клеток.

**Заключение.** У пациентов с ожирением отмечаются нарушения нейроэндокринной регуляции пищевого поведения, характеризующиеся повышенной активацией анорексигенных и снижением активности анорексигенных нейропептидов и гуморальных факторов.

Последние литературные данные свидетельствуют о важной роли дисфункции серотонинергической

и дофаминергической систем, гиперлептинемии, снижении продукции грелина, «инкретинового эффекта» в формировании нарушений пищевого поведения.

Серотонин- и дофаминергическая системы находятся в тесной взаимосвязи с опиоидной, эндоканнабиноидной системами, в совокупности обеспечивающих формирование чувства удовольствия и положительного подкрепления при приеме сладкой и жирной пищи.

Особое значение имеет нейропептид кисспептин, экспрессия которого зависит от метаболического статуса. У детей пубертатного возраста с избыточной массой тела отмечается повышение уровня кисспептина, что способствует пролонгации, задержке полового развития.

Широко обсуждаемым вопросом также являются нарушения взаимодействия пептидергических систем проопиомеланокортина, амфетамин-кокаин-регулирующего транскрипта и нейропептида Y, агутти-родственного протеина, с преобладанием активности последних.

В меньшей степени в качестве регуляторов пищевого поведения изучены роль орексинов, фактора роста нервов, адипонектина, амилина.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках государственного задания по теме: «Улучшение репродуктивного потенциала подростков на основании изучения нейроэндокринно-иммунных взаимоотношений».

#### References (Литература)

1. Baranov AA. Preventive Pediatrics: A Guide for Physicians. M.: Pediatr, 2015; 744 p. Russian (Баранов А.А. Профилактическая педиатрия: руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ, 2015; 744 с.).
2. Van Galen KA, Ter Horst KW, Booij J, et al. The role of central dopamine and serotonin in human obesity: lessons learned from molecular neuroimaging studies. *Metabolism* 2018; (85): 325–39.
3. Naef L, Pitman KA, Borgland SL. Mesolimbic dopamine and its neuromodulators in obesity and binge eating. *CNS Spectr* 2015; 20 (6): 574–83.
4. Kumar M, Chail M. Sucrose and saccharin differentially modulate depression and anxiety-like behavior in diabetic mice: exposures and withdrawal effects. *Psychopharmacology (Berl)* 2019; 236 (11): 3095–110.
5. McCuen-Wurst C, Ruggieri M, Allison KC. Disordered eating and obesity: associations between binge-eating disorder, night-eating syndrome, and weight-related comorbidities. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1411 (1): 96–105.
6. Park HJ, Lee SE, Kim HB, et al. Association of obesity with serum leptin, adiponectin, and serotonin and gut microflora in beagle dogs. *J Vet Intern Med* 2015; 29 (1): 43–50.
7. Ojeda-Rodríguez A, Morell-Azanza L, Azcona-Sanjulián MC, et al. Reduced serotonin levels after a lifestyle intervention in obese children: association with glucose and anthropometric measurements. Disminución de los niveles de serotonina tras una intervención de estilo de vida en niños obesos: asociación con glucosa y medidas antropométricas. *Nutr Hosp* 2018; 35 (2): 279–85.
8. Johnson PM, Kenny PJ. Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nat Neurosci* 2010; 13 (5): 635–41.
9. Beeler JA, Faust RP, Turkson S, et al. Low Dopamine D2 Receptor Increases Vulnerability to Obesity Via Reduced Physical Activity, Not Increased Appetitive Motivation. *Biol Psychiatry* 2016; 79 (11): 887–97.
10. Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. *Nat Med* 2015; 21 (2): 166–72.
11. Watanabe H, Nakano T, Saito R, et al. Serotonin Improves High Fat Diet Induced Obesity in Mice. *PLoS One*. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147143> (14 Jan 2016).
12. Ailanen L, Ruohonen ST, Vähätalo LH, et al. The metabolic syndrome in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons. *J Endocrinol* 2017; 234 (1): 57–72.
13. Kim YJ, Bi S. Knockdown of neuropeptide Y in the dorsomedial hypothalamus reverses high-fat diet-induced obesity and impaired glucose tolerance in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310 (2): 134–42.
14. Listopadova AP, Petrenko YuV. Neuropeptide Y: physiological role and clinical significance. *Medicine: theory and practice* 2018; (3): 157–62. Russian (Листопадова А.П., Петренко Ю.В. Нейропептид Y: физиологическая роль и клиническое значение. *Медицина: теория и практика* 2018; (3): 157–62).
15. Dodonova SA, Belykh AE, Bobyntsev II. Regulatory Peptides of the Melanocortin Family: Biosynthesis, Reception, Biological Effects. *Kursk scientific and practical bulletin "Man and his health"* 2018; (1): 99–108. Russian (Додонова С.А., Бельых А.Е., Бобынцев И.И. Регуляторные пептиды семейства меланокортинов: биосинтез, рецепция, биологические эффекты. *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»* 2018; (1): 99–108).
16. Osipova AA. The role of leptin in the regulation of energy metabolism and the functioning of living organisms. *Environment and Energy* 2019; (2): 55–82. Russian (Осипова А.А. Роль лептина в регуляции энергетического обмена и функционирования организмов живой природы. *Окружающая среда и энергетика* 2019; (2): 55–82).
17. Vehapoğlu A, Türkmen S, Terzioğlu Ş. Alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone and Agouti-Related Protein: Do They Play a Role in Appetite Regulation in Childhood Obesity? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2016; 8 (1): 40–7.
18. Roseberry AG, Stuhrman K, Dunigan AI. Regulation of the mesocorticolimbic and mesostriatal dopamine systems by  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone and agouti-related protein. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; (56): 15–25.
19. Ikeda H, Ardianto C, Yonemochi N, et al. Inhibition of opioid systems in the hypothalamus as well as the mesolimbic area suppresses feeding behavior of mice. *Neuroscience* 2015; (311): 9–21.
20. Valbrun LP, Zvonarev V. The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonists in Treatment of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior. *J Clin Med Res*. 2020; 12 (2): 41–63.
21. Gmshinskiy IV, Apryatina SA, Shipelin VA, et al. Neuromediators and neuropeptides: the biomarkers for metabolic disturbances in obesity. *Problems of Endocrinology* 2018; 64 (4): 258–69. Russian (Гмшинский И.В., Априятин С.А., Шипелин В.А. и др. Нейромедиаторы и нейропептиды — биомаркеры метаболических нарушений при ожирении. *Проблемы эндокринологии* 2018; 64 (4): 258–69).
22. Gruden G, Barutta F, Kunos G, et al. Role of the endocannabinoid system in diabetes and diabetic complications. *Br J Pharmacol* 2016; 173 (7): 1116–27.
23. Zink AN, Bunney PE, Holm AA, et al. Neuromodulation of orexin neurons reduces diet-induced adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2018; 42 (4): 737–45.
24. Gilon P. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript: a novel regulator of energy homeostasis expressed in a subpopulation of pancreatic islet cells. *Diabetologia* 2016; 59 (9): 1855–9.
25. Muñoz-Rodríguez JR, Agarrado A, Martín-Fernández J, et al. Cocaine and amphetamine regulated transcript and brain-derived neurotrophic factor in morbid obesity. One-year follow-up after gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2018; 14 (11): 1732–9.
26. Aloe L, Rocco ML, Bianchi P, et al. Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *J Transl Med* 2012; (10): 239–52.
27. Sun Q, Tang DD, Yin EG, et al. Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Med Sci Monit* 2018; (24): 5943–50.
28. Mantelli F, Lambiase A, Colafrancesco V, et al. NGF and VEGF effects on retinal ganglion cell fate: new evidence from an animal model of diabetes. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24 (2): 247–53.
29. Lotosh NG, Savel'eva EK, Selishcheva AA, et al. Autoantibodies to neuron-specific proteins S100, GFAP, MBP and NGF in the serum of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med* 2013; 155 (1): 48–51.

30. Hou Y, Linpei J, Zhang Y, et al. Activation of the NGF/TrkA signaling pathway attenuates diabetic erectile dysfunction. *Oncotarget* 2017; 8 (62): 105692–702.
31. Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S, et al. Central mechanism controlling pubertal onset in mammals: A triggering role of kisspeptin. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2019; (10): 312.
32. Quennell JH, Howell CS, Roa J, et al. Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology* 2011; 152 (4): 1541–50.
33. Song W-J, Mondal P, Wolfe A, et al. Glucagon regulates hepatic kisspeptin to impair insulin secretion. *Cell Metab* 2014; 19 (4): 667–81.
34. Zagoskin PP, Zagoskina IP, Savel'eva NA, et al. Modern Approaches to the Problem of Body Weight Regulation. *Modern technologies in medicine* 2014; 6 (3): 104–17. Russian (Зароскин П.П., Загоскина И.П., Савельева Н.А. и др. Современные подходы к проблеме регуляции массы тела (обзор). *Современные технологии в медицине* 2014; 6 (3): 104–17).
35. Acar S, Paketçi A, Kúme T, et al. Positive correlation of galanin with insulin resistance and triglyceride levels in obese children. *Turk J Med Sci* 2018; 48 (3): 560–8.
36. Duan DM, Jhang JY, Wu S, et al. Modification effect of sex and obesity on the correlation of LEP polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women. *Mol Genet Genomic Med*. URL: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1113> (8 Jan 2020).
37. Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol* 2019; 241 (1): 1–33.
38. Chumakova GA, Ott AV, Veselovskaya NG, et al. Pathogenetic mechanisms of leptin resistance. *Russian Journal of Cardiology* 2015; 4 (120):107–10. Russian (Чумакова Г.А., Отт А.В., Веселовская Н.Г. и др. Патогенетические механизмы лептинорезистентности. *Российский кардиологический журнал* 2015; 4 (120): 107–10).
39. Lv Y, Liang T, Wang G, et al. Ghrelin, a gastrointestinal hormone, regulates energy balance and lipid metabolism. *Biosci Rep*. URL: <http://dx.doi.org/10.1042/BSR20181061> (25 Sep 2018).
40. Nestic DM, Stevanovic DM, Stankovic SD, et al. Age-dependent modulation of central ghrelin effects on food intake and lipid metabolism in rats. *Eur J Pharmacol* 2013; (710): 85–91.
41. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (6): 1321.
42. Al-Hamodi Z, Al-Habori M, Al-Meerri A, et al. Association of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabet Metabol Syndrome* 2014; 6 (1): 99.
43. Parfenova NS, Tanyansky DA. Adiponectin: effects on metabolic and cardiovascular disorders. *Arterial Hypertension* 2013, 19 (1): 84–96.
44. Finan B' et al. Reappraisal of GIP Pharmacology for Metabolic Diseases. *Trends Mol Med* 2016; (22): 359–76.
45. Gupta P, Bala M, Gupta S, et al. Efficacy and risk profile of anti-diabetic therapies: Conventional vs traditional drugs-A mechanistic revisit to understand their mode of action. *Pharmacol Res* 2016; (113): 636–74.
46. Volkov VP. New pancreatic hormones: amylin (literature review). *Universum: medicine and pharmacology*, 2014; 11 (12): 1. Russian (Волков В.П. Новые панкреатические гормоны: амилин (обзор литературы). *Universum: медицина и фармакология* 2014; 11 (12): 1).
47. Bolotova NV, Raigorodskaya NYu, Averyanov AP, et al. Specificities of neuroendocrine-immune status in obese adolescent boys. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2020; 18 (2): 15–22. Russian (Болотова Н. В, Райгородская Н.Ю., Аверьянов А.П. и др. Особенности нейроэндокринно-иммунного статуса мальчиков-подростков с ожирением. *Вопросы детской диетологии* 2020; 18 (2): 15–22).
48. Yanik T, Dominguez G, Kuhar MJ, et al. The Leu34Phe ProCART mutation leads to cocaine- and amphetamine-regulated transcript (CART) deficiency: a possible cause for obesity in humans. *Endocrinology* 2006; 147 (1): 39–43.
49. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of Roux-en-Y gastric bypass on hormones is involved in body weight regulation and glucose metabolism. *AnnSurg* 2004; (240): 236–42.



# БОЛЕЗНИ УХА, ГОРЛА И НОСА

УДК 616.28–008.1–072.7–004.9

Оригинальная статья

## НОВЫЙ ПОДХОД К ПЕРВИЧНОЙ ОЦЕНКЕ СЛУХА

**Т. Ю. Владимирова** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, заведующая кафедрой и клиникой оториноларингологии им. академика И. Б. Солдатова, доцент, кандидат медицинских наук; **Л. В. Айзенштадт** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры оториноларингологии им. академика И. Б. Солдатова; **М. М. Давыдкин-Гогель** — ФГБОУ ВО «Самарский ГМУ» Минздрава России, студент.

## A NEW APPROACH TO THE INITIAL ASSESSMENT OF HEARING

**T. Yu. Vladimirova** — Samara State Medical University, Head of Department and Clinic of Otorhinolaryngology n. a. Academician I. B. Soldatov, Associate Professor, PhD; **L. V. Aizenshtadt** — Samara State Medical University, Postgraduate Student of Department of Otorhinolaryngology n. a. Academician I. B. Soldatov; **M. M. Davydkin-Gogel** — Samara State Medical University, Student.

Дата поступления — 11.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Владимирова Т. Ю., Айзенштадт Л. В., Давыдкин-Гогель М. М.** Новый подход к первичной оценке слуха. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 714–717.

**Цель:** обоснование возможности использования частотного исследования слуха в веб-приложении «Автоматизированная система первичной оценки слуха». **Материалы и методы.** Исследование проведено в отделе оториноларингологии клиник СамГМУ в октябре 2019 г. В нем приняли участие 91 пациент в возрасте от 17 до 73 лет (средний возраст  $48 \pm 14,6$  года). Все участники исследования разделены на две возрастные группы: I группа — 17–59 лет, II группа — старше 60 лет. Пациентам предложено пройти оценку слуха двумя способами: на клиническом аудиометре Interacoustics AC-40 и разработанном нами веб-приложении «Автоматизированная система первичной оценки слуха» (патент № 2019664671). **Результаты.** Максимальная разница в показателях средних порогов слуха между тональной пороговой аудиометрией и веб-приложением в I группе составила 3,3 дБ на частоте 2 кГц справа и 3,2 дБ на частотах 2 и 4 кГц — слева, во II группе — 4,7 и 3,5 дБ на частотах 1 и 2 кГц справа, и 7,2 дБ на частоте 4 кГц — слева. Представленные данные оценены с помощью коэффициента Калпа Козна и подтверждают высокий уровень соответствия между результатами, полученными с помощью клинического аудиометра и разработанного веб-приложения. **Заключение.** На основании полученных результатов сделан вывод о возможности использования веб-приложения для первичной экспресс-оценки слуха в общей врачебной практике в условиях трудной доступности аудиологической помощи.

**Ключевые слова:** аудиометрия, первичная оценка слуха, телемедицина.

**Vladimirova TYu, Aizenshtadt LV, Davydkin-Gogel MM.** A new approach to the initial assessment of hearing. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 714–717.

**Purpose:** To substantiate the possibility of using frequency hearing research in the web application “Automated system of primary hearing assessment”. **Material and Methods:** The study was conducted in the Department of Otorhinolaryngology of Clinics of Samara State Medical University in October 2019. It involved 91 patients aged 17 to 73 years (mean age  $48 \pm 14.6$  years). All participants in the study were divided into two age groups: group I — 17–59 years old, group II — over 60 years old. Patients were asked to pass a hearing assessment in two ways: on the Interacoustics AC-40 clinical audiometer and the web application “Automated system for primary hearing assessment” developed by us (patent no. 2019664671). **Results:** The maximum difference in average hearing thresholds between tonal threshold audiometry and the web application in group I was 3.3 dB at 2 kHz on the right and 3.2 dB at 2 and 4 kHz on the left, in group II—4.7 and 3.5 dB at 1 and 2 kHz on the right, and 7.2 dB at 4 kHz on the left. The presented data were evaluated using the Cohen Kappa coefficient and confirm a high level of correspondence between the results obtained using the clinical audiometer and the developed web application. **Conclusion:** Based on the results obtained, a conclusion is made about the possibility of using a web application for primary rapid diagnostics of hearing in General medical practice in conditions of difficult accessibility of audiological care.

**Keywords:** audiometry, initial assessment of hearing, web-application.

**Введение.** Проблема потери слуха является одной из важнейших в современном мировом здравоохранении, затрагивающей более 5% населения мира

(ВОЗ), среди них 432 миллиона взрослых и 34 миллиона детей, страдающих инвалидизирующей потерей слуха [1]. В последние годы изменение демографической ситуации несколько сместило акцент в сторону лиц трудоспособного возраста и старших возрастных групп. Стратегией ВОЗ определена слож-

**Ответственный автор** — Владимирова Татьяна Юльевна  
Тел.: +7 (927) 0042033  
E-mail: lav2203@yandex.ru

нейшая задача своевременного выявления и профилактики тугоухости.

Возможным решением охвата большей численности населения для оценки состояния слуха является использование скрининговых анкет-опросников, чувствительность которых помогает врачам-специалистам выявить нарушения слуха, основанные на самооценке пациента [2, 3]. Между тем данные анамнеза, возраст, а также когнитивный и психоэмоциональный статусы обследуемого могут повлиять на качество оценки слуха. Применение специализированных методик часто ограничено доступностью сурдологической помощи населению и отсутствием диагностического оснащения. Потребность в промежуточной оценке уточняющего характера и выраженности нарушений слуха может компенсироваться путем использования современных мобильных технологий [4]. Приложения, специально разработанные для смартфонов, позволяют провести экспресс-оценку слуха и правильно составить маршрутизацию пациента, сократив при этом время обследования и материальные затраты [5]. Однако большая часть приложений ориентирована на операционные системы iOS или Android, что, в свою очередь, ограничивает их универсальность. Кроме того, нет приложений, совмещающих проверку слуха с оценкой факторов риска по тугоухости и возможностью прикрепления снимков отоскопии.

Нами разработано и запатентовано веб-приложение «Автоматизированная система первичной оценки слуха», включающее в себя три модуля: опросник факторов риска, частотное исследование слуха, прикрепление снимков отоскопии; также возможна отправка полученных данных врачу-специалисту с дальнейшей расшифровкой результатов. Веб-приложение доступно для использования на любом устройстве, имеющем выход в интернет, и требует предварительной калибровки (возможно биологическим методом путем определения референтного уровня звука относительно порога слышимости нормально слышащих людей).

**Цель** — обоснование возможности использования частотного исследования слуха в веб-приложении «Автоматизированная система первичной оценки слуха».

**Материал и методы.** В октябре 2019 г. на базе клиник СамГМУ нами проведено одномоментное поперечное исследование, в котором приняли участие 91 пациент в возрасте от 17 до 73 лет (средний возраст составил  $48 \pm 14,6$  года). Среди них 38 мужчин — 41,7% и 53 женщины — 58,3%. Всем участникам наряду со стандартной тональной пороговой аудиометрией предложено пройти дополнительную оценку слуха при помощи разработанного нами веб-приложения «Автоматизированная система первичной оценки слуха».

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации (2000), Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом Минздрава России № 266 (2003), и было одобрено Комитетом по биоэтике при Самарском ГМУ (протокол №196 от 31.10.2018 г.). Перед началом исследования от всех пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на обследование и обработку персональных данных.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст старше 18 лет, подписанное добровольное согласие на прохождение исследования и обработку

персональных данных. Критерии исключения пациентов из исследования: воспалительные заболевания ЛОР-органов, obturированный наружный слуховой проход, тяжелые психические и когнитивные расстройства.

Для объективизации данных пациенты были разделены на две возрастные группы: I группа — 17–59 лет (55 человек, средний возраст  $35 \pm 5,8$  года, среди них 23 мужчины и 32 женщины), II группа — старше 60 лет (36 человек, средний возраст  $68 \pm 2,4$  года, среди них 15 мужчин и 21 женщина).

Тональная пороговая аудиометрия проводилась в тихой комнате на клиническом аудиометре Interacoustics AC-40 (Дания) в накладных наушниках Sennheiser Urbanite XL i на частотах 125, 250, 500 Гц; 1, 2, 4 и 8 кГц.

Далее оценка слуха проводилась при помощи разработанного нами веб-приложения. Для этого использовалось мобильное устройство Samsung SM-J320F (версия Android 5.1.1). После заполнения общих сведений и выполнения тест-опросника в веб-приложении, пациент переходил к оценке слуха. Исследование проводилось в идентичных условиях, в накладных наушниках Sennheiser Urbanite XL i на тех же частотах, что и тональная пороговая аудиометрия. Участники исследования меняли интенсивность звука с помощью знаков «плюс» и «минус», фиксируя самый слабый звук с помощью кнопки «нет звука». Программа автоматически фиксировала результаты с последующим графическим изображением, соответствующим бланку аудиометрии.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием специального лицензированного программного обеспечения: программы IBM SPSS Statistics, версия 1.0.0.1089. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова. Результаты описательной статистики для нормального распределения в таблицах представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Для верификации взаимосвязи между данными, полученными после тональной пороговой аудиометрии и результатами оценки слуха через веб-приложение, выбран непараметрический показатель — коэффициент Каппа Коэна. Данный критерий применяется при измерении соглашения между двумя оценщиками (клинический аудиометр и веб-приложение), каждый из которых классифицирует  $N$  предметов на  $C$  взаимоисключающих категорий. Если  $k > 0,75$ , согласованность считается высокой, если  $0,4 < k \leq 0,75$  — хорошей, если  $k \leq 0,4$  — плохой.

**Результаты.** Оценены средние показатели порогов слуха (в дБ) для левого и правого ушей, полученные с помощью тональной пороговой аудиометрии и веб-приложения для 182 ушей 91 участника в каждой возрастной группе.

Пороги слуха, полученные при проведении тональной пороговой аудиометрии на частотах от 0,125 до 8 кГц, в I возрастной группе справа варьировали от  $10,5 \pm 1,2$  дБ до  $9 \pm 1,3$  дБ, слева от  $10,3 \pm 0,9$  дБ до  $9,3 \pm 1,0$  дБ. При исследовании слуха через веб-приложение пороги слуха оказались незначительно ниже, чем на аудиометре, и варьировали справа от  $9,6 \pm 1,2$  дБ до  $7,5 \pm 1,5$  дБ, слева — от  $8,9 \pm 0,8$  дБ до  $7 \pm 0,9$  дБ (табл. 1). Пациенты моложе 60 лет лучше воспринимали высокие частоты во всех рассматриваемых случаях. Максимальная разница в показателях средних порогов слуха между тональной пороговой аудиометрией и веб-приложением составила

Таблица 1

Средние пороги слуха по данным тональной пороговой аудиометрии и веб-приложения в группе пациентов моложе 60 лет (I группа),  $M \pm \sigma$ 

Частоты (воздушное проведение, кГц)	Правое ухо		Левое ухо	
	тональная пороговая аудиометрия	веб-приложение	тональная пороговая аудиометрия	веб-приложение
0,125	10,5±1,2	9,6±1,2	10,3±0,9	8,9±0,8
0,25	10,7±1,2	9,3±1,2	10,5±0,9	8,6±0,9
0,5	11,9±1,2	9,7±1,0	11,6±0,9	9,3±0,9
1	10,5±1,2	8,4±1,2	8,9±0,8	5,9±0,8
2	11,5±1,3	8,2±1,0	9,2±1,0	6±0,9
4	10,8±1,3	8,9±1,0	10±1,0	6,8±0,9
8	9±1,3	7,5±1,3	9,3±1,0	7±0,9

Таблица 2

Средние пороги слуха по данным тональной пороговой аудиометрии и веб-приложения в группе пациентов старше 60 лет (II группа),  $M \pm \sigma$ 

Частоты (воздушное проведение, кГц)	Правое ухо		Левое ухо	
	тональная пороговая аудиометрия	веб-приложение	тональная пороговая аудиометрия	веб-приложение
0,125	13,7±2,6	13,1±2,4	13,7±2,6	15,9±3,4
0,25	11,5±2,2	10,3±2,2	11,8±2,2	12,5±2,6
0,5	12,5±1,8	11,2±2,3	10,9±2,3	9±2,3
1	13,7±2,4	9±2	10,3±2,6	7,8±2
2	12,8±2,7	9,3±2,4	11,2±2,9	6,5±1,9
4	18,7±4,7	15±4,3	15±3,2	7,8±2
8	21,5±6,2	21,5±6,4	20,3±5,2	13,4±2,8

3,3 дБ на частоте 2 кГц справа и 3,2 дБ на частотах<sup>2</sup> и 4 кГц — слева.

У пациентов II группы средние пороги слуха по всем частотам были выше, чем у пациентов I группы, что связано как с возрастными изменениями слуха, так с большим числом сопутствующих заболеваний. Значения тональной пороговой аудиометрии варьировали справа от 13,7±2,6 до 21,5±6,2, слева — от 13,7±2,6 до 20,3±5,2. При исследовании слуха через веб-приложение средние пороги слуха имели минимальные отличия и варьировали справа от 13,1±2,4 дБ до 21,5±6,4 дБ, слева отличия были наиболее заметны на высоких частотах, средние пороги варьировали от 15,9±3,4 дБ до 13,4±2,8 дБ (табл. 2). Максимальная разница составила 4,7 и 3,5 дБ на частотах 1 и 2 кГц справа и 7,2 дБ на частоте 4 кГц — слева.

Значимость расхождений в показателях тональной пороговой аудиометрии и веб-приложения мы оценили с помощью коэффициента Каппа Коэна. Низкая согласованность значений средних порогов слуха отмечалась у пациентов II группы на частотах 1 и 4 кГц справа ( $\kappa=0,26$  и  $\kappa=0,3$  соответственно) и на частоте 4 кГц — слева ( $\kappa=0,13$ ), что может быть связано с высокочастотными потерями слуха в данной группе и более значительными колебаниями показателей. В остальных случаях согласованность между значениями тональной пороговой аудиометрии и тестированием слуха через веб-приложение у пациентов I и II групп была высокой и хорошей. Максимальные значения коэффициента Каппа Коэна

для исследуемых групп находились на частоте 0,125 кГц и составили для I группы — 0,75, для II группы — 0,9 (табл. 3).

Представленные данные подтверждают высокий уровень соответствия между результатами, полученными с помощью клинического аудиометра и разработанного нами веб-приложения.

**Обсуждение.** Использование мобильных устройств для мониторинга здоровья населения и повышения доступности медицинской помощи приобретает все большую актуальность. В настоящее время существуют различные варианты оценки слуха с помощью мобильных устройств, однако только некоторые из них прошли клинические испытания, и могут быть использованы в медицинской практике. Согласно литературным данным, результаты приложения для смартфонов Near Screen показали высокую чувствительность и специфичность результатов при сравнении с тональной пороговой аудиометрией [6] и доказали возможность использования данного приложения в условиях первичной медико-санитарной помощи. Аналогичное исследование точности частотного тестирования слуха, проводимого на мобильном устройстве, было выполнено с помощью бесплатного приложения Hearing Test [7]. Между результатами приложения и порогами слуха на клиническом аудиометре не было обнаружено существенной разницы, за исключением частоты 4 кГц, как и в нашем исследовании у пациентов старше 60 лет. В общей сложности 70,6% порогов слуха на исследуемых частотах имели разницу менее 5 дБ.



Таблица 3

Показатель коэффициента Каппа Коэна (к) в исследуемых группах

Частоты (воздушное проведение, кГц)	I группа		II группа	
	правое ухо	левое ухо	правое ухо	левое ухо
0,125	0,75	0,69	0,9	0,77
0,25	0,7	0,58	0,77	0,47
0,5	0,5	0,56	0,46	0,54
1	0,56	0,41	0,26	0,65
2	0,46	0,46	0,46	0,4
4	0,61	0,48	0,3	0,13
8	0,67	0,58	0,57	0,5

Следует отметить важность правильного использования веб-приложения (исследование должно проводиться в тихом помещении, исправных наушниках) для достижения максимально точного результата. В исследовании K. Khoza-Shangase, L. Kassner [8] различия между результатами, полученными с помощью приложения uHear и тональной пороговой аудиометрии, имели существенные значения на всех частотах, что, скорее всего, было связано с нарушением требований к мобильной диагностике слуха.

Сурдологическая помощь в России находится на достаточно высоком уровне, вместе с тем количество пациентов, нуждающихся в диагностике слуха, стремительно растет и превышает число специалистов, в результате чего большой процент лиц оказывается не охвачен. Проверка слуха в территориально отдаленных районах значительно затруднена, и часто возможно только путем проверки шепотной и разговорной речи, что не является достоверным и показательным способом оценки слуха [9]. Имеющиеся в России мобильные версии оценки слуха заимствованы у зарубежных коллег или имеют маркетинговую направленность. Созданное нами веб-приложение «Автоматизированная система первичной оценки слуха» основывается на действующих в России клинических рекомендациях, может быть использовано пациентом самостоятельно или под контролем медицинского персонала, без необходимости прохождения специального обучения.

Безусловно, ни одно приложение не может полностью заменить специальную медицинскую аппаратуру для аудиометрии. Однако в случаях, когда у врача нет доступа к клиническому аудиометру или необходимо в короткие сроки провести оценку остроты слуха, разработанное нами веб-приложение является достаточно достоверным (на основании статистически подтвержденных данных) для первичной диагностики слуха у пациентов. Более того, дополнительные возможности созданного нами веб-приложения, такие как кроссплатформенное применение, наличие опросного листа, возможность прикрепления снимков отоскопии, отправка и оценка данных специалистом, позволяют более полно собрать анамнез пациента и составить алгоритм его маршрутизации.

**Заключение.** Основная гипотеза, заключающаяся в соответствии данных между двумя измерениями слуха, выполненными в одно и то же время разными способами — на клиническом аудиометре и при помощи разработанного нами веб-приложения, подтвердилась.

С учетом проанализированных статистических данных можно сделать вывод о том, что кроссплатформенное веб-приложение «Автоматизированная система первичной оценки слуха» применимо для первичной экспресс-диагностики слуха у взрослого населения в общеклинической практике и в условиях трудной доступности аудиологической помощи.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. World Health Organization. Deafness and hearing loss (online) 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss> (15 Nov 2019).
2. Tomioka K, Ikeda H, Hanaie K, et al. The Hearing Handicap Inventory for Elderly-Screening (HHIE-S) versus a single question: reliability, validity, and relations with quality of life measures in the elderly community. *Qual Life Res* 2013; 22 (05): 1151–9.
3. Bokari S, Prepageran N, Raman R. Visual analog scale in hearing loss. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 62 (1): 40–3.
4. Abu-Ghanem S, Handzel O, Ness L, et al. Smartphone-based audiometric test for screening hearing loss in the elderly. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273 (2): 333–9.
5. Renda L, Selçuk OT, Eyigör H, et al. Smartphone based audiometric test for confirming the level of hearing; is it useable in underserved areas? *J Int Adv Otol* 2016; 12 (1): 61–6.
6. Louw C, Swanepoel DW, Eikelboom RH, Myburgh HC. Smartphone-based hearing screening at primary health care clinics. *Ear Hear* 2017; 38 (2): e93–e100.
7. Tonder J, Swanepoel W, Mahomed-Asmail F, et al. Automated smartphone threshold audiometry: validity and time efficiency. *J Am Acad Audiol* 2017; 28 (3): 200–8.
8. Khoza-Shangase K, Kassner L. Automated screening audiometry in the digital age: exploring uHear™ and its use in a resource-stricken developing country. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 29 (1): 42–7.
9. Bogardus ST Jr, Yueh B, Shekelle PG. Screening and management of adult hearing loss in primary care: Clinical applications. *JAMA* 2003; 289 (15): 1986–90.

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

**О. Н. Джюева** — ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения и отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, кандидат медицинских наук; **О. М. Драпкина** — ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, директор, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук; **П. Н. Безкоровайный** — ГБУЗ «Городская клиническая больница №24» Департамента здравоохранения г. Москвы, врач — анестезиолог-реаниматолог; **Э. Э. Абдурозиков** — ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. В. В. Вересаева» Департамента здравоохранения г. Москвы, врач функциональной диагностики; **В. А. Шварц** — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» Минздрава России, научный сотрудник отделения хирургического лечения интерактивной патологии, доктор медицинских наук.

## FEATURES OF CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH PERIOPERATIVE ATRIAL FIBRILLATION IN ABDOMINAL SURGERY

**O. N. Dzhiyeva** — National Research Center for Preventive Medicine, Senior Research Assistant of Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity and Department of Clinical Cardiology and Molecular Genetics, PhD; **O. M. Drapkina** — Director of National Research Center for Preventive Medicine, Corresponding Member of RAS, Professor, DSc; **P. N. Bezkorovainy** — Moscow State Clinical Hospital №24, Anesthesiologist; **E. E. Abdurozikov** — Moscow State Clinical Hospital n. a. V. V. Veresaev, Functional Diagnostician; **V. A. Shvartz** — Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Senior Research Assistant of Department of Surgical Treatment of Interactive Pathology, DSc.

Дата поступления — 10.06.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Джюева О. Н., Драпкина О. М., Безкоровайный П. Н., Абдурозиков Э. Э., Шварц В. А.** Особенности клинических и эхокардиографических показателей у пациентов с периоперационной фибрилляцией предсердий при абдоминальных хирургических вмешательствах. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 718–724.

**Цель:** выявить особенности клинико-anamnestического статуса и параметров эхокардиографии (ЭхоКГ) у пациентов в зависимости от развития периоперационной фибрилляции предсердий (ПеОФП) при выполнении абдоминальных внесердечных хирургических вмешательствах. **Материал и методы.** Когортное исследование. Анализировались данные 102 пациентов. Медиана возраста — 66 (60; 74), мужчин — 42,2 и 57,8% женщин. **Результаты.** ПеОФП наблюдалась в 37,25% из всех изученных историй болезни. В группе у пациентов с ПеОФП был отмечен больший индекс массы тела (ИМТ) ( $p=0,053$ ), меньшее значение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ( $p=0,001$ ); из сопутствующих заболеваний значимо чаще встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) ( $p\leq 0,001$ ). У пациентов, которые в периоперационный период были переведены на инсулинотерапию, ПеОФП встречалась достоверно чаще. Получены также статистически значимые различия ( $p=0,019$ ) в развитии ПеОФП при различных техниках оперативного вмешательства. ЭхоКГ выявила: по показателям исследования в покое, интраоперационно и в послеоперационный период группа пациентов с ПеОФП значимо отличалась от таковых без ПеОФП по всем параметрам внутрисердечной гемодинамики. **Заключение.** В группе пациентов с ПеОФП в покое статистически значимо отмечались более низкая ФВ ЛЖ, увеличенные значения линейных размеров ЛЖ, показателя диастолического наполнения ЛЖ, диаметра нижней полой вены и расчетного систолического давления в легочной артерии.

**Ключевые слова:** периоперационная фибрилляция предсердий, внесердечные хирургические вмешательства, трансторакальная эхокардиография, стратификация риска внесердечных хирургических вмешательств.

**Dzhiyeva ON, Drapkina OM, Bezkorovainy PN, Abdurozikov EE, Shvartz VA.** Features of clinical and echocardiographic parameters in patients with perioperative atrial fibrillation in abdominal surgery. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 718–724.

**Aim:** To examine the features of the clinical and anamnestic status and parameters of transthoracic echocardiography in patients depending on the development of perioperative AF during abdominal noncardiac surgery. **Material and Methods:** A cohort study. Data from 102 patients was analyzed. The median age was 66 (60; 74), for men — 42.2% and 57.8% for women. **Results:** PeOAF was observed in 37.25% of all studied medical histories. In the group of patients with PeOAF was marked by greater body mass index ( $p=0.053$ ). In the group with PeOAF it was observed a statistically significant lower value of glomerular filtration rate ( $p=0.001$ ). Of the comorbidities in the PeOAF group, CHD, diabetes mellitus, and COPD were significantly more common ( $p\leq 0.001$ ). In patients who were transferred to insulin therapy in the perioperative period, PeOAF was also significantly more frequent. Obtained statistically significant differences

( $p=0.019$ ) in the development PeOAF in various techniques of surgical intervention: at laparotomy PeOAF marked more often. According to Echo data revealed that in terms of research alone, intraoperatively and in the postoperative period in the group of patients with PeOAF significantly differed from patients without PeOAF all the parameters of intracardiac hemodynamics. *Conclusion:* In the group of patients with PeOAF at rest, a statistically significant lower LV FV was observed; increased values of linear LV dimensions, LV diastolic filling index, the diameter of the inferior Vena cava, and calculated systolic pressure in the pulmonary artery.

**Keywords:** perioperative atrial fibrillation, noncardiac surgery, transthoracic echocardiography, risk stratification of noncardiac surgery.

**Введение.** В структуре амбулаторной и стационарной помощи хирургические методы лечения, безусловно, являются важным видом оказания медицинской помощи населению. Миллионы людей во всем мире ежегодно получают тот или иной вид хирургического лечения, начиная от малоинвазивных дентальных вмешательств до высокотехнологичных мультидисциплинарных комбинированных операций.

Сердечно-сосудистые осложнения, развивающиеся в периоперационный период, являются одними из самых распространенных в общей структуре неблагоприятных событий, приводящих к увеличению заболеваемости, инвалидизации и смертности [1]. Однако в рутинной практической деятельности отсутствует стандартизация подхода к ведению пациентов перед плановыми внесердечными хирургическими вмешательствами (ВХВ), несмотря на имеющиеся рекомендации [2].

Среди пациентов, которым предстоит проведение планового ВХВ, почти  $\frac{1}{3}$  всех хирургических пациентов — это лица старше 65 лет, и из них практически половина имеют факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Любое хирургическое лечение всегда ассоциировано с рисками и серьезными осложнениями. По данным мировой литературы, в настоящее время общая летальность в течение 30 дней после внесердечных операций составляет приблизительно 3%, а сердечно-сосудистые осложнения развиваются у 4,5% больных [4].

Несколько крупномасштабных исследований в мире посвящены этой проблеме. В исследовании DECREASE I, II, IV у хирургических больных среднего и высокого риска периоперационная коронарная смерть и/или инфаркт миокарда отмечена в 3,5% случаев [5]. В исследовании POISE, общая летальность в течение периоперационного периода была отмечена у 2,7% больных, при этом патология сердечно-сосудистой системы как причина смерти выявлена у 1,6% [6]. В проспективном когортном исследовании ISOS, в котором приняли участие 44814 взрослых пациентов, перенесших плановое хирургическое лечение в 27 странах с высоким и средним уровнем дохода, риск 30-дневной смерти в стационаре составил 0,5% [7]. Аналогичным образом в исследовании VISION было изучено 15133 пациентов, перенесших стационарное ВХВ. Риск 30-дневной смертности после планового хирургического вмешательства в этом исследовании составил 1,2% [8].

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией после проведенного хирургического вмешательства. Частота послеоперационной ФП (ПОФП) варьирует в зависимости от типа операции, однако по абдоминальным ВХВ данные ограничены. Согласно результатам зарубежных исследований, ПОФП развивается примерно у 3% пациентов в возрасте старше 45 лет, перенесших ВХВ [9].

Механизмы, потенцирующие развитие ФП, являются сложными и многофакторными. Считается, что ПеОФП (включает интраоперационную ФП (ИОФП) и ПОФП) после внесердечных операций и вмешательствах на сердце и сосудах, хотя и обладает сходными патофизиологическими механизмами, но все-таки имеет и ряд принципиальных отличий. В кардиоторакальной хирургии частота ПеОФП является самой высокой в первые послеоперационные дни и тесно связана с самыми высокими уровнями активных форм кислорода и воспалительных цитокинов, включая С-реактивный белок, что подчеркивает важность предотвращения воспаления [10].

При внесердечных хирургических вмешательствах значимую роль в патогенезе ПеОФП, помимо активности воспалительного процесса и самого хирургического стресса, связанного с манипуляцией, доказано играет объем внутривенной интра- и послеоперационной инфузии [11–13]. Влияние инфузионной терапии тесно связано с исходными параметрами ремоделирования сердца.

В настоящее время, согласно рекомендациям Канадского кардиологического общества [14], трансторакальная ЭхоКГ рутинно не рекомендована пациентам перед внесердечной операцией для повышения качества периоперационной оценки сердечно-сосудистого риска, если пациенту требуется срочная или плановая операция, и их клинический статус не предполагает наличие у пациента не диагностированной ранее клапанной болезни сердца или тяжелой легочной гипертензии.

Эмпирически ЭхоКГ считается одним из основных методов оценки параметров структурных и функциональных внутрисердечных нарушений, активно использовавшийся у пациентов старшей возрастной группы, в том числе и с целью периоперационной стратификации риска.

В свете новых рекомендаций, основанных на некоторых работах, этот метод не является клинически значимым в аспекте предоперационного обследования [15], однако мы полагаем, что параметры ремоделирования, давления наполнения ЛЖ, показатели волемического статуса и легочной гипертензии, которые позволяет рассчитать трансторакальная ЭхоКГ, могут быть полезны у пациентов перед абдоминальными внесердечными хирургическими вмешательствами в аспекте риска развития данной аритмии.

**Цель:** выявить особенности клинико-анамнестического статуса и параметров трансторакальной ЭхоКГ у пациентов в зависимости от развития ПеОФП при выполнении абдоминальных ВХВ.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 102 пациента, 43 мужчины и 59 женщин. Медиана возраста пациентов составила 66 (60; 74) лет. Общая характеристика группы представлена в табл. 1.

Все пациенты были соматически стабильны. В анамнезе 16 человек редкие пароксизмы ФП. На момент предоперационного обследования все имели стойкий синусовый ритм.

В структуре хирургических вмешательств 68% операций выполнено по поводу закрытия сигмо-

Ответственный автор — Джиоева Ольга Николаевна  
Тел.: +7 (916) 6141821  
E-mail: dzhievaon@gmail.com

и илеостомы и представляли собой реконструктивные операции на толстой кишке; 22% операций выполнено по поводу доброкачественных заболеваний женской репродуктивной системы, которые требовали выполнения пангистерэктомии; 10% вмешательств выполнено по поводу желчнокаменной болезни и заболеваний гепатобилиарного тракта.

В 41,2% случаев проводилось хирургическое вмешательство с применением видеолапароскопических технологий, в 58,8% случаев оперативное вмешательство было выполнено открытым лапаротомным доступом.

Всем пациентам в качестве основного анестезиологического пособия использовалась эндотрахеальная анестезия. Всем пациентам до операции, в процессе хирургического вмешательства и через 24 часа после окончания операции также проводилось трансторакальное ЭхоКГ-исследование. Нами были определены следующие параметры трансторакальной ЭхоКГ на всех этапах обследования (табл. 2).

*Статистический анализ.* Исходно для всех количественных данных определялась нормальность распределения. Для этого использован наиболее

Таблица 1

Общая характеристика клиничко-anamnestических параметров пациентов изучаемой группы

Параметр	Все пациенты (n=102)
Возраст, лет	66 (60; 74)
Пол	
Мужчины	43 (42,2)
Гемоглобин, г/л	126 (104; 140)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	71,4 (60,9; 79,5)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,5 (28,8; 33,5)
Инсулинотерапия	21 (20,6)
ИБС	42 (41,2)
СД	36 (35,3)
Пароксизмы ФП в анамнезе	16 (15)
Анемия	37 (36,3)
ХОБЛ	36 (35,3)
Лапаротомия	60 (58,8)

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Ме (Q1; Q3), а также в виде абсолютного числа (n) и долей, выраженных в процентах (%).

Таблица 2

Исходная характеристика эхокардиографических параметров пациентов изучаемой группы

Параметр	Все пациенты (n=102)
Показатели в покое	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101,5 (96; 112)
ФВ ЛЖ, %	62 (59; 64)
КДР, мм	48 (46; 50)
КСР, мм	32 (29; 35)
Е/е'	8,6 (6,9; 10,7)
СДЛА, мм рт. ст.	23 (19; 29)
ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	33,1 (31,6; 34,9)
НПВ, мм	17 (16; 17)
Показатели при интраоперационном исследовании	
НПВ, мм	17 (16; 17)
ФВ ЛЖ, %	60 (57; 63)
КДР, мм	48 (46; 50)
КСР, мм	31,5 (30; 35)
Е/е'	9,5 (7,9; 12,5)
СДЛА, мм рт. ст.	32 (27; 44)
ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	33,15 (31,8; 34,7)
НПВ, мм	17 (16; 19)



Окончание табл. 2

Параметр	Все пациенты (n=102)
Показатели при послеоперационном исследовании	
ФВ ЛЖ, %	60 (56; 62)
КДР, мм	49 (46; 51)
КСР, мм	32 (30; 36)
E/e'	9,85 (8,2; 13,3)
СДЛА, мм рт. ст.	34 (26; 44)
ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	33,65 (31,9; 34,9)
НПВ, мм	20 (17; 22)

Примечание: ИМ МЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, E/e' — отношение пика скорости фазы раннего диастолического наполнения к пика миокардиальной скорости раннего диастолического наполнения латеральной части фиброзного митрального кольца, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, ИКСО ЛП — индекс конечно-систолического объема левого предсердия, НПВ — нижняя полная вена. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Ме (Q1; Q3), а также в виде абсолютного числа (n) и долей, выраженных в процентах (%).

Таблица 3

**Сравнительная характеристика клинико-анамнестических параметров групп в зависимости от развития периоперационной фибрилляции предсердий**

Параметр	Группа		p
	с ПеОФП (n=38)	без ПеОФП (n=64)	
Возраст, лет	70 (62; 74)	64,5 (60; 74)	0,174
Пол (мужчины)	11 (29)	27 (42,2)	0,788
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,25 (52,7; 72,5)	74,2 (67,0; 80,5)	0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,3 (29,4; 34,3)	30,35 (28,2; 32,9)	0,053
Инсулинотерапия	15 (39,5)	6 (9,3)	
ИБС	24 (63,2)	18 (28,13)	<0,001
СД	23 (62,5)	13 (20,3)	
Анемия	18 (47,4)	19 (29,7)	0,074
ХОБЛ	21 (55,3)	15 (23,4)	0,001
Лапаротомия	28 (73,7)	32 (50)	0,019

Примечание: данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Ме (Q1; Q3), а также в виде абсолютного числа (n) и долей, выраженных в процентах (%).

жесткий тест — Шапиро — Уилка. Было выявлено, что все параметры не описываются законом нормального распределения, поэтому мы использовали в работе непараметрические критерии.

Для сравнения двух независимых выборок использован непараметрический критерий Манна — Уитни (для количественных данных) или критерий Фишера (для качественных данных). Данные представлены в виде интерквартильного диапазона — Ме (Q1; Q3) при описании количественных данных и абсолютного числа и доли — n (%) при описании качественных параметров. Надежность используемых статистических оценок принимается не менее 95%. Использованы программные пакеты Microsoft Office Excel, Statistica 10.0 (Statsoft, USA).

**Результаты.** ПеОФП наблюдалась в 37,25% из всех изученных историй болезни, что составило в абсолютных значениях 38 пациентов. Среди ПеОФП выделяли ИОФП, возникшую в процессе выполнения хирургического вмешательства, и ПОФП, появившуюся после завершения хирургической манипуляции. В процессе выполнения оперативного вмешательства эпизоды ИОФП были зарегистрированы в 23,5% случаев, что в абсолютных значениях

составило 24 человека. При анализе данных кардиомониторов, полученных в процессе пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии в ранний послеоперационный период, частота выявления ПОФП составила 35,3% у 36 пациентов.

Мы разделили пациентов на две группы: пациентов с ПеОФП, пациентов без ПеОФП и изучили различия между подгруппами.

При сравнении групп статистически значимых различий по полу и возрасту отмечено не было. В группе у пациентов с ПеОФП был отмечен больший ИМТ ( $p=0,053$ ). В группе с ПеОФП было отмечено статистически значимо меньшее значение СКФ ( $p=0,001$ ). Из сопутствующих заболеваний в группе ПеОФП значимо чаще встречались ИБС, СД, ХОБЛ ( $p\leq 0,001$ ). У пациентов, которые в периоперационный период были переведены на инсулинотерапию, также ПеОФП встречалась достоверно чаще. Получены статистически значимые различия ( $p=0,019$ ) в развитии ПеОФП при различных техниках оперативного вмешательства: при лапаротомии ПеОФП отмечена чаще (табл. 3).

Далее были изучены различия в эхокардиографических параметрах пациентов в этих группах (табл. 4).

Было выявлено, что только по показателю индексированного значения массы миокарда ЛЖ различий получено не было. По всем остальным показателям исследования в покое, интраоперационно и в послеоперационном периоде группа пациентов с ПеОФП значимо отличалась от группы пациентов без ПеОФП по всем параметрам внутрисердечной гемодинамики.

В группе пациентов с ПеОФП в покое отмечалась более низкая ФВ ЛЖ, большие значения линейных размеров ЛЖ, параметры наполнения ЛЖ, диаметра нижней полой вены и расчетного систолического давления в легочной артерии, хотя и не выходили за пределы нормальных значений, были достоверно выше показателей в группе пациентов без ПеОФП.

Дилатация левого предсердия также чаще выявлялась в группе пациентов с ПеОФП (табл. 4).

В процессе интраоперационного исследования по всем показателям внутрисердечной гемодина-

мики получены статистически значимые различия: в группе с ПеОФП отмечены более низкие значения ФВ ЛЖ, большие линейные размеры, дилатация левого предсердия, повышение СДЛА ( $p < 0,001$ ).

В послеоперационном протоколе ЭхоКГ также по всем параметрам у пациентов с ПеОФП имеются статистически значимые различия и обращают на себя внимание значения показателей объема левого предсердия, диаметра нижней полой вены и показателя давления наполнения ЛЖ, на основании которых в группе ПеОФП можно зафиксировать наличие инструментальных признаков застойных явлений (табл. 4.)

**Обсуждение.** Наше исследование представляет важный практический интерес, поскольку оно отражает практик-ориентированный и воспроизводимый подход к систематическому решению проблемы ПеОФП, включая оценку всех этапов ведения пациента при оперативном вмешательстве.

Таблица 4

**Сравнительная характеристика эхокардиографических параметров групп в зависимости от развития периоперационной фибрилляции предсердий**

Параметр	Группа		p
	с ПеОФП (n=38)	без ПеОФП (n =64)	
<b>Показатели в покое</b>			
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	101,5 (92; 109)	101,5 (97; 113)	0,224
ФВ ЛЖ, %	58 (55; 62)	63 (61; 64,5)	<0,001
КДР, мм	49 (48; 51)	48 (45; 49,5)	0,004
КСР, мм	33,5 (31; 36)	30 (28; 33)	
E/e'	10,7 (8,8; 11,6)	7,95 (6,75; 9)	
СДЛА, мм. рт. ст.	27,5 (22; 35)	22 (18; 25)	<0,001
ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,4; (33,6; 35,3)	32,6 (31,4; 33,55)	
НПВ, мм	17 (17; 18)	16 (16; 17)	
<b>Показатели при интраоперационном исследовании</b>			
ФВ ЛЖ, %	57,5 (55; 61)	61 (60; 63)	
КДР, мм	50 (47; 52)	46,0 (46; 48,5)	
КСР, мм	35,5 (30; 37)	30 (29; 32,5)	
E/e'	12,35 (9,9; 13,8)	8,65 (7,35; 10,45)	<0,001
СДЛА, мм. рт. ст.	43,5 (35; 53)	29 (22; 37,5)	
ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	34,65 (33,6; 35,5)	32,6 (31,5; 33,7)	
НПВ, мм	19 (17; 20)	17 (16; 18)	
<b>Показатели при послеоперационном исследовании</b>			
ФВ ЛЖ, %	56,5 (53; 60)	61 (59; 62,5)	<0,001
КДР, мм	50 (48; 52)	48 (46; 50)	0,005
КСР, мм	36,5 (32; 38)	32 (30; 34)	
E/e'	13,45 (10,4; 14,8)	8,8 (7,15; 10,65)	
СДЛА, мм рт. ст.	42,5 (38; 46)	28 (23; 35)	<0,001
ИКСО ЛП, мл/м <sup>2</sup>	35,15 (34,2; 35,5)	32,65 (31,43; 33,85)	
НПВ, мм	21,5 (20; 23)	18 (17; 20,5)	

**Примечание:** ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, E/e' — отношение пика скорости фазы раннего диастолического наполнения к пику миокардиальной скорости раннего диастолического наполнения латеральной части фиброзного митрального кольца, СДЛА — среднее давление в легочной артерии, ИКСО ЛП — индекс конечно-систолического объема левого предсердия, НПВ — нижняя полая вена. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона Ме (Q1; Q3), а также в виде абсолютного числа (n) и долей, выраженных в процентах (%).

При анализе данной выборки пациентов с абдоминальными оперативными манипуляциями более, чем в 1/3 случаев у пациентов развивалась ПеОФП. Были обнаружены значимые отличия в группах с ПеОФП и без по ряду клинических и инструментальных параметров. В группе у пациентов с ПеОФП был отмечен больший индекс массы тела. Эти данные согласуются с общепопуляционными данными, что ФП ассоциирована с ожирением и диагностируется чаще у пациентов с большими значениями ИМТ.

Были получены также убедительные данные о влиянии коморбидного фона на развитие ПеОФП. Анемия, диагностированная на этапе амбулаторного обследования, не имела значимого влияния на ПеОФП, в отличие от СД, ИБС и ХОБЛ. С высокой степенью статистической значимости было показано, что именно эти заболевания имеют важное значение в качестве коморбидного фона у пациентов с ПеОФП.

Нами получены статистически значимые различия в развитии ПеОФП при различных техниках оперативного вмешательства: частота лапаротомии встречалась значимо чаще у пациентов с развившейся ПеОФП. Вероятнее всего, это обусловлено несколькими факторами и триггерами: хирургический стресс, травматизация при лапаротомии значительно превышает таковую при лапароскопии. Кроме того, лапаротомные операции ассоциированы с большей кровопотерей, следовательно, с большими объемами инфузионной терапии. В то же время мы полагаем, что карбоксиперитонеум при лапароскопических операциях может оказывать влияние на развитие ФП, но при лапароскопической технике оперативного пособия нарушения ритма по типу ПеОФП регистрировались значимо реже.

Оценка определенных эхокардиографических параметров имеет важное значение, и особенности данных параметров имели статистически значимые различия у пациентов в зависимости от выявленной в периоперационный период ФП. В группе пациентов с ПеОФП в покое отмечались более низкая ФВ ЛЖ, увеличенные значения линейных размеров ЛЖ, показателя диастолического наполнения ЛЖ, диаметра нижней полой вены и расчетного систолического давления в легочной артерии. Дилатация левого предсердия, оцениваемая на основании индексированного объема левого предсердия, также чаще выявлялась в группе пациентов с ПеОФП.

В протоколе ЭхоКГ, выполненной интраоперационно, обращает внимание на нарастание параметра давления наполнения ЛЖ в группе пациентов с ПеОФП, нарастание расчетного систолического давления в легочной артерии, увеличение объема левого предсердия и увеличение диаметра нижней полой вены.

В послеоперационном протоколе ЭхоКГ также обращает внимание увеличение показателей объема левого предсердия, диаметра нижней полой вены и показателя давления наполнения ЛЖ в группе ПеОФП, что свидетельствует о клинически значимых гемодинамических нарушениях и структурных изменениях миокарда у пациентов этой группы.

Предоперационная терапевтическая оценка состояния пациента, которому предстоит плановое ВХВ, требует комплексного подхода и оценки факторов, связанных как с типом хирургического вмешательства, так и с особенностями коморбидного соматического статуса каждого пациента.

Многочисленные исследования пытались идентифицировать возможные факторы риска для ПОФП

после выполненного ВХВ. В 2004 г. А.А. Vaporciyan с соавт. провели анализ историй болезни 2588 пациентов, перенесших хирургические операции [5]. Факторы, идентифицированные как предикторы ПОФП, включали возраст старше 60 лет, анамнез сердечной недостаточности и наличие аритмии в анамнезе. В другом похожем исследовании, в котором приняли участие более 13000 пациентов, перенесших операцию по поводу рака легких [12], при анализе данных было показано, что предиктором ПОФП были возраст, продолжительность операции, мужской пол и поздняя стадия заболевания.

Оценка клинического функционального резерва в совокупности с результатами неинвазивного тестирования, указывающего на наличие миокардиального повреждения, даже при отсутствии клинически выраженных симптомов, может способствовать коррекции медикаментозной терапии или даже пересмотра запланированных сроков и объемов операции [16]. Сердечно-сосудистые осложнения после экстракардиальной хирургии составляют значимую долю периоперационной заболеваемости и смертности. Ежегодно более миллиона операций осложняются неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями.

Проведение рутинного скрининга перед ВХВ высокого риска позволяет определить критерии потенциального развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [17]. Особенностью предоперационного обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при ВХВ остаются темой профессиональной дискуссии среди специалистов хирургического, терапевтического и анестезиологического профилей.

В последние годы общая тенденция в профессиональных обществах заключалась в максимально точном выявлении до операции пациентов с высоким риском осложнений после оперативных вмешательств. Важной и спорной остается проблема целесообразности тех или иных методов предоперационного обследования. Несмотря на широкое внедрение лучевых методов диагностики, ЭхоКГ остается ведущей визуализирующей методикой при обследовании сердца у пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами. В нашем исследовании мы получили статистически значимые данные о различиях в эхокардиографических параметрах у пациентов с ПеОФП и без развития таковой. В этом смысле данный метод является хорошим и валидным инструментом. Однако стандартизация эхокардиографических измерений по сравнению с другими визуализирующими методами была и остается несогласованной, что привело к восприятию эхокардиографических измерений как менее достоверных по сравнению с компьютерной томографией и магнитно-резонансной томографией [18]. В связи с этим Европейское общество по кардиовизуализации обновило рекомендации по количественной оценке камер сердца при ультразвуковом исследовании. Не все измерения, описанные в данном документе, могут быть выполнены «на потоке» у каждого пациента в связи с техническими сложностями и ограниченными ресурсами.

**Выводы.** В группе пациентов с ПеОФП в покое статистически значимо отмечались более низкая ФВ ЛЖ, увеличенные значения линейных размеров ЛЖ, показателя диастолического наполнения ЛЖ, диаметра нижней полой вены и расчетного систолического давления в легочной артерии. Дилатация левого

предсердия, оцениваемая на основании индексированного объема левого предсердия, также чаще выявлялась в группе пациентов с ПеОФП.

**Конфликт интересов** не заявляется.

### References (Литература)

1. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; (64): e77–137. DOI: 10.1007/s12350-014-0025-z.
2. Cohen ME, Ko CY, Bilimoria KY, et al. Optimizing ACS NSQIP modeling for evaluation of surgical quality and risk: patient risk adjustment, procedure mix adjustment, shrinkage adjustment, and surgical focus. *J Am Coll Surg* 2013; (217): 336–46 e1. DOI 10.1016/j.jamcollsurg. 2013.02.027.
3. Bhavne PD, Goldman LE, Vittinghoff E, et al. Incidence, predictors, and outcomes associated with postoperative atrial fibrillation after major noncardiac surgery. *Am Heart J* 2012; 164: 918–24.
4. Walsh SR, Oates JE, Anderson JA, et al. Postoperative arrhythmias in colorectal surgical patients: incidence and clinical correlates. *Colorectal Dis* 2006; (8): 212–6.
5. Bakker EJ, Ravensbergen NJ, Poldermans D. Perioperative cardiac evaluation, monitoring, and risk reduction strategies in noncardiac surgery patients. *Curr Opin Crit Care*. 2011; (17): 409–15. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328348d40f.
6. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; (371): 1839–47.
7. Gialdini G, Nearing K, Bhavne PD, et al. Perioperative atrial fibrillation and the long-term risk of ischemic stroke. *JAMA* 2014; (312): 616–22.
8. Vaporciyan AA, Correa AM, Rice DC, et al. Risk factors associated with atrial fibrillation after noncardiac thoracic surgery: analysis of 2588 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; (127): 779–86.
9. Danelich IM, Lose JM, Wright SS, et al. Practical management of postoperative atrial fibrillation after noncardiac surgery. *J Am Coll Surg* 2014; (219): 831–41.
10. Bockeria OL, Bazarsadaeva TS, Shvartz VA, Akhobekov AA. Efficacy of statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass grafting. *Annals of Arrhythmology* 2014; 11 (3): 160–9. DOI: 10.15275/annaritm. 2014.3.4 Russian (Бокерия О.Л., Базарсадаева Т.С., Шварц В.А., Ахобеков А.А. Эффективность статинотерапии в профилактике фибрилляции предсердий у пациентов после аортокоронарного шунтирования. *Анналы аритмологии* 2014; 11 (3): 160–9. DOI: 10.15275/annaritm. 2014.3.4.
11. Bockeria OL, Shvartz VA, Akhobekov AA, et al. Statin therapy in the prevention of atrial fibrillation in the early postoperative period after coronary artery bypass grafting: A meta-analysis. *Cor Vasa* 2017; 59 (3): e266–71. DOI: 10.1016/j.crvasa. 2016.11.003.
12. Onaitis M, D'Amico T, Zhao Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery database. *Ann Thorac Surg* 2010; (90): 368–74.
13. Amar D, Zhang H, Shi W, et al. Brain natriuretic peptide and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; (144): 1249–53. DOI: 10.1016/j.jtcvs. 2012.06.051.
14. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol* 2017; 33 (1): 17–32. DOI: 10.1016/j.cjca. 2016.09.008. Epub 2016 Oct 4. Review. Erratum in: *Can J Cardiol* 2017 Dec; 33 (12): 1735.
15. Park SJ, Choi JH, Cho SJ, et al. Comparison of transthoracic echocardiography with N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a tool for risk stratification of patients undergoing major noncardiac surgery. *Korean Circ J* 2011; (41): 505–11.
16. Lombardi C, Sbolli M, Cani D, et al. Preoperative Cardiac Risks in Noncardiac Surgery: The Role of Coronary Angiography. *Monaldi Arch Chest Dis* 2017; 87 (2): 863. DOI: 10.4081/monaldi. 2017.863.
17. Williams FM, Bergin JD. Cardiac Screening Before Noncardiac. *Surg Clin North Am* 2009; 89 (4): 747–62, VII. DOI: 10.1016/j.suc. 2009.05.001.
18. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, et al. 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18 (12): 1301–10. DOI: 10.1093/ehjci/jex244.

УДК 616.12–008.331.1: 575.224.22] –07

Обзор

## ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ (ОБЗОР)

**А. Ю. Елькина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры факультетской терапии лечебного факультета; **Н. С. Акимова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук; **Ю. Г. Шварц** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой факультетской терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук.

### POLYMORPHIC VARIANTS OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM GENES ASSOCIATED WITH THE RISK OF HYPERTENSION DEVELOPMENT (REVIEW)

**A. Yu. Elkina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Postgraduate Student of Department of Faculty Therapy of Medical Faculty; **N. S. Akimova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, DSc; **Yu. G. Shvarts** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Faculty Therapy of Medical Faculty, Professor, DSc.

Дата поступления — 07.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Елькина А. Ю., Акимова Н. С., Шварц Ю. Г.** Полиморфные варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ассоциированные с риском развития артериальной гипертензии (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 724–728.



Артериальная гипертония относится к мультифакториальной патологии. В ее развитие вносят вклад как факторы внешней среды, так и генетические факторы риска. Одним из перспективных направлений ранней диагностики и профилактики гипертонии может быть идентификация генов, мутации которых предрасполагают к ее развитию. В обзоре проведен анализ 38 работ, опубликованных за период 2010–2020 гг., посвященных молекулярно-генетической основе развития артериальной гипертензии и выявление возможной роли полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в генезе гипертонии. Поиск источников проводился в базах PubMed®, Scopus®, EBSCOhost, Medline, eLIBRARY.RU.

**Ключевые слова:** полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, артериальная гипертензия.

**Elkina AYu, Akimova NS, Shvarts YuG. Polymorphic variants of the renin-angiotensin-aldosterone system genes associated with the risk of hypertension development (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 724–728.**

Arterial hypertension refers to multifactorial pathology. Both environmental factors and genetic risk factors contribute to its development. One of the promising areas for the early diagnosis and prevention of hypertension may be the identification of genes whose mutations predispose to its development. The review analyzes the works published for the period 2010–2020 (38 scientific papers), devoted to the molecular genetic basis of the development of arterial hypertension and identifying the possible role of polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system genes in the genesis of hypertension. The search for sources was carried out in the databases PubMed®, Scopus®, EBSCOhost, Medline, eLIBRARY.RU.

**Keywords:** gene polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system, arterial hypertension.

В настоящее время имеется тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди молодых лиц, поэтому проблема их ранней диагностики по-прежнему остается весьма актуальной. Артериальная гипертония (АГ) является одним из модифицируемых факторов кардиоваскулярного риска, воздействие на который позволяет уменьшить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2].

Распространенность АГ достаточно широка. В мире данным заболеванием страдает 1/3 населения, в России — почти 1/2 населения (44% согласно эпидемиологическому исследованию ЭССЕ РФ) [3–5]. Кроме того, наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости АГ среди лиц молодого возраста. По данным Н.Т. Ватутина и Е.В. Складной, распространенность АГ у лиц в возрасте 20–29 лет составляет 14,2% [6].

Артериальная гипертония относится к мультифакториальной патологии. В ее развитие, помимо факторов внешней среды, вносят вклад и генетические факторы риска. Учитывая важность ранней диагностики и профилактики развития гипертонии, именно идентификация генов, ассоциированных с высоким риском ее развития, может быть одним из перспективных направлений решения этой задачи [7–10].

Наиболее частой причиной различий в структуре генов являются точечные мутации — полиморфизм единичных нуклеотидов (SNP — single-nucleotide polymorphism), который представляет собой замену одного азотистого основания другим в участке ДНК или РНК. Большое количество исследований подтверждают данные о том, что именно SNP способны вносить вклад в предрасположенность к целому ряду заболеваний, в частности к АГ [7]. Учитывая это, возможно проведение первичной профилактики развития гипертонии, уточнение прогноза у лиц, уже страдающих данным заболеванием, кроме того, возможен персонализированный подход к лечению пациента [11].

В клинической практике генетический анализ чаще осуществляется при помощи молекулярного тестирования «генов-кандидатов» предрасположенности к заболеванию. Это гены, наследственные (полиморфные) варианты которых, в относительно небольшой степени влияющие на функцию кодируемых белков (ферментов), в сочетании с неблагопри-

ятными внешними факторами, могут быть причиной различных заболеваний [11].

В обзоре проведен анализ работ, посвященных молекулярно-генетической основе развития артериальной гипертензии и выявление возможной роли полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в генезе гипертонии. Поиск источников проводился в базах PubMed®, Scopus®, EBSCOhost, Medline, eLIBRARY.RU. Глубина поиска составила 10 лет: с 2010 по 2020 г. В обзор литературы были включены отчеты о рандомизированных и когортных исследованиях, проведенных на больших популяциях; метаанализы и систематические обзоры; статьи на английском, русском языках.

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы. В частности, гены РААС (ген ангиотензиногена, ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и др.); гены метаболизма липидов (ген апополипротеина А1, ген апополипротеина В, ген апополипротеина С, ген апополипротеина Е, ген липопротеинлипазы и др.); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов (ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ген эндотелина, ген параоксоназы и др.) [7, 12].

Нарушение функционирования РААС играет ведущую роль в патогенезе АГ. Активность данной системы в определенной мере определена генетически и зависит, в том числе, от полиморфизма генов ACE, AGT, AGTR1 [7]. Следует отметить, что в литературе последних лет имеются сведения о сравнительно небольшом количестве исследований, посвященных вопросу, имеется ли связь полиморфизма этих генов с предрасположенностью к развитию АГ. Наиболее изученным в этой связи представляется полиморфизм rs4340 (Alu I/D) гена ACE.

Ген ACE локализован на хромосоме 17 (17q23.3) и отвечает за синтез АПФ, играющего важную роль в регуляции АД и электролитного баланса. АПФ выделяется из легочных и почечных клеток эндотелия и способствует превращению ангиотензина I в ангиотензин II, который является мощным вазопрессором и альдостеронстимулирующим веществом. Кроме того, фермент способен инактивировать брадикинин, который выступает в качестве вазодилатора [13]. Влияние гена ACE было достаточно хорошо изучено, и большинство опубликованных данных относится к полиморфизму rs4340 (Alu I/D), ведущему к встав-

Ответственный автор — Елькина Анастасия Юрьевна  
Тел.: +7 (987) 8322234  
E-mail: hromykh.anastasiya@mail.ru

ке (инсерции, I) или потере (делеции, D) Alu-повтора, размером в 289 пар нуклеотидов, влияющего на уровень АПФ в сыворотке крови и тканях. У лиц с носителем II аллеля он минимален, а у лиц с DD аллелем — максимален [8]. Большое количество исследований выявило ассоциацию варианта DD с развитием гипертонической болезни [12, 14–16].

В одном из исследований, проводимом среди детей и подростков, сообщалось о более высоком риске повышенного АД у лиц с наличием генотипа ID, причем особенно среди мальчиков [17]. Есть сведения об ассоциации данного полиморфного варианта с развитием атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда [14, 18, 19]. Так, в проведенном в Польше исследовании было выявлено, что у пациентов с ишемической болезнью сердца достоверно чаще встречался аллель D гена ACE, который также был связан с повышенными уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности [20]. Имеются также данные о повышенном риске развития диабетической нефропатии у лиц, в генотипе которых присутствует ID/DD аллель [21].

Ген ангиотензиногена (AGT) расположен в 1-й хромосоме (1q42). Данный ген кодирует белок ангиотензиноген, сывороточный глобулин, образующийся клетками печени, из которого под действием ренина образуется ангиотензин I — предшественник ангиотензина II, обладающего мощным вазоконстрикторным действием. Сегодня известно более 15 полиморфных вариантов гена, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам [22].

С уровнем ангиотензиногена в крови ассоциированы следующие полиморфные варианты гена AGT: T207M C>T (rs4762) — замена нуклеотида цитозина на тимин, приводящая к замене аминокислоты треонина на метионин в 207-м положении белка и M268T, T>C, (rs699) — замена нуклеотида тимина на цитозин, приводящая к замене аминокислоты метионина на треонин в 268-м положении белка. Частота встречаемости в популяции данных полиморфных вариантов гена AGT составляет 34–43%. Наличие в генотипе аллелей риска 207M и 268T данного гена, связано с повышенным уровнем экспрессии ангиотензиногена и развитием гипертонии [23]. Кроме того, имеются данные о взаимосвязи аллелей 207M и 268T с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, мозговым инсультом, облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей), а также с сосудистыми осложнениями при беременности и гормонзаместительной терапии (поскольку экспрессия гена AGT повышается в ответ на действие этинил-эстрадиола) [24–28].

Полиморфизм 268T гена AGT определяет эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертонии и застойной сердечной недостаточности [29]. Имеются данные об ассоциации данного полиморфизма с развитием почечной тубулярной дисгенезии, с формированием и степенью тяжести портальной гипертонии у больных гепатитом C, риском развития диабетической нефропатии у азиатов [30–32].

Ген AGTR1 локализован на 3-й хромосоме (3q24) и кодирует рецепторы I типа к ангиотензину II, расположенные в эндотелии сосудов и опосредующих все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина. Как и другие компоненты РААС, этот ген участвует в регуляции артериального давления [13]. Известно более 50 его полиморфных вариантов. Наибольшее клиническое значение имеет полиморфизм A1166C

A>C (rs5186). При этом происходит замена нуклеотида аденина на цитозин в положении 1166 ДНК.

Наличие аллеля риска C в полиморфизме A1166C, A>C, приводит к повышенной чувствительности рецепторов I типа к нормальному уровню ангиотензина II и, следовательно, к более высоким цифрам артериального давления. Распространенность данного полиморфизма среди европеоидной расы достаточно широка и составляет 27%. Исследования показали, что лица, страдающие артериальной гипертонией, достоверно чаще имели генотип A/C или C/C гена AGTR1 по сравнению со здоровыми людьми [33–35].

Присутствие данного полиморфизма ассоциировано с изменением регуляции экспрессии гена AGTR1 посредством взаимодействия с микроРНК miR155, которая представляет собой некодирующую молекулу РНК, способную комплементарно связываться с нетранслируемыми участками мРНК-мишени. МикроРНК miR155 негативно регулирует экспрессию гена AGTR1, что приводит к увеличению синтеза белка и ассоциировано с развитием гипертонии [36]. Помимо этого, существуют еще три аспекта регуляции рецептора I типа ангиотензина II. Во-первых, активация рецептора I типа ангиотензином II уменьшает количество рецептора в клетке. Во-вторых, длительная стимуляция ангиотензином II вызывает уменьшение продукции ангиотензина II через протеинкиназы. В-третьих, модуляция экспрессии гена AGTR1 [37].

Кроме того, было показано, что ген AGTR1 играет важную роль в генезе атеросклероза. Исследование проводилось среди пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. Было выявлено, что носители генотипа CC гена AGTR1 имели значительно более высокие уровни холестерина ЛПНП ( $p=0,034$ ) и триглицеридов ( $p=0,007$ ) [28].

Проводилось также исследование по изучению взаимосвязи особенностей внутривисцерального кровотока и полиморфизма A1166C гена AGTR1 у пациентов с эссенциальной АГ 1–2-й степенями и хронической болезнью почек I–III стадий. Было выявлено снижение систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока и увеличение времени ускорения кровотока у больных с более высокой стадией хронической болезни почек, что может свидетельствовать о повышенном риске раннего развития хронической болезни почек у пациентов с эссенциальной АГ 1–2 степени, имеющих в генотипе аллель риска 1166C гена AGTR1 [38].

Таким образом, на основании представленных данных очевидна важная и несомненная роль полиморфизма генов РААС в развитии гипертонии. Кроме того, показано, что изученные полиморфные варианты генов РААС участвуют в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний, патологии почек, ЦНС, сосудистых осложнений при беременности и гормонзаместительной терапии, определяют эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертонии. Однако большинство работ посвящено изучению влияния одного полиморфизма гена на уровень артериального давления. В связи с этим весьма перспективным представляется дальнейшее изучение совместного влияния нескольких полиморфных вариантов генов РААС на развитие гипертонии.

**Конфликт интересов** не заявляется.

## References (Литература)

1. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology 2018; (6): 7–122. URL: <https://>

doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (2 Apr 2020). Russian (Кардиоваскулярная профилактика — 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; (6): 7–122. URL: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122> (дата обращения: 2.04.2020)).

2. Vyalyova MO, Shvarts YuG. Arterial hypertension and cardiovascular risk score in people in their middle and late adulthood during sports and physical training. *Cardiology: News, Opinions, Training* 2019; 7 (2): 36–44. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12004. Russian (Вялова М.О., Шварц Ю.Г. Артериальная гипертензия и показатели кардиоваскулярного риска у лиц среднего и пожилого возраста, занимающихся спортом. *Кардиология: новости, мнения, обучение* 2019; 7 (2): 36–44. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12004).

3. Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national agesex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–71.

4. Chazova IE. Arterial hypertension in the light of current recommendations. *Therapeutic Archive* 2018; (09): 4–7. Russian (Чазова И.Е. Артериальная гипертония в свете современных рекомендаций. *Терапевтический архив* 2018; (09): 4–7).

5. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 13 (6): 4–11. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11> (2 Apr 2020). Russian (Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЭ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13 (6): 4–11. URL: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11> (дата обращения: 02.04.2020)).

6. Vatutin NT, Sklyanna EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young adults. *The Russian Archives of Internal Medicine* 2017; 7 (1): 30–4. URL: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34> (2 Apr 2020). Russian (Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Распространенность артериальной гипертонии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архивъ внутренней медицины* 2017; 7 (1): 30–4. URL: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34> (дата обращения: 02.04.2020)).

7. Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Arterial hypertension: molecular genetics and pharmacological approaches. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics* 2015; 2: 4–6. Russian (Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Артериальная гипертония: молекулярно-генетические и фармакологические подходы. *Фармакогенетика и фармакогеномика* 2015; 2: 4–6).

8. Markel AL. Essential systemic hypertension: genetic, clinics, experiment. *Russian journal of cardiology* 2017, 10 (150): 133–9. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-133-139> (2 Apr 2020). Russian (Маркель А.Л. Гипертоническая болезнь: генетика, клиника, эксперимент. *Российский кардиологический журнал* 2017, 10 (150): 133–9. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-133-139> (дата обращения: 02.04.2020)).

9. Singh D, Jajodia A, Kaur H, et al. Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study. *BioMed Research International* 2014; 2014: 1–10. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/538053> (2 Apr 2020).

10. Xiaoyang L, Yang Z, Peng D, et al. Association of T174M polymorphism of angiotensinogen gene with essential hypertension: A meta-analysis. *Genetics and Molecular Biology* 2014; 37 (3): 473–9. DOI: 10.1590/S1415-47572014000400001.

11. Akimova NS. Chronic heart failure: clinical and functional relationships of cardiovascular and extracardiac disorders in patients with coronary heart disease. DSc diss. Saratov, 2014; 246 p. Russian (Акимова Н.С. Хроническая сердечная недостаточность: клинико-функциональные взаимосвязи сердечно-сосудистых и экстракардиальных расстройств у больных ишемической болезнью сердца: дис. ... д-ра мед. наук. Саратов, 2014; 246 с.)

12. Safronenko AV. Genealogical and molecular genetic aspects of arterial hypertension. *Modern problems of science and education* 2012; 1. Russian (Сафроненко А.В. Генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной

гипертонии. *Современные проблемы науки и образования* 2012;1. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5293> (дата обращения: 02.04.2020)).

13. Kozlova AS, Lebedev TL, Malinovskaya YV, et al. Genetic markers of cardiovascular pathology in combat sport athletes. *Environmental bulletin* 2014; 2 (28): 42–9. Russian (Козлова А.С., Лебедев Т.Л., Малиновская Ю.В. и др. Генетические маркеры сердечно-сосудистой патологии спортсменов спорта высших достижений. *Экологический вестник* 2014; 2 (28): 42–9).

14. Sun F, He N, Zhang K, et al. Association of ACE gene A2350G and I/D polymorphisms with essential hypertension in the northernmost province of China. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40 (1): 32–8. DOI: 10.1080/10641963.2017.1291659.

15. Gong H, Mu L, Zhang T, et al. Association of polymorphisms of CYP11B2 gene –344C/T and ACE gene I/D with antihypertensive response to angiotensin receptor blockers in Chinese with hypertension. *Journal of genetics* 2019; (98): 1.

16. Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PCBV, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One* 2019; 14 (8): e0221248.

17. Simonyte S, Kuciene R, Medzioniene J. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in Lithuanian children and adolescents. *BMC Med Genet* 2017; 18 (1): 100. DOI: 10.1186/s12881-017-0462-z.

18. Heidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. *Avicenna journal of medical biotechnology* 2019; 11 (1): 118–23.

19. Karahan Z, Ugurlu M, Ucaman B, et al. Association between ACE Gene Polymorphism and QT Dispersion in Patients with Acute Myocardial Infarction. *The open cardiovascular medicine journal* 2016; 10: 117–21. DOI: 10.2174/1874192401610010117.

20. Borzyszkowska J, Stanislawski-Sachadyn A, Wirtwein M, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism is associated with severity of coronary artery disease in men with high total cholesterol levels. *Journal of applied genetics* 2012; 53 (2): 175–82.

21. Luo Y, Luo J, Peng H. Associations between genetic polymorphisms in the VEGFA, ACE, and SOD2 genes and susceptibility to diabetic nephropathy in the Han Chinese. *Genetic testing and molecular biomarkers* 2019; 23 (9): 644–51. DOI: 10.1089/gtmb.2018.0320.

22. Park HK, Kim MC, Kim SM, et al. Assessment of two missense polymorphisms (rs4762 and rs699) of the angiotensinogen gene and stroke. *Exp Ther Med* 2013; 5 (1): 343–9.

23. Kim HK, Lee H, Kwon JT, et al. A polymorphism in AGT and AGTR1 gene is associated with lead-related high blood pressure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16 (4): 712–9. DOI: 10.1177/1470320313516174.

24. Gao T, Huang L, Fu Q, et al. Association of polymorphisms in the AGT gene (M235T, T174M) with ischemic stroke in the Chinese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015; 16 (3): 681–6. DOI: 10.1177/1470320315583600.

25. Osadnik T, Strzelczyk JK, Fronczek M, et al. Relationship of the rs1799752 polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the rs699 polymorphism of the angiotensinogen gene to the process of in-stent restenosis in a population of Polish patients with stable coronary artery disease. *Adv Med Sci* 2016; 61 (2): 276–81. DOI: 10.1016/j.advms.2016.03.006.

26. Aung M, Konoshita T, Moodley J, et al. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017; (215): 180–7. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.05.011.

27. Alaei E, Mirahmadi M, Ghasemi M, et al. Association study of M235T and A-6G polymorphisms in angiotensinogen gene with risk of developing preeclampsia in Iranian population. *Ann Hum Genet* 2019; 83 (6): 418–25. DOI: 10.1111/ahg.12323.

28. Junusbekov Y, Bayoglu B, Cengiz M, et al. AGT rs699 and AGTR1 rs5186 gene variants are associated with cardiovascular-related phenotypes in atherosclerotic peripheral arterial obstructive disease. *Irish journal of medical science* 2020; (189): 885–94. DOI: 10.1007/s11845-019-02166-6.



29. Kostyuchenko GI, Vyun OG, Kostyuchenko LA. Analysis of the effectiveness of antihypertensive therapy in a group of young patients due to polymorphism of genes associated with arterial hypertension. *Journal of scientific articles "Health and Education"* 2017; 19 (10): 106–8). Russian (Костюченко Г.И., Вьюн О.Г., Костюченко Л.А. Анализ эффективности гипотензивной терапии в группе пациентов молодого возраста в связи с полиморфизмом генов, ассоциированных с артериальной гипертензией. *Журнал научных статей «Здоровье и образование»* 2017; 19 (10): 106–8).
30. Ma GC, Chen YC, Wu WJ, et al. Prenatal Diagnosis of Autosomal Recessive Renal Tubular Dysgenesis with Anhydramnios Caused by a Mutation in the AGT Gene. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9 (4). pii: E185. DOI: 10.3390/diagnostics9040185. PMID:31718018.
31. Samokhodskaya LM, Starostina EE, Sulimov AV, et al. Prediction of features of the course of chronic hepatitis C using Bayesian networks. *Ter Arkhiv* 2019; 91 (2): 32–9. Russian (Самоходская Л.М., Старостина Е.Е., Сулимов А.В. Прогнозирование особенностей течения хронического гепатита С с использованием байесовских сетей. *Терапевтический архив* 2019; 91 (2): 32–9).
32. Liu N, Wang Y. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone System* 2019; 20 (1): 1470320318823927. DOI: 10.1177/1470320318823927. PMID:30798724.
33. Sousa AC, Reis RP, Pereira A, et al. Genetic Polymorphisms Associated with the Onset of Arterial Hypertension in a Portuguese Population *Acta Med Port* 2018; 31 (10): 542–50. DOI: 10.20344/amp. 9184.
34. Qian X, Guo D, Zhou H, et al. Interactions Between PPARG and AGTR1 Gene Polymorphisms on the Risk of Hypertension in Chinese Han Population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2018; 22 (2): 90–7. DOI: 10.1089/gtmb. 2017.0141.
35. Kobashi G, Hata A, Ohta, et al. A1166C variant of angiotensin II type 1 receptor gene is associated with severe hypertension in pregnancy independently of T235 variant of angiotensinogen gene. *J Hum Genet* 2004; (49): 182–6.
36. Ceolotto G, Papparella I, Bortoluzzi A, et al. Interplay between miR-155, AT1R A1166C polymorphism, and AT1R expression in young untreated hypertensives. *J Hypertens* 2011; 24 (2): 241–6. DOI: 10.1038/ajh. 2010.211.
37. Shahanova AT, Aukenov NE, Nurtazina AU. Polymorphisms of genes in hypertension: renin-angiotensin-aldosterone system. *Review. Science and Healthcare* 2018; (1): 116–30. Russian (Шаханова А.Т., Аукенов Н.Е., Нуртазина А.У. Полиморфизм генов при артериальной гипертензии: — ренин-ангиотензин-альдостероновая система. *Обзор литературы. Наука и образование* 2018; (1): 116–30).
38. Melnikova LV, Osipova EV, Levashova OA. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1–2 Degrees. *Cardiology* 2019; 59 (3): 5–10. URL: <https://doi.org/10.18087/cardio. 2019.3.10233> (2 Apr 2020) Russian (Мельникова Л.В., Осипова Е.В., Левашова О.А. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 и состояние внутривисцерального кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени. *Кардиология* 2019; 59 (3): 5–10. URL: <https://doi.org/10.18087/cardio. 2019.3.10233> (дата обращения: 02.04.2020).

УДК 616.839:616.12–008.331.1: [612.13:331.441] –055.1

Оригинальная статья

## ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ У МОЛОДЫХ МУЖЧИН С СИНДРОМОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА ФИЗИЧЕСКУЮ НАГРУЗКУ

**А. Н. Заяц** — УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Беларусь), ассистент 2-й кафедры внутренних болезней; **В. И. Шишко** — УО «Гродненский государственный медицинский университет» (Беларусь), заведующий 2-й кафедрой внутренних болезней, доцент, кандидат медицинских наук.

### AUTONOMIC CARDIAC SUPPORT IN YOUNG MALES WITH ARTERIAL HYPERTENSION SYNDROME ACCORDING TO THE TYPE OF HEMODYNAMIC RESPONSE TO PHYSICAL EXERCISE

**A. N. Zayats** — Grodno State Medical University (Belarus), Assistant of the 2<sup>nd</sup> Department of Internal Diseases; **V. I. Shishko** — Grodno State Medical University (Belarus), Head of the 2<sup>nd</sup> Department of Internal Diseases, Associate Professor, PhD.

Дата поступления — 06.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Заяц А.Н., Шишко В.И.** Вегетативное обеспечение деятельности у молодых мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа на физическую нагрузку. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 728–736.

**Цель:** оценить клинико-инструментальные признаки вегетативной дисфункции у молодых мужчин с синдромом артериальной гипертензии (АГ) в зависимости от типа гемодинамического ответа (ТГО) на дозированную физическую нагрузку. **Материалы и методы.** Велоэргометрия (ВЭМ) и кардиоваскулярное тестирование (КВТ) выполнены у 208 мужчин в возрасте 18–29 лет: 22 мужчин К-группы, 34 — с физиологическим ТГО (ФТГО), 52 — с гиперреактивным ТГО (ГРТГО), 53 — с гипертензивным ТГО (ГТТГО), 45 — с гипердинамическим ТГО (ГДТГО). **Результаты.** Клинические проявления вегетативной дисфункции присутствуют у менее 1/3 пациентов независимо от ТГО. В группе ГДТГО SDNN составил 36 (30; 54) мс, LF — 605 (363; 1073) мс<sup>2</sup>/Гц, HF — 322 (160; 947) мс<sup>2</sup>/Гц и были значимо меньше, чем в других группах. По данным КВТ, отмечались парадоксальный прирост SDNN в 1,2 раза, отсутствие динамики HF и %VLF. **Заключение.** Вегетативное обеспечение в наибольшей мере нарушено при ГДТГО, что сопровождается значительным напряжением регуляторных систем, гипореактивностью центрального регуляторного контура и вагусной ареактивностью с парадоксальным ростом SDNN.

**Ключевые слова:** вегетативная дисфункция, артериальная гипертензия, мужчины, молодой возраст.

**Zayats AN, Shishko VI.** Autonomic cardiac support in young males with arterial hypertension syndrome according to the type of hemodynamic response to physical exercise. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 728–736.

**Objective:** To evaluate the clinical and instrumental signs of autonomic dysfunction in young men with arterial hypertension (AH) syndrome depending on the type of hemodynamic response (TGR) to dosed physical activity. **Material and Methods.** Velloergometry (VEM) and cardiovascular testing (CVT) were performed in 208 men aged 18–29 years:



22 men in the control group, 34 men with physiological TGR, 52 men with hyperreactive TGR, 53 men with hypertensive TGR, 45 men with hyperdynamic TGO (HDTGR). *Results:* Clinical manifestation of autonomic dysfunction was present in less than 1/3 of patients regardless of TGR. In the HDTGR group SDNN was 36 (30; 54) ms, LF — 605 (363; 1073) ms<sup>2</sup>/Hz, HF — 322 (160; 947) ms<sup>2</sup>/Hz and were significantly less than in other groups. According to the CVT data, there was a paradoxical SDNN 1.2 times increase, the absence of HF and %VLF dynamics. *Conclusion:* Autonomic support is mostly disturbed in HDTGR, and is accompanied by a significant strain of the regulatory systems, hyporeactivity of the central regulatory mechanism and vagal unresponsiveness with a paradoxical SDNN increase.

**Keywords:** autonomic dysfunction, hypertension, male, young age.

**Введение.** Проблема АГ не теряет своей актуальности ввиду высокой распространенности в популяции, влияния на качество жизни, сердечно-сосудистую и общую смертность. Среди лиц молодого возраста распространенность АГ составляет около 10–22% [1–3]. С возрастом увеличивается распространенность заболевания и формируется коморбидность, что ухудшает прогноз для пациента. Своевременное выявление заболевания, адекватные методы нефармакологического и фармакологического воздействия призваны способствовать улучшению здоровья населения.

В течение последнего десятилетия отмечается возобновление интереса ученых к патогенетическим аспектам формирования гемодинамического ответа на физическую нагрузку (ФН) как у практически здоровых испытуемых, так и при наличии заболеваний системы кровообращения, в частности АГ. ФН вызывает ряд физиологических изменений — учащение сердечного ритма, увеличение артериального давления (АД), изменение сосудистого сопротивления, газового состава крови и ряд других. Гемодинамические изменения, происходящие в организме при выполнении ФН, направлены на обеспечение адекватного кровотока в работающих мышцах и поддержание кровотока в жизненно важных органах. Гемодинамическая перестройка обеспечивается взаимодействием центральной команды, нагрузочного прессорного рефлекса, функционального симпатоллизиса, барорефлекса — то есть преимущественно нейрогенными механизмами.

Существует несколько вариантов оценки гемодинамического ответа при выполнении тестов с дозированной ФН. Согласно одному из вариантов, выделяют нормотоническую, гипотоническую, гипертоническую, дистоническую, ступенчатую реакцию АД и сердечно-сосудистой системы (ССС) в целом на ФН [4]. В основу выделения реакций положена реакция АД — систолического (САД) и/или диастолического (ДАД) — на этапах теста. Еще один вариант классификации реакции ССС на ФН предусматривает деление на физиологическую адекватную, физиологическую неадекватную, патологическую гипотензивную, патологическую со срочной гипертензией, патологическую с отставленной гипертензией [5]. В данном случае оценивается также реакция АД, но дополнительно выделяется вариант физиологической реакции АД с преимущественным ростом частоты сердечных сокращений (ЧСС) — физиологическая неадекватная реакция. Однако ни один из представленных подходов не учитывает, что патологическое повышение АД может сопровождаться различным темпом роста ЧСС.

Литературные данные демонстрируют, что в основе формирования патологического гемодинамического ответа на ФН лежит избыточное влияние симпатического отдела (СО) вегетативной нервной

системы (ВНС), реализуемое многими регуляторными механизмами [6].

Ранее мы исследовали ТГО на ФН при выполнении ВЭМ по протоколу ступенчато возрастающей симптом-лимитированной ФН у мужчин молодого возраста с синдромом АГ [7] и установили, что для данной категории пациентов характерны четыре ТГО: ФТГО, ГРТГО, ГТТГО, ГДТГО. Предложенный нами подход к оценке реакции ССС на ФН отличается тем, что в пределах патологического гипертензивного ответа выделены тип с адекватной реакцией ЧСС на ФН и тип с избыточной реакцией ЧСС на ФН.

Поскольку вегетативная регуляция является основной составляющей формирования ответа ССС на ФН, а вегетативная дисфункция играет одну из ключевых ролей в формировании АГ молодого возраста, интерес представляет характер вегетативного обеспечения сердечной деятельности у молодых мужчин с синдромом АГ в зависимости от типа гемодинамического ответа (ТГО) при выполнении ВЭМ, что продемонстрирует роль нейрогуморальных факторов в формировании хронотропно-инотропного взаимодействия при ФН.

**Цель** — оценить клинико-инструментальные признаки вегетативной дисфункции у молодых мужчин с синдромом АГ в зависимости от типа гемодинамического ответа на дозированную физическую нагрузку.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 208 мужчин в возрасте 18–29 лет (средний возраст 22,6±2,1 года). Проводимое исследование соответствует этическим принципам — протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике ГрГМУ, пациентами дано информированное согласие на участие в исследовании.

На первом этапе исследования на основании комплексного клинического и лабораторно-инструментального обследования согласно клиническим протоколам диагностики и лечения заболеваний, сопровождающихся повышенным кровяным давлением [8], были сформированы группы по нозологическому принципу: группа мужчин с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) ( $n=91$ , средний возраст 21,9±2,2 года), группа мужчин с АГ I степени ( $n=78$ , средний возраст 24,9±5,0 года), группа мужчин с АГ II степени ( $n=17$ , средний возраст 27,5±5,1 года). Контрольная группа (К-группа) представлена 22 практически здоровыми мужчинами (22,4±1,7 года), АД которых соответствовало нормальному или оптимальному уровню. Из исследования исключались мужчины с гипотензивной терапией на момент обследования, АГ III степени, вторичными АГ, стойкими нарушениями ритма и проводимости, структурными и органическими заболеваниями сердца, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы и надпочечников, спортивным анамнезом.

На втором этапе исследования на основании кластерного анализа гемодинамических показателей ВЭМ, выполненной по протоколу ступенчато возрастающей нагрузки, мужчины с синдромом АГ были распределены на четыре группы без учета принад-

Ответственный автор — Заяц Анастасия Николаевна  
Тел.: +375 (29) 5853160  
E-mail: po\_an\_ni@mail.ru

Отдельные показатели велоэргометрии у мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа, медиана (25%; 75%)

Показатель	Группы				
	K (n=22)	I (n=34)	II (n=52)	III (n=53)	IV (n=47)
ПМ, Вт	150 (150; 166)	150 (150; 166)	116 (112; 133) ^	116 (100; 133) ^	116 (100; 133) ^
ДП, у. е.	328 (315; 345)	332 (310; 348)	317 (307; 337)	317 (297; 334) *	354 (335; 363) ^
КР, %	85 (81; 86)	83 (80; 85)	84 (82; 85)	73 (69; 76) ^	84 (81; 85)
ИР, мм рт. ст.	70 (60; 84)	72 (66; 80)	60 (50; 70) #	80 (70; 85) *	75 (70; 85)
ХР, уд./мин	95 (88; 103)	84 (78; 89) ^	80 (69; 86) ^	62 (48; 68) ^	75 (63; 82) ^
Прирост ДАД, мм рт. ст.	0 (0; 5)	0 (-5; 5)	0 (0; 5)	5 (0; 10)	5 (0; 10)
Исходно					
САД, мм рт. ст.	129 (125; 130)	130 (125; 139)	130 (130; 140) #	145 (140; 150) ^	145 (135; 150) ^
ДАД, мм рт. ст.	78 (70; 80)	80 (75; 85) *	80 (80; 85) #	85 (85; 90) ^	90 (80; 94) ^
ЧСС, уд./мин	72 (66; 77)	78 (71; 84) *	88 (78; 93) ^	80 (73,88) ^	86 (80; 96) ^
Нагрузочный период					
САД 1 ступень, мм рт. ст.	150 (145; 160)	155 (150; 160)	160 (154; 165) *	175 (160; 180) ^	180 (169; 186) ^
Прирост САД за 1 ступень, мм рт. ст.	25 (20; 30)	25 (20; 30)	25 (20; 30)	30 (20; 40)	30 (25; 35) *
Прирост САД за 2 ступень, мм рт. ст.	20 (15; 30)	23 (15; 30)	25 (20; 30)	35 (25; 45) ^	30 (20; 40) *
ЧСС 1 ступень, уд./мин	100 (92; 109)	101 (95; 110)	117 (109; 128) ^	106 (98; 117)	120 (114; 131) ^
Прирост ЧСС за 1 ступень, уд./мин	30 (24; 35)	25 (21; 28)	31 (24; 38)	26 (20; 31)	34 (24; 38)
На высоте ФН					
САД, мм рт. ст.	200 (190; 209)	208 (195; 220)	198 (185; 200)	220 (220; 225) ^	220 (220; 225) ^
ДАД, мм рт. ст.	80 (71; 80)	80 (75; 85)	85 (80; 90) #	90 (85; 100) ^	90 (90; 103) ^
ЧСС, уд./мин	167 (160; 171)	161 (157; 166)	164 (161; 168)	142 (135; 148) ^	159 (153; 165)
Восстановительный период (1-я минута)					
Снижение САД, мм рт. ст.	25 (20; 35)	35 (20; 50)	23 (10; 35)	40 (30; 45) #	30 (20; 40)
Снижение ДАД, мм рт. ст.	0 (0; 5)	0 (0; 5)	0 (0; 5)	5 (0; 10) #	5 (0; 10) *
Снижение ЧСС, уд./мин	43 (33; 47)	38 (28; 49)	33 (26; 38) #	33 (26; 38) #	33 (25; 38) #

Примечание: статистическая значимость различий с К-группой: \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,01$ ; ^ —  $p < 0,001$ . ПМ — пороговая мощность, ДП — двойное произведение, КР — коронарный резерв, ИР — инотропный резерв, ХР — хронотропный резерв, ДАД — диастолическое АД, САД — систолическое АД, ЧСС — частота сердечных сокращений.

лежности к нозологическим формам. Группу I составили 34 мужчины с ФТГО, группу II — 52 мужчины с ГРТГО, группу III — 53 мужчины с ГТТГО, группу IV — 47 мужчин с ГДТГО. Основные показатели ВЭМ в группах исследования представлены в табл. 1. К I группе отнесены мужчины, выполнившие полный протокол ВЭМ и продемонстрировавшие адекватный ответ АД и ЧСС на ФН, к II группе — мужчины со сниженной толерантностью к ФН (пороговая мощность (ПМ) менее 150 Вт), завершившие ВЭМ по причине преждевременного достижения субмаксимальной ЧСС, к III группе — мужчины со сниженной толерантностью к ФН (ПМ менее 150 Вт), завершившие ВЭМ по причине преждевременного достижения предельного АД (220/110 мм рт. ст.), к IV группе — мужчины со сниженной толерантностью к ФН (ПМ менее 150 Вт), завершившие ВЭМ по причине преждевременного достижения как субмаксимальной ЧСС, так и предельного АД (220/110 мм рт. ст.). хронотропная функция оценивалась по динамике ЧСС, инотропная — по показателю ИР и динамике САД.

Распределение мужчин по нозологическому принципу в группах исследования представлено на рис. 1. В III и IV группах зарегистрирована высокая распро-

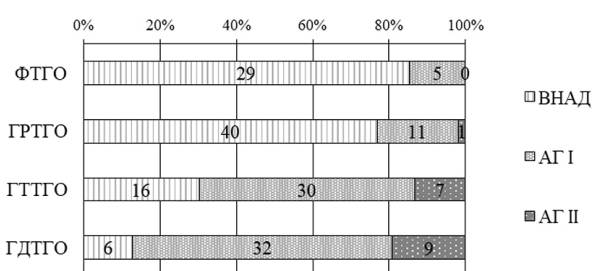


Рис. 1. Распределение мужчин с различными типами гемодинамического ответа в зависимости от уровня артериального давления:

ФТГО — физиологический тип гемодинамического ответа, ГРТГО — гиперреактивный тип гемодинамического ответа, ГТТГО — гипертензивный тип гемодинамического ответа, ГДТГО — гипердинамический тип гемодинамического ответа, ВНАД — высокое нормальное артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия

страненность АГ — 70 и 87%, причем в IV группе АГ встречалась чаще, чем в III группе ( $\chi^2=3,45$ ,  $p < 0,05$ ).

Состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности оценивали с применением схемы исследования для выявления признаков вегетативных



Рис. 2. Частота встречаемости (%) отдельных проявлений вегетативной дисфункции у мужчин с синдромом артериальной гипертензии:

ФТГО — физиологический тип гемодинамического ответа, ГРТГО — гиперреактивный тип гемодинамического ответа, ГТТГО — гипертензивный тип гемодинамического ответа, ГДТГО — гипердинамический тип гемодинамического ответа

нарушений и инструментальных методов: анализа ВСР исходно и по результатам КВТ.

Исследование ВСР проводили на АПК «Полиспектр» (Россия) согласно стандартной методике [9]. Анализировали временные и спектральные показатели ВСР исходно и при выполнении активной ортостатической пробы (АОП): средняя длительность нормальных интервалов RR (RRNN, мс), стандартное отклонение величин NN-интервалов (standard deviation of RR-intervals, SDNN, мс), квадратный корень средних квадратов разницы между смежными RR-интервалами (root of mean squares of standard deviations of RR-intervals, RMSSD, мс), процент интервалов смежных NN, отличающихся более, чем на 50 мс (pNN50, %), общая мощность спектра (total power, TP, мс<sup>2</sup>/Гц), мощность в диапазоне высоких частот (high frequency, HF, мс<sup>2</sup>/Гц), мощность в диапазоне низких частот (low frequency, LF, мс<sup>2</sup>/Гц), мощность в диапазоне очень низких частот (very low frequency, VLF, мс<sup>2</sup>/Гц), соотношение симпатических и вагусных влияний на синусовый ритм (LF/HF), относительный прирост показателей ( $\Delta$ ) — а также при выполнении кардиоваскулярных тестов (КВТ), позволяющих оценить реактивность СО ВНС и ПО ВНС: теста с управляемым дыханием ( $K_{дых}$ ), АОП (К30/15, ДСАД (мм рт. ст.)), теста Вальсальвы ( $K_{Вальс}$ ), теста с изометрической кистевой нагрузкой (ДДАД (мм рт. ст.)). Показатели ВСР зависят от многих факторов, в том числе от пола и возраста. Унифицированных значений показателей ВСР для мужчин изучаемого возраста не разработано. Результаты отдельных исследований в целом схожи. За референтные величины принимали значения, предложенные разработчиками АПК «Полиспектр», которые существенно не отличаются от представленных в международных стандартах (для спектральных показателей при анализе коротких записей электрокардиограмм) [9] и методических рекомендациях Р.М. Баевского

(для временных показателей при анализе коротких записей электрокардиограмм) [10].

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0» (SN AXAR207F394425FA-Q). Распределение большинства величин отличалось от нормального, данные в работе представлены в виде медианы и 25-го и 75-го перцентилей (Me (25%; 75%)). Статистический анализ выполнен с использованием теста Манна–Уитни (для сравнения количественных показателей с K-группой), Краскела–Уоллиса (при сравнении нескольких независимых выборок, критерий  $H$ ), критерий  $\chi^2$  Пирсона (для оценки значимости различий частот и долей, при значении частот от 5 до 9  $\chi^2$  рассчитывали с поправкой Йетса, при значении менее 5 — использовали точный критерий  $p$  Фишера), корреляционного анализа (для выявления взаимосвязи показателей, критерий  $R$  Спирмена). Кластерный анализ и иерархическая классификация применены для выделения основных типов ГО. Критическим уровнем статистической значимости считали  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Вегетативная дисфункция у пациентов групп исследования выявлялась с одинаковой частотой и наблюдалась в менее 1/3 случаев (29, 29, 21, 28%). К наиболее частым проявлениям вегетативных нарушений в изучаемых группах относились следующие: нарушение терморегуляции в виде повышенной локальной и генерализованной потливости, плохой переносимости холода, жары, духоты, гипервентиляционный синдром, повышение нервно-мышечной возбудимости, кардиалгия, ощущение учащенного сердцебиения — частота встречаемости признаков представлена на рис. 2. Головная боль наблюдалась в I группе в 12% случаях, во II группе — в 15% случаях, в III группе — в 25% случаях, в IV группе — в 17% случаях.

Из признаков вегетативной дисфункции мужчин в группах I–IV чаще, чем в группе K (5%), беспокоит генерализованная потливость ( $p < 0,05$  для всех пар

сравнения), мужчин во II и IV группах — повышенная нервно-мышечная возбудимость ( $p < 0,05$  для всех пар сравнения). У мужчин II и IV групп повышение нервно-мышечной возбудимости наблюдается чаще, чем у мужчин III группы ( $p < 0,05$  для всех пар сравнения).

В табл. 2 представлены показатели ВСР исходно и при выполнении АОП у мужчин К-группы и групп исследования в зависимости от ТГО.

В сравнении с К-группой у мужчин в группах I–IV показатели LF/HF, %VLF, %LF были выше, RRNN,

Таблица 2

Основные показатели variability ритма сердца исходно и при активной ортостатической пробе у мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа, медиана (25%; 75%)

Показатель		Группы				
		К (n=22)	I (n=34)	II (n=52)	III (n=53)	IV (n=47)
RRNN, мс	исходно	943 (906; 1093)	895 (818; 969) *	781 (676; 901) ^	843 (740; 923) ^	784 (699; 857) ^
	АОП	755 (707; 819)	724 (661; 803)	617 (572; 692) ^	675 (630; 735) ^	626 (598; 680) ^
SDNN, мс	исходно	56 (53; 73)	59 (47; 70)	52 (34; 77)	50 (41; 65) *	36 (30; 54) ^ pl<0,001, plI<0,05, plIII<0,05
	АОП	76 (59; 79)	66 (48; 77)	53 (41; 69) #	55 (44; 70) *	54 (43; 64) #
	Δ	1,1 (0,9; 1,3)	1,0 (0,8; 1,4)	1,1 (0,8; 1,3)	1,1 (0,8; 1,3)	1,2 (1,1; 1,5) *
RMSSD, мс	исходно	57 (44; 79)	45 (36; 59) *	35 (21; 58) ^	40 (27; 52) ^	26 (17; 40) ^ pl<0,001, plIII<0,05
	АОП	28 (21; 37)	26 (17; 33)	20 (16; 27) *	23 (18; 30)	21 (14; 28) *
	Δ	0,4 (0,3; 0,7)	0,6 (0,4; 0,8)	0,6 (0,4; 0,9) *	0,6 (0,4; 0,8) *	0,7 (0,6; 1,0) #
TP, мс <sup>2</sup> /Гц	исходно	3231 (2855; 4694)	3547 (2516; 5576)	3262 (1704; 6092)	3102 (1799; 4350)	1803 (1154; 3328) ^ pl<0,001, plI<0,01, plIII<0,05
	АОП	6207 (3623; 7785)	5365 (3315; 7050)	4088 (2493; 6036) *	4083 (2697; 5719) *	3722 (2611; 5323) *
VLF, мс <sup>2</sup> /Гц	исходно	1002 (689; 1535)	1452 (969; 2518)	1241 (762; 2228)	996 (710; 1959)	815 (499; 1378) pl<0,01, plI<0,01,
	АОП	3490 (1900; 4286)	2213 (1450; 3864)	1489 (1049; 2920) # pl<0,05	1722 (1026; 2897) #	1468 (982; 2348) # pl<0,05
LF, мс <sup>2</sup> /Гц	исходно	811 (558; 989)	1027 (635; 1385)	958 (573; 1552)	989 (558; 1308)	605 (363; 1073) pl<0,01, plI<0,05, plIII<0,05
	АОП	1576 (1199; 2889)	2028 (1232; 2763)	1765 (1038; 2487)	1804 (1249; 2659)	1691 (1241; 2216)
HF, мс <sup>2</sup> /Гц	исходно	1542 (910; 3014)	887 (469; 1615) *	708 (269; 1524) #	709 (365; 1233) ^	322 (160; 947) ^ pl<0,001, plI<0,05, plIII<0,05
	АОП	486 (236; 724)	346 (202; 512)	309 (193; 647)	402 (229; 600)	338 (154; 638)
	Δ	0,3 (0,1; 0,6)	0,3 (0,2; 0,8)	0,6 (0,3; 1,0) #	0,5 (0,3; 1,1) *	0,7 (0,4; 1,2) #
LF/HF	исходно	0,6 (0,5; 0,7)	1,1 (0,8; 2,0) ^	1,4 (0,8; 2,5) ^	1,4 (0,9; 2,0) ^	1,8 (1,0; 3,1) ^ pl<0,05
	АОП	4,6 (2,8; 6,1)	5,8 (3,9; 7,8)	4,5 (3,3; 7,7)	5,1 (3,5; 6,4)	5,6 (3,5; 7,3)
	Δ	6,2 (4,4; 10,1)	3,7 (3,2; 6,7) *	3,4 (2,2; 5,3) *	3,5 (2,6; 5,2) *	3,4 (2,2; 5,5) #
%VLF	исходно	33 (23; 38)	43 (32; 52) #	45 (35; 54) ^	44 (31; 55) #	46 (36; 54) ^
	АОП	54 (48; 64)	51 (44; 60)	46 (32; 52) #	45 (39; 57) *	44 (36; 56) *
	Δ	1,5 (1,3; 2,4)	1,2 (1,0; 1,5) *	0,9 (0,7; 1,2) ^ pl<0,05	1,1 (0,8; 1,6) ^	0,9 (0,8; 1,3) ^ pl<0,05
%LF	исходно	25 (19; 29)	30 (21; 36) *	30 (21; 40) *	30 (24; 38) #	32 (24; 42) #
	АОП	37 (27; 42)	38 (33; 51)	45 (35; 52) *	45 (35; 52) *	46 (35; 56) *
%HF	исходно	42 (34; 48)	26 (17; 35) ^	21 (14; 31) ^	23 (15; 37) ^	20 (12; 25) ^
	АОП	9 (5; 13)	7 (5; 8)	9 (6; 13) pl<0,05	9 (7; 11)	9 (7; 10) pl<0,05
	Δ	0,2 (0,1; 0,4)	0,3 (0,2; 0,4)	0,5 (0,3; 0,7) ^	0,3 (0,3; 0,6) ^	0,4 (0,3; 0,7) ^

Примечание: статистическая значимость различий с К-группой \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,01$ ; ^ —  $p < 0,001$ . Статистическая значимость межгрупповых различий: исходно: RRNN —  $H=36,5$ ,  $p < 0,001$ , SDNN —  $H=10,4$ ,  $p < 0,01$ , RMSSD —  $H=8,1$ ,  $p < 0,05$ , TP —  $H=11,2$ ,  $p < 0,01$ , VLF —  $H=9,8$ ,  $p < 0,01$ , LF —  $H=9,1$ ,  $p < 0,05$ , HF —  $H=8,7$ ,  $p < 0,05$ ; при активной ортостатической пробе: RRNN —  $H=11,3$ ,  $p < 0,01$ , VLF —  $H=10,3$ ,  $p < 0,05$ , %VLF —  $H=9,1$ ,  $p < 0,01$ , %HF —  $H=10,8$ ,  $p < 0,05$ , ΔSDNN —  $H=12,4$ ,  $p < 0,05$ , ΔRMSSD —  $H=11,3$ ,  $p < 0,05$ , ΔHF —  $H=9,3$ ,  $p < 0,05$ , Δ%VLF —  $H=10,7$ ,  $p < 0,05$ , Δ%HF —  $H=11,0$ ,  $p < 0,05$ . АОП — активная ортостатическая проба.



Таблица 3

## Показатели кардиоваскулярного тестирования у мужчин с синдромом артериальной гипертензии в зависимости от типа гемодинамического ответа, медиана (25%; 75%)

Показатель	Группы				
	K (n=22)	I (n=34)	II (n=52)	III (n=53)	IV (n=47)
K <sub>дых</sub>	1,41 (1,31; 1,51)	1,33 (1,21; 1,44) *	1,33 (1,23; 1,49) *	1,31 (1,23; 1,42) #	1,28 (1,17; 1,33) #
K30/15	1,51 (1,39; 1,65)	1,42 (1,3; 1,59)	1,38 (1,25; 1,57) *	1,39 (1,3; 1,59)	1,46 (1,29; 1,6)
K <sub>Вальс</sub>	1,87 (1,5; 2,18)	1,76 (1,58; 2,06)	1,79 (1,56; 1,95)	1,73 (1,51; 2,04)	1,72 (1,46; 2,05)
ΔСАД	-3 (-5; 0)	-2 (-6; 0)	-1 (-6; 3)	-6 (-12; 1)	-1 (-8; 2)
ΔДАД	14 (11; 22)	15 (9; 27)	18 (9; 22)	17 (11; 23)	15 (7; 25)

Примечание: статистическая значимость различий с K-группой: \* —  $p < 0,05$ ; # —  $p < 0,01$ . K<sub>дых</sub> — коэффициент парасимпатической реактивности при проведении теста с управляемым дыханием, K30/15 — коэффициент парасимпатической реактивности при проведении активной ортостатической пробы, K<sub>Вальс</sub> — коэффициент парасимпатической реактивности при проведении пробы Вальсальвы, ΔСАД — снижение систолического артериального давления при проведении активной ортостатической пробы, ΔДАД — прирост диастолического артериального давления при проведении теста с изометрической кистевой нагрузкой.

RMSSD, HF, %HF — ниже, что указывает на перераспределение вегетативного спектра в сторону преобладания симпатических и НС влияния за счет снижения активности ПО ВНС. В III и IV группах снижен адаптационный потенциал и вегетативное влияние на сердечный ритм, о чем свидетельствуют меньшие в сравнении с K-группой показатели SDNN (в III и IV группах) и TP (в IV группе).

Мужчины I–III групп не различались между собой по показателям вегетативного тонуса. Значимые отличия показателей ВСП выявлены у мужчин IV группы. SDNN, TP, VLF, LF, HF были ниже, чем в I–III группах, что указывает на сравнительно низкую ВСП и меньшую активность вегетативных компонентов в регуляции сердечного ритма при отсутствии межгрупповых различий в спектральном составе. Симпатическое влияние было более выраженным, чем в I и III группах.

При выполнении АОП у мужчин K-группы, I и III групп изменения показателей ВСП были схожими — произошло закономерное снижение активности вагусных механизмов регуляции, рост общей вегетативной мощности за счет центрального регуляторного и вазомоторного компонентов, на что указывает статистически значимая динамика показателей RRNN, RMSSD, TP, VLF, LF, HF, LF/HF, %VLF, %LF, %HF.

У мужчин во II группе при выполнении АОП значительно увеличились LF, %LF, LF/HF и снизились RRNN, RMSSD, HF, %HF. Произошло снижение активности вагусных механизмов регуляции, увеличение активности вазомоторного регуляторного компонента при неизменном вкладе центральных и гуморально-метаболических структур.

У мужчин в IV группе при выполнении АОП отмечено парадоксальное увеличение SDNN, увеличение общей мощности спектра TP за счет LF и VLF-компонентов, снижение RRNN, RMSSD. В вегетативном спектре увеличился вклад сегментарных симпатических механизмов, уменьшился — вагусных, центральных регуляторных — не изменился.

Мужчины I группы отличались от K-группы меньшим значением ΔLF/HF и Δ%VLF — свойством, характерным для всех групп ТГО. Единичные отличия от практически здоровых мужчин K-группы позволяют предположить, что ТГО — гемодинамический вариант с минимальными проявлениями вегетативной дисфункции.

У мужчин II группы выявлены меньшие в сравнении с K-группой показатели RRNN, SDNN, RMSSD, TP, VLF, %VLF, а также ΔRMSSD, ΔHF, ΔLF/HF,

Δ%VLF, Δ%HF, а в сравнении с I группой — VLF, %HF, Δ%VLF. ВОД в данной группе осуществляется в условиях сниженного вегетативного контроля, меньшей вагусной реактивности при резко сниженной реактивности центрального регуляторного компонента (вплоть до его ареактивности).

У мужчин III группы выявлены меньшие в сравнении с K-группой показатели RRNN, SDNN, RMSSD, TP, VLF, %VLF, ΔRMSSD, ΔHF, ΔLF/HF, Δ%VLF, Δ%HF. ВОД в данной группе осуществляется в условиях меньшего центрального и вагусного контроля.

У мужчин IV группы выявлены меньшие в сравнении с K-группой показатели RRNN, SDNN, RMSSD, TP, VLF, %VLF, а также ΔRMSSD, ΔHF, ΔLF/HF, Δ%VLF, Δ%HF, а в сравнении с I группой — VLF, %HF, Δ%VLF ( $p < 0,05$  для всех пар сравнения). Прирост SDNN был статистически значимо наибольшим, что отличало данную группу от всех других групп ( $p < 0,05$  для всех пар сравнения) и свидетельствовало о срыве адаптации у мужчин данной группы. ВОД осуществлялось в условиях вагусной ареактивности при значительно сниженной центральной реактивности, носивших дезадаптивный характер.

Результаты КВТ (табл. 3) демонстрируют у мужчин I, III, IV групп меньшее в сравнении с K-группой значение K<sub>дых</sub>, а во II группе — K<sub>дых</sub> и K30/15 — ЧСС-показателей, характеризующих реактивность ПО ВНС. Симпатическая реактивность в целом по данным КВТ не изменена, хотя нижний квартиль ΔСАД и ΔДАД показателей подтверждает то, что пациенты с пограничными и патологическими значениями в группах были.

Межгрупповых различий показателей КВТ выявлено не было.

Для определения роли нарушения вегетативного контроля со стороны центрального регуляторного и парасимпатического звеньев проведен корреляционный анализ показателей ВСП и ВЭМ.

Нами проведен корреляционный анализ между показателями ВСП и ВЭМ в группах исследования, который продемонстрировал роль центрального контура регуляции в обеспечении ФН. Так, во II группе VLF исходно и при АОП коррелировали с XP ( $R=0,47$ ,  $R=0,57$ ,  $p < 0,05$ ), ЧСС исходно ( $R=-0,41$ ,  $R=-0,56$ ,  $p < 0,05$ ), на 1-й ступени ВЭМ ( $R=-0,46$ ,  $R=-0,49$ ,  $p < 0,05$ ), скоростью восстановления ЧСС ( $R=0,68$ ,  $R=0,44$ ,  $p < 0,05$ ). Выявлена также корреляция между приростом VLF при АОП и ЧСС на 1-й и 2-й ступенях ВЭМ ( $R=-0,47$ ,  $R=-0,46$ ,  $p < 0,05$ ), приростом ДАД при ВЭМ ( $R=-0,48$ ,  $p < 0,05$ ). Выявленные ассоциации

показывают то, что нарушение центрального регуляторного звена обуславливает снижение ХР, высокую ЧСС в покое, при минимальных нагрузках и в начале восстановительного периода, замедление восстановления ЧСС, то есть определяет избыточный хронотропный ответ на ФН. Кроме того, сниженный надсегментарный контроль обуславливает прирост ДАД при ВЭМ. Механизм, которым можно объяснить подобное влияние на ЧСС и ДАД, вероятно, заключается в нарушении выработки оксида азота с последующей активацией СО ВНС на уровне продолговатого мозга.

В III группе выявлены корреляционные связи %VLF и ДАД исходно ( $R=0,45$ ,  $p<0,05$ ) и прироста ДАД при ВЭМ ( $R=0,41$ ,  $p<0,05$ ), которые указывают на гуморально-метаболическое влияние на сосудистый тонус.

В IV группе выявлены корреляционные связи между  $\Delta VLF$  и КР ( $R=0,45$ ,  $p<0,05$ ),  $\Delta\%VLF$  и КР ( $R=0,59$ ,  $p<0,05$ ), демонстрирующие снижение КР при нарушенном контроле со стороны центрального регуляторного звена.

Во II группе снижение реактивности ПО ВНС определяет нарушение хронотропного ответа в виде снижения ХР, большей ЧСС при ВЭМ, замедленного восстановления ЧСС, на что указывают соответствующие корреляционные связи показателей:  $K_{\text{дых}}$  — с ХР ( $R=0,38$ ,  $p<0,05$ ) и ЧСС на 1-й ступени ( $R=-0,40$ ,  $p<0,05$ ),  $\Delta HF$  — с ЧСС на 1-й ступени ( $R=0,49$ ,  $p<0,05$ ),  $\Delta\%HF$  — с ЧСС на 1-й ступени ( $R=0,44$ ,  $p<0,05$ ). Кроме того, снижение реактивности ПО ВНС (K30/15) ассоциировалось с большим ДАД исходно ( $R=-0,39$ ,  $p<0,05$ ), приростом ДАД ( $R=-0,46$ ,  $p<0,05$ ).

В III группе выявлены корреляции между  $\Delta HF$  и ИР ( $R=0,48$ ,  $p<0,05$ ), указывающие на роль сниженной вагусной реактивности в формировании инотропного ответа.

В IV группе K30/15 коррелировал с ХР ( $R=0,53$ ,  $p<0,05$ ) и ЧСС исходно ( $R=-0,67$ ,  $p<0,05$ ),  $\Delta HF$  — с САД на 1-й ступени ВЭМ ( $R=0,43$ ,  $p<0,05$ ). Взаимосвязь показателей указывает на роль сниженной вагусной реактивности в формировании хроно- и инотропной функций. Небольшое количество корреляционных связей можно объяснить тем, что вегетативная составляющая не является основной в формировании гемодинамического ответа на ФН и допускает существование других механизмов.

Корреляционные связи между показателями ВСР и ВЭМ показывают, что исходно низкая активность ПО ВНС со сниженной вагусной реактивностью определяет избыточный хронотропный и прессорный сосудистые ответы при ГРТГО, инотропный ответ — при ГТТГО, хронотропно-инотропное взаимодействие — при ГДТГО.

В IV группе меньшее значение SDNN ассоциировалось с большим ИР ( $R=-0,39$ ,  $p<0,05$ ), меньшим ХР ( $R=0,48$ ,  $p<0,05$ ). SDNN покоя коррелировал с САД на 1-й ступени ВЭМ ( $R=-0,46$ ,  $p<0,05$ ), SDNN при АОП — с ХР ( $R=0,52$ ,  $p<0,05$ ), исходной ЧСС ( $R=-0,64$ ,  $p<0,05$ ), приростом ЧСС на 1-й ступени ( $R=0,44$ ,  $p<0,05$ ), парадоксальный прирост SDNN — с САД на 1-й ступени ( $R=0,50$ ,  $p<0,05$ ) и его приростом за 2-ю ступень ФН ( $R=-0,49$ ,  $p<0,05$ ). Полученные результаты указывают на нарушение хроно- и инотропного ответов в данных группах при ослаблении автономного контроля. Дезадаптивный характер вегетативного влияния определяет высокое САД и меньший прирост ЧСС при низких нагрузках и меньший прирост САД при умеренных нагрузках —

исходное высокие гемодинамические показатели и вегетативный дисбаланс создают предпосылки к неадекватному гемодинамическому ответу при резком снижении автономного контроля.

**Обсуждение.** Основными результатами исследования следует считать выявление у мужчин молодого возраста с синдромом АГ снижения вегетативной регуляции при избыточном инотропном ответе на ФН, снижения реактивности ПО ВНС и центрального контура регуляции по данным КВТ при избыточном хронотропном ответе на ФН, ассоциации сниженной реактивности ПО ВНС и центрального контура с отдельными показателями толерантности к ФН, а также выделение группы пациентов с наиболее неблагоприятным вегетативно-гемодинамическим статусом.

В результате проведенного исследования мы установили, что у мужчин с синдромом АГ независимо от ТГО преобладают надсегментарные симпатические влияния за счет абсолютного снижения активности ПО ВНС, что согласуется с представлениями о роли снижения вагусной активности и централизации регуляторных влияний в повышении АД [11]. При ГТТГО и ГДТГО зарегистрировано меньшее по сравнению с К-группой и нормой значение SDNN. Снижение SDNN свидетельствует об ослаблении автономной регуляции и усилении симпатических влияний [12]. Подобная особенность ВСР была продемонстрирована в исследовании V. Gaudreault с соавт. [13], где в группе пациентов с избыточным подъемом АД при функциональном тестировании был зарегистрирован значимо низкий SDNN, ассоциированный с низкой активностью ПО ВНС. Парадоксальный рост SDNN при АОП в группе мужчин с ГДТГО указывает на неклассическую активацию регуляторных механизмов, нелинейность процессов регуляции сердечной деятельности [14] и носит неблагоприятный прогностический характер [14, 15, с. 125].

Среди доступных литературных источников отсутствует информация об ассоциации реактивности центрального регуляторного контура с вариантами реакции ССС на ФН у пациентов исследуемой когорты. В нашем исследовании продемонстрирована сниженная в сравнении с К-группой реактивность центрального регуляторного контура, однако ее снижение в зависимости от ТГО было различным. Наиболее низкая реактивность центральных регуляторных структур характерна для мужчин с ГРТГО (вплоть до ареактивности) и ГДТГО как в сравнении с К-группой, так и с пациентами с ФТГО. Медиана  $\Delta VLF$  была меньше единицы, то есть в данных группах реактивность центрального контура снижалась против зарегистрированного его увеличения в других группах. По мнению А. Н. Флейшмана [16], снижение активности центрального контура при выполнении АОП указывает на присутствие энергодефицитных процессов, сопряженных с повышенными метаболическими потребностями. Для пациентов с АГ характерно нарушение локального мышечного метаболизма и нейрогенного обеспечения нагрузочного метаболического рефлекса, что ведет к чрезмерному увеличению ЧСС при выполнении ФН [17]. Эти результаты объясняют роль центрального регуляторного звена в формировании хронотропного ответа при ГРТГО и ГДТГО. Кроме того, ряд исследований указывают на то, что центральный контур регуляции имеет важное значение в становлении адаптации к внешним воздействиям, и снижение его активности определяет неблагоприятный прогноз, в том числе и при АГ [18].

Снижение реактивности ПО ВНС выявлено у мужчин II–IV групп. Поскольку ПО ВНС обеспечивает трофотропную систему, оптимальный «сберегающий» уровень функционирования систем организма, то снижение его активности приводит к нарушению адаптационного потенциала, в том числе ТФН, и формированию прессорных реакций, обусловленных симпатикотонией. Наиболее выраженные нарушения вагусного контроля по данным АОП и КВТ выявлены у мужчин группы с ГРТГО и ГДТГО (вплоть до ареактивности). Наличие сниженного парасимпатического контроля в формировании патологических гемодинамических реакций было продемонстрировано неоднократно [19]. Парасимпатическая недостаточность играет значимую роль в формировании хронотропного ответа при ФН [20], что подтверждает наличие корреляционных связей между отдельными показателями ВСР и ВЭМ в нашем исследовании. Влияние сниженной парасимпатической реактивности на динамику САД при ВЭМ у мужчин с ГДТГО, возможно, опосредовано внутрисердечными гемодинамическими факторами, что определяет наш дальнейший поиск.

Основным результатом проведенного исследования следует считать выделение группы мужчин с синдромом АГ и наиболее неблагоприятным вариантом вегетативного обеспечения — группы ГДТГО. Исходно низкая мощность всех спектральных компонентов с преобладанием симпатических влияний, ареактивность ПО ВНС по данным КВТ, сниженная реактивность центральных регуляторных структур и парадоксальный рост SDNN по данным АОП могут указывать на уход регуляции сердечной деятельности из-под контроля ВНС, своего рода срыв адаптации, несостоятельность парасимпатических механизмов регуляции, что при участии дополнительных прессорных механизмов способствует однонаправленному увеличению гемодинамических показателей при ВЭМ.

Стоит отметить, что сам по себе избыточный инотропный ответ является неблагоприятными диагностическим и прогностическим факторами, но его интеграцию с избыточным хронотропным ответом можно считать наиболее негативным вегетативно-гемодинамическим взаимодействием.

**Выводы.** Нарушение вегетативного обеспечения КВТ у мужчин с синдромом АГ проявляется снижением реактивности центрального регуляторного контура и ПО ВНС различной степени выраженности. Снижение центрального контура надсегментарного контроля, вплоть до ареактивности при ГРТГО, обуславливает избыточный хронотропный ответ при ГРТГО и ГДТГО на дозированную ФН. Снижение вагусной реактивности ассоциировано с избыточным хронотропным и прессорным сосудистыми ответами при ГРТГО, инотропным резервом — при ГТТГО, хронотропно-инотропным взаимодействием — при ГДТГО.

Наиболее неблагоприятные характеристики вегетативного обеспечения сердечной деятельности выявлены при ГДТГО в виде исходного напряжения регуляторных систем на фоне снижения общей варибельности ритма сердца с уменьшением контура автономной регуляции в совокупности с парасимпатической недостаточностью и низким адаптационным потенциалом. Вегетативное обеспечение КВТ свидетельствуют о срыве адаптации с развитием гипореактивности центрального регуляторного контура и парасимпатической ареактивности с парадоксальным ростом SDNN, ассоциированными с рядом ге-

модинамических показателей при выполнении ВЭМ у мужчин с синдромом АГ.

Высокий удельный вес пациентов с АГ при ГТТГО (70%) и особенно ГДТГО (87%) по данным ВЭМ среди мужчин молодого возраста, обследуемых по причине повышения АД, позволяет рекомендовать выделение типов гемодинамического ответа в качестве быстрого и недорогого скринингового метода.

**Конфликт интересов** не заявлен.

## References (Литература)

1. Klimov AV, Denisov EN, Ivanova OV. Arterial hypertension and its prevalence in population. *Young Scientist* 2018; 50 (236): 86–90. Russian (Климов А.В., Денисов Е.Н., Иванова О.В. Артериальная гипертензия и ее распространенность среди населения. *Молодой ученый* 2018; 50 (236): 86–90).
2. Vatutin NT, Sclianaja EV. Prevalence of arterial hypertension and risk factors in young. *Internal Medicine Archive* 2017; 7 (1): 30–4. Russian (Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. *Архив внутренней медицины* 2017; 7 (1): 30–4).
3. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Republic of Belarus. STEPS 2016 (2017): WHO. URL: <http://www.euro.who.int/ru/countries/belarus/publications/prevalence-of-noncommunicable-disease-risk-factors-in-republic-of-belarus-steps-2016-2017> (17 September 2018). Russian (Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь. STEPS 2016 (2017): ВОЗ. URL: <http://www.euro.who.int/ru/countries/belarus/publications/prevalence-of-noncommunicable-disease-risk-factors-in-republic-of-belarus-steps-2016-2017> (дата обращения: 17.09.2018).
4. Kalenchits TI, Rysevets EV, Antonovich ZhV. Functional stress tests. Minsk: BSMU, 2018; 36 p. Russian (Каленчиц Т.И., Рысевец Е.В., Антонович Ж.В. Функциональные нагрузочные пробы. Минск: БГМУ, 2018; 36 с.).
5. Mikhailov VM. Exercise testing under ECG control: bicycle ergometry, treadmill test, step test, walking. Ivanovo: Talka, 2008; 545 p. Russian (Михайлов В.М. Нагрузочное тестирование под контролем ЭКГ: велоэргометрия, тредмилл-тест, степ-тест, ходьба. Иваново: Талка, 2008; 545 с.).
6. Mitchell JH. Abnormal cardiovascular response to exercise in hypertension: contribution of neural factors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2017; 312 (6): R851–R863. DOI:10.1152/ajpregu.00042.2017.
7. Zayats AN. Types of hemodynamic response to physical load in men aged 18–29 years with hypertensive syndrome. In: Actual problems of medicine: materials of the annual final scientific and practical conference. Grodno, 2020: 267–70. Russian (Заяц А.Н. Типы гемодинамического ответа на физическую нагрузку у мужчин в возрасте 18–29 лет с гипертензивным синдромом. *Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции*. Гродно, 2020: 267–70).
8. Clinical Protocol for the diagnosis and treatment of diseases characterized by high blood pressure. Appendix No. 1 to the Decree of the Ministry of health of the Republic of Belarus No. 117 of December 30, 2014. Ministry of Health of the Republic of Belarus. URL: [http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_956336\\_59kp\\_kardio.pdf](http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf) (17 June 2020). Russian (Клинический протокол диагностики и лечения заболеваний, характеризующихся повышенным кровяным давлением. Приложение № 1 к Постановлению Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30 декабря 2014 г. № 117. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. URL: [http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077\\_956336\\_59kp\\_kardio.pdf](http://www.minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/001077_956336_59kp_kardio.pdf) (дата обращения: 17.06.2020).
9. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996; 93 (5):1043–1065
10. Baevsky R. M., Ivanov G. G., Chireikin L. V., et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems. *Methodical recommendations*. *Vest Arrhythmol* 2001; (24): 65–83. Russian (Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ варибельности сердечного ритма



при использовании различных электрокардиографических систем. Методические рекомендации. Вест. аритмол. 2001; (24): 65–83).

11. Grassi G, Ram VS. Evidence for a critical role of the sympathetic nervous system in hypertension. J Am Soc Hypertens. 2016; 10 (5):457–466. DOI:10.1016/j.jash. 2016.02.015.

12. Tanindi A, Ugurlu M, Tore HF. Blood pressure morning surge, exercise blood pressure response and autonomic nervous system. Scand Cardiovasc J 2015; 49 (4): 220–7. DOI:10.3109/14017431.2015.1045934.

13. Gaudreault V, Després J, Rhéaume C, et al. Exercise-induced exaggerated blood pressure response in men with the metabolic syndrome: the role of the autonomic nervous system. Blood Pressure Monitoring 2013; 18 (5): 252–8. DOI: 10.1097/MBP.0b013e3283646f59.

14. Frolov AV. Periodics of vegetative maintenance of heart activity. In: Diagnostics and treatment of disorders of the cardiovascular system regulation: Materials of the 14 scientific and practical conference. Moscow, 2012: 69–75. Russian (Фролов А.В. Периодика вегетативного обеспечения сердечной деятельности. Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы: материалы 14-й науч.-практ. конференции. М., 2012: 69–75).

15. Snezhitsky VA. Heart rate variability: application in cardiology: monograph. Grodno: GrSMU, 2010; 212 p. Russian

(Снежицкий В.А. Вариабельность ритма сердца: применение в кардиологии: монография. Гродно: ГрГМУ, 2010; 212 с.).

16. Fleishman AN. Heart rate variability and slow fluctuations in hemodynamics: nonlinear phenomena in clinical practice. Novosibirsk: SB RAS, 2009; 194 p. Russian (Флейшман А.Н. Вариабельность ритма сердца и медленные колебания гемодинамики: нелинейные феномены в клинической практике. Новосибирск: СО РАН, 2009; 194 с.).

17. Lam E, Greenhough E, Nazari P, et al. Muscle metaboreflex activation increases ventilation and heart rate during dynamic exercise in humans. Exp Physiol 2019; 104 (10): 1472–81. DOI:10.1113/EP087726.

18. Ross WM, Gregory SS, Marcos AS, et al. School burnout and heart rate variability: risk of cardiovascular disease and hypertension in young adult females. Stress 2018; 2 (3): 211–6. DOI: 10.1080/10253890.2018.1433161.

19. Almeida LB, Pezanha T, Mira PAC, et al. Cardiac Autonomic Dysfunction in Offspring of Hypertensive Parents During Exercise. Int J Sports Med 2017; 38 (14): 1105–10. DOI:10.1055/s-0043–119883.

20. Chen JY, Lee YL, Tsai WC, et al. Cardiac autonomic functions derived from short-term heart rate variability recordings associated with heart rate recovery after treadmill exercise test in young individuals. Heart Vessels 2011; 26 (3): 282–8. DOI:10.1007/s00380-010-0048-6.

УДК 616.12–008.46

Обзор

### КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ И КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР)

**Т.Ю. Калюта** — филиал ЧУОО ВО «Медицинский Университет «Реавиз»» в городе Саратов (Саратовский медицинский университет «Реавиз»), доцент кафедры внутренних болезней, начальник научно-исследовательского отдела; кандидат медицинских наук; **А.Р. Киселев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий отделом продвижения новых кардиологических информационных технологий, доцент, доктор медицинских наук; **А.Х. Базарбаева** — филиал ЧУОО ВО «Медицинский Университет «Реавиз»» в городе Саратов (Саратовский медицинский университет «Реавиз»), студентка.

### MEDICATION CARDIOTOXICITY: POTENTIAL OF PREVENTION AND CORRECTION (REVIEW)

**T. Yu. Kalyuta** — Medical University “Reaviz” in Saratov, Saratov Associate Professor of Department of Internal Medicine, Head of Scientific Research Department, PhD; **A. R. Kiselev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of New Cardiological Informational Technologies, Associate Professor, DSc; **A. Kh. Bazarbaeva** — “Medical University “Reaviz” in Saratov (Medical University “Reaviz”), Student.

Дата поступления — 05.06.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Калюта Т.Ю., Киселев А.Р., Базарбаева А.Х. Кардиотоксичность лекарственных препаратов: возможности профилактики и коррекции (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 736–743.**

Кардиотоксичность различных лекарственных средств становится все более актуальной проблемой в последнее время ввиду увеличения количества пациентов, подвергающихся воздействию лекарственных препаратов с высокой частотой кардиотоксических побочных эффектов. Наиболее часто поражение сердца связано с химиотерапией у онкологических пациентов и с применением ингибиторов иммунных контрольных точек у пациентов в ревматологии и онкологии. В статье рассматриваются данные различных клинических исследований о механизмах кардиотоксического воздействия лекарств у таких пациентов, прогнозе их течения, возможностях профилактики поражения сердца и коррекции при уже развившихся поражениях. Поиск информации для включения в данный обзор осуществлялся в общедоступных базах данных (Государственный реестр лекарственных средств РФ, Регистр лекарственных средств России® (РЛС®), VigiBase, ClinicalTrials.gov) и баз данных научных медицинских публикаций (eLibrary.ru, PubMed®). Поиск производился по ключевым словам «химиотерапия» («chemotherapy») и «кардиотоксичность» («cardiotoxicity»). Проанализировано 24 научных публикации за последние пять лет, 5 баз данных и 21 публикация за период 2000–2015 гг., посвященные кардиотоксическому действию лекарственных препаратов. Рассмотрелись публикации, которые касались исследований кардиотоксичности у людей, исследования на животных не анализировались.

**Ключевые слова:** кардиотоксичность, сердечная недостаточность, химиотерапия.

**Kalyuta TYu, Kiselev AR, Bazarbaeva AKh. Medication cardiotoxicity: potential of prevention and correction (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 736–743.**

The cardiotoxicity of various drugs has become an increasingly actual problem in recent years due to the growth of number of patients exposed to drugs with a high frequency of cardiotoxic side effects. Most often, heart damage is associated with chemotherapy in cancer patients and with the use of immune checkpoint inhibitors (ICI) in patients with rheumatologic diseases and oncology. This review comprises recent data from various clinical studies on the mechanisms of cardiotoxic effects of drugs in such patients, the prognosis of their course, the possibilities of prevention of



heart damage and correction for already developed cardiac damage. Information obtained from publicly available databases (State register of medicines of the Russian Federation, Register of medicines of Russia, VigiBase, ClinicalTrials.gov) and databases of scientific medical publications (eLibrary.ru, PubMed®) was analyzed. The search was performed using the keywords “chemotherapy” and “cardiotoxicity”. We analyzed 24 scientific publications over the past 5 years, 5 databases and 21 publications issued in the period since 2000 to 2015 year, devoted to the cardiotoxic effect of drugs. Publications related to cardiotoxicity studies in humans were analyzed, but animal studies were not analyzed.

**Keywords:** cardiotoxicity, heart failure, chemotherapy.

Медикаментозная кардиотоксичность представляет серьезную опасность для здоровья человека [1, 2]. Проблема кардиотоксичности прежде всего связана с современным противоопухолевым химиотерапевтическим лечением, которое приводит к увеличению общей и безрецидивной выживаемости при лечении все большего числа злокачественных новообразований [1, 2]. Длительное наблюдение за больными, перенесшими онкологическое заболевание в детском возрасте, демонстрирует восьмикратное повышение риска сердечно-сосудистой смертности по сравнению с сопоставимыми по возрасту лицами без онкопатологии в анамнезе [3]. Таким образом, по мере того как выживаемость пациентов с раком улучшается, на первый план у таких пациентов выходят поздние сердечно-сосудистые побочные эффекты терапии, главным образом среди категории пациентов с детской онкологией, лейкемией, лимфомой и раком молочной железы (РМЖ) [1]. В различных исследованиях показано, что пациенты, пережившие рак, по сравнению со своими здоровыми сверстниками подвержены повышенному риску сердечно-сосудистой смерти, которая может быть обусловлена инфарктом миокарда с ишемической болезнью сердца, кардиомиопатией с застойной сердечной недостаточностью и цереброваскулярными событиями [1, 2, 4].

Согласно современным представлениям, пациенты, получающие химиотерапию рака, могут рассматриваться как пациенты с сердечной недостаточностью, пациенты с повышенным риском развития сердечной недостаточности, даже при условиях отсутствия данных о структурных поражениях сердца [5, 6]. Общая доза полученного пациентом противоопухолевого средства, скорость введения препарата, степень облучения средостения при сопутствующей радиотерапии, возраст, принадлежность к женскому полу, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний и повышенное артериальное давление являются факторами риска развития проявлений кардиотоксичности [7, 8]. Это подтверждается и данными о том, что у пациентов с ранней стадией РМЖ сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности [2, 3].

Применяемые в современной онкологии противоопухолевые агенты вызывают широкий спектр токсических эффектов, включая сердечную дисфункцию, приводящую к сердечной недостаточности, аритмии, ишемии миокарда, повышению артериального давления, тромбозам, мио- и перикардиту [2, 9]. Наиболее известны своей кардиотоксичностью антрациклины, хотя это связано не только с их класс-эффектом, но и с распространенностью их применения [10]. Кроме того, алкилирующие препараты, включая цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, кармустин, хлорметин, бусульфид и митомицин, также отличаются высоким уровнем кардиотоксичности

[10]. Кардиомиопатия, связанная с лечением рака, часто также ассоциируется с трастузумабом [11].

Важно также учитывать то, что целый ряд лекарств, вышедших на рынок в 90-х гг. прошлого века, не относящихся к средствам исключительно лечения опухолей, тоже дают кардиотоксические эффекты (часто — ингибиторы иммунных конечных точек (ИКТ), фторхинолоны, нейролептики, реже — некоторые другие) [12]. ИКТ часто применяются у лиц с онкологией и у больных с системными заболеваниями соединительной ткани, внося весомый вклад в развитие поражений сердца. Иногда кардиотоксичность приводит к поражению сердца у относительно здоровых лиц, у которых применение лекарственных препаратов носит курсовой характер (например, при применении антибиотиков по поводу острых заболеваний, нейролептиков — в качестве средств премедикации).

Теоретически любой лекарственный препарат может вызывать то или иное поражение сердца, и такие нежелательные явления, если они фиксируются впервые, относят к категории «нежелательные реакции». В инструкции на лекарственные средства возможные нежелательные явления распределяются по частоте на основании данных литературы и спонтанных сообщений [13]. Частота их указывается как очень частая (> или = 1/10 случаев применения), часто (от > или = 1/100 до <1/10), нечасто (от 1/1000 до <1/100), редко (>или = 1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000) либо неизвестно (не может быть оценена на основании существующих данных) [13]. В данной статье обсуждается кардиотоксичность тех лекарств, для которых характерно очень частое и частое развитие кардиотоксичности. По данным обзорного анализа, представленного в Меморандуме Европейского общества кардиологов по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности [4], антрациклины вызывают кардиотоксические явления в 0,9–18% случаев (а доксорубин — дозозависимо — до 48%); алкилирующие средства — от 0,5 до 17% (а антрациклин — от дозозависимо, 7 до 28%); антиметаболиты (клофарабин) — в среднем в 27% случаев. Для разных моноклональных антител характерно развитие кардиотоксичности в 0,7–20,1% случаев (до 1,2% максимум для пертузумаба и до 20,1% для трастузумаба) [4]. Ингибиторы тирозинкиназы имеют разные уровни кардиотоксичности: от 0,2–1,5% для лапатиниба, до 2,7–19% для сунитиниба [4]. Ингибиторы протеаз дают кардиотоксические эффекты в 2–25% случаев (бортезомиб, карфилзомиб) [4]. Кардиотоксичность таких препаратов, как эверолимус, темсиролимус, колеблется на цифрах ниже 1% [4]. Основной фокус внимания по частоте развития кардиотоксичности и частоте применения в современной медицине делят между собой доксорубин, циклофосфамид, ингибиторы ИКТ (ипилилумаб, пембролизумаб, дурвалумаб и др.).

**Механизмы кардиотоксичности различных лекарственных средств.** Наиболее изучены кардиотоксические эффекты противоопухолевых лекар-

Ответственный автор — Калюта Татьяна Юрьевна  
Тел.: +7 (905) 3867123  
E-mail: tatianakaluta@yandex.ru

ственных средств из группы антрациклинов. В настоящее время описаны шесть основных механизмов опосредованного цитостатиками повреждения сердца, среди которых перечисляются окислительный и нитратный стрессы, образование белковых продуктов, которые приводят к воспалению кардиомиоцитов, нарушению кальциевого гомеостаза, программируемой гибели клеток, набуханию кардиомиоцитов, ядерному расщеплению, вакуолизации и изменению сигнальных путей [2, 14–15]. В практическом отношении выявление данных механизмов важно, поскольку, например, это привело к выявлению и использованию раннего диагностического маркера кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией [14]. Предлагается использовать в качестве маркера развития поврежденных кардиомиоцитов белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа, повышенная продукция которых вызвана одним из механизмов повреждения [14].

Использование моноклональных антител против негативных регуляторных иммунных конечных точек ИКТ является крупным достижением в лечении злокачественных новообразований [16]. Однако, поскольку те же иммунные пути контролируют активацию аутореактивных Т-клеток, то угнетение этих ИКТ ассоциируется с развитием аутоиммунной патологии, — так называемыми «иммуноопосредованными нежелательными реакциями», к которым, в том числе, относятся и миокардиты [16].

Выделяют два типа повреждающего действия лекарственных на миокард [17]. Первый тип (тип I) характеризуется развитием необратимой дисфункцией миокарда за счет гибели кардиомиоцитов (свойственна антрациклинам). По данным И. В. Колядиной и соавт. [18], у 31% пациентов при первично операбельном РМЖ в последнюю декаду используются антрациклины. Для второго типа (тип II) характерна обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Такой тип повреждений вызывает трастузумаб, а он применяется в среднем у 51% пациенток при HER-позитивном РМЖ [18].

**Прогноз развития и течения кардиомиопатии, ассоциированной с приемом антрациклинов.** По данным анализа, проводившегося в 2012 г., кардиотоксичность как результат применения антрациклинов развивается у половины пациентов на такой химиотерапии [19]. Ряд авторов считают, что кардиомиопатия, вызванная приемом антрациклинов, имеет худший прогноз, чем вызванная другими причинами, и выживаемость у таких пациентов в течение двух лет составляет менее 50% [4, 20].

В ретроспективном обзоре трех исследований было установлено, что частота связанной с доксорубицином хронической сердечной недостаточности составляет 5% при кумулятивной дозе 400 мг/м<sup>2</sup>, 16% при дозе 500 мг/м<sup>2</sup> и 26% при дозе 550 мг/м<sup>2</sup> [21]. При этом субклинические проявления кардиотоксичности развиваются примерно у 30% пациентов, даже в дозах 180–240 мг/м<sup>2</sup>, примерно через 13 лет после лечения [22]. Сообщается, что такие гистопатологические изменения в кардиомиоцитах, как потеря миофибрилл и вакуолизация, могут наблюдаться в биоптатах миокарда у пациентов, получавших всего лишь 240 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина [22].

В течение последних 10 лет отмечены значимые изменения в неоадьювантном подходе при первично операбельном РМЖ, что привело к увеличению числа курсов химиотерапии: у большинства больных, полу-

чивших предоперационное лечение в 2014–2016 гг., использовано более четырех циклов химиотерапии (медиана — 6) [10]. С одной стороны, применение только антрациклиновых режимов уменьшилось с 88,2 до 31,3% в пользу назначения комбинаций антрациклинов и таксанов (с 8,8 до 40,3%) и комбинаций с препаратами платины (с 3 до 25,4%) [10]. С другой стороны, трастузумаб (противоопухолевое средство из группы моноклональных антител, ИКТ) стал обязательным компонентом неоадьювантной химиотерапии при HER2+ видах РМЖ у 81% женщин [23, 24]. При этом трастузумаб обладает собственным потенциалом кардиотоксичности [23, 24]. Так, по данным инструкции к его применению, введение трастузумаба может вызывать сердечную недостаточность, кардиомиопатию, нарушение ритма сердца, снижение фракции выброса, и при сочетании его с антрациклинами и циклофосфамидом риск этот увеличивается [25]. Данные клинического исследования с участием 850 пациентов, которые проводили лечение антрациклинами и трастузумабом, это подтверждают: при дальнейшем наблюдении в течение трех лет сердечная недостаточность развилась у 12,5% пациентов с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до начала терапии 50–54%, у 3,8% — с ФВ ЛЖ 55–64% и у 0,9% — с ФВ ЛЖ более 65% [4].

**Прогноз развития и течения кардиомиопатии, ассоциированной с приемом циклофосфамида.** В целом кардиотоксичность, индуцируемая циклофосфамидом, поражает от 7 до 28% пациентов, принимающих этот препарат [15]. Фатальная кардиомиопатия отмечается у 2–17% пациентов, принимающих циклофосфамид [15]. Частота зависит от режима лечения и особенностей конкретной популяции пациентов, а его достаточно широко применяют в онкологии, в детской и взрослой популяциях [15, 16]. Индуцированное циклофосфамидом повреждение сердца зависит от дозы, и общая доза индивидуального курса является лучшим показателем токсичности, причем пациенты, получающие более 150 мг/кг или 1,55 г/м<sup>2</sup>/сут, подвергаются самому высокому риску кардиотоксичности [26]. Таковая при терапии циклофосфамидом является дозоограничивающим фактором [27], и иногда она оказывается необратимой [22].

**Прогноз развития и течения кардиомиопатии, ассоциированной с приемом средств из группы ингибиторов иммунных конечных точек.** Терапия ИКТ значительно улучшила лечение различных запущенных форм рака и позволила достичь успехов в лечении ряда ревматологических заболеваний, но все более широкое использование ИКТ-терапии подвергает пациентов риску сердечно-сосудистых побочных эффектов, связанных с ИКТ [28]. Поскольку иммунные контрольные точки очень важны для поддержания гомеостаза миокарда, ингибирование иммунных контрольных путей связано с различными формами кардиотоксичности в доклинических моделях и у пациентов [28]. Хотя кардиотоксичность, связанная с ИКТ, встречается не часто, она имеет большое значение из-за высоких показателей смертности [28].

С 2016 г. широкое применение терапии ИКТ привело к увеличению числа сообщений о миокардите, связанном с ИКТ, в нескольких отчетах о случаях и сериях случаев [28]. Частота клинически манифестного миокардита, связанного с ИКТ, была определена как 0,09% (0,27% для комбинированной терапии ИКТ) в 2016 г. по сведениям, полученным из некото-

рых баз данных безопасности [2]. При этом сообщается об уровне летальности в 27–46% при миокардите, обусловленном применением ИКТ [28, 29]. Связанный с ИКТ миокардит обычно развивается в ранней фазе (17–34-й дни после начала терапии ИКТ) и может свидетельствовать о фульминантном течении заболевания с выраженным угнетением функции ЛЖ, нестабильностью гемодинамики и необходимостью интенсивной терапии [30, 31].

Миокардит чаще встречается у пациентов, получающих комбинированную терапию ИКТ (например, ипилимумаб и ниволумаб), чем монотерапию, и летальность также выше при комбинированной терапии [28]. В последнее время было зарегистрировано несколько случаев латентного, «тлеющего» миокардита без каких-либо минимальных симптомов, что указывает на высокие вариации клинической картины миокардита, связанного с ИКТ [31]. Можно предположить, что частота миокардита, связанного с ИКТ, недооценивается, поскольку многие случаи могут быть пропущены из-за неспецифичности симптомов, низкой клинической осведомленности врачей-кардиологов и даже онкологов, и отсутствия стандартизированных определений кардиотоксичности [28].

В связи с терапией ИКТ были зарегистрированы несколько случаев перикардита [28].

По данным базы нежелательных реакций VigiBase, перикардит был вторым наиболее часто регистрируемым событием после миокардита, обнаруживаемым с частотой 13,6% от всех случаев побочных реакций на лекарственные препараты группы ИКТ [28]. По другим данным, эти цифры ниже — так, в ретроспективном исследовании пациентов с любой кардиотоксичностью, связанной с ИКТ, перикардальный выпот был обнаружен у 7% пациентов [28]. Перикардит может возникать изолированно или вместе с миокардитом, связанным с ИКТ [28]. Ретроспективные данные свидетельствуют о смертности в 21% случаев при развитии сочетанного поражения миокарда и перикарда [28].

Таким образом, кардиотоксические реакции при применении лекарственных средств из различных групп для терапии как онкологических процессов, так и системных заболеваний соединительной ткани, встречаются достаточно часто, и вносят свой собственный вклад в прогноз пациентов с этими нозологиями.

**Диагностические критерии кардиотоксичности.** Согласно практическим рекомендациям по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами, Российского общества клинической онкологии 2016 г. и клиническим рекомендациям Европейского общества медицинской онкологии 2012 г. (ESMO), всем пациентам, получающим противоопухолевое лечение, необходимо выполнять процедуры, контролирующие функцию сердечно-сосудистой системы [5, 32, 33]. Рекомендуется выполнение электрокардиографии, холтеровского мониторирования электрокардиографии, эхокардиографии, магнитно-резонансной томографии сердца. Американским обществом по эхокардиографии принято решение считать последствием кардиотоксического действия на сердце снижение фракции выброса (ФВ) более 20% от исходного уровня или любое снижение ФВ до значения менее 50%, а также снижение ФВ ЛЖ более чем на 5% или до уровня менее 55% с признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) или бессимптом-

ное снижение более чем на 10% и до уровня менее 55% [5].

В настоящее время приняты следующие диагностические методики подтверждения клинических подозрений в кардиотоксичности: эхокардиография, радионуклидная диагностика, магнитно-резонансная томография, определение сердечных биомаркеров [4]. Доступные диагностические критерии «риска развития кардиотоксичности» при эхокардиографии — снижение ФВ ЛЖ >10% от нижней границы нормы или глобальная продольная деформация с относительным процентным уменьшением показателя >15% от исходного [4]. Радионуклидная диагностика указывает на кардиотоксичность при снижении ФВ ЛЖ >10%, если она была исходно <50%. Магнитно-резонансная томография сердца обычно применяется, если другие методики не информативны или для того чтобы подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ на границе нормы [4]. Применение рутинного определения сердечных биомаркеров — натрийуретического пептида и N-концевого пропептида натрийуретического гормона (В-типа) для рутинной диагностики у пациентов группы высокого риска нуждается в дальнейшем изучении [4]. Подъем уровня этих маркеров у пациентов, получающих антрациклины, определяет группу лиц, для которых может быть благоприятно назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [4].

**Возможности предотвращения кардиотоксичности.** Поскольку, как уже упомянуто, кардиотоксическое действие некоторых лекарств может носить необратимый характер, одной из наиболее актуальных задач при планировании и проведении химиотерапии рака и при применении в ревматологии и онкологии препаратов из группы ИКТ, становится предотвращение кардиотоксичности [12]. На настоящий момент эффективной стратегией профилактики антрациклин-ассоциированной кардиомиопатии считается ограничение кумулятивной дозы антрациклинов и применение дексразоксана [34]. Приоритет дексразоксана перед другими препаратами, направленными на профилактику кардиотоксичности, основан на наличии обширной доказательной базы по его применению, что обсуждается ниже. Однако в последние годы появилось много данных о возможной эффективности препаратов других групп в терапии кардиотоксичности (из групп иАПФ, β-блокаторы, антагонисты рецепторов к альдостерону, метаболического механизма действия), которые традиционно применяются для лечения сердечной недостаточности.

**Предотвращение антрациклин-ассоциированной кардиотоксичности.** Поскольку современные стратегии терапии сердечно-сосудистых заболеваний включают иАПФ, блокаторы рецептора ангиотензина-II, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы, ингибиторы альдостерона, аспирины, статины и варфарин, а также диуретики, дигоксин и нитраты, эти же превентивные стратегии рассматривались как превентивные и при ишемии, сердечной недостаточности, аритмии, гипертонии и артериальной тромбоэмболии, связанной с кардиотоксичностью.

По мнению ряда авторов, следующие препараты, дающие кардиопротективный эффект, могут использоваться для предотвращения и коррекции последствий кардиотоксического действия антрациклинов: органический амифостин тиосульфат, L-карнитин, N-ацетилцистеин, витамин E, тиотриазолин, флаво-



ноид рутозид и холестерин-снижающий агент пробукол,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы кальциевых каналов и их комбинации с активаторами АТФ-чувствительных калиевых каналов [19]. Эффективность различных статинов (ловастатина и флувастатина) в предотвращении антрациклиновой кардиотоксичности до сих пор не доказана из-за противоречивых данных [19]. Статины показали кардиопротекторный эффект в исследованиях *in vitro*, выполненных на пролиферирующей клеточной линии H9c2, но не на кардиомиоцитах [35, 36]. В небольших клинических исследованиях сообщалось о защитных эффектах статинов у пациентов, получавших антрациклины [6, 37]. Между тем ловастатин не модифицировал дисфункцию ЛЖ, вызванную доксорубицином [21]. Несколько экспериментальных моделей сердечной дисфункции показали кардиопротекторный эффект ранолозина [38, 39]. Хотя исследование INTERACT показало, что ранолозин является перспективным агентом для профилактики кардиотоксичности, вызванной доксорубицином, но результаты его говорят о том, что необходимы дополнительные исследования для подтверждения такого доказательства [40]. Силденафил, по-видимому, проявляет свойства протектора от вызванной доксорубицином сердечной дисфункции [41]. Тадалафил снижает проявления вызванной антрациклинами дисфункции ЛЖ [42]. Существует предварительное доказательство того, что генная терапия препаратом VEGF-B может ингибировать вызванное доксорубицином поражение сердца [43].

Меморандум ESC 2016 г. [4] подчеркивает, что превентивное применение иАПФ/АРАII и  $\beta$ -блокаторов для предотвращения снижения фракции выброса ЛЖ на фоне лечения антрациклинами у пациентов без признаков предсуществующей ХСН, не может быть рекомендовано, т.к. не имеет достаточных доказательств эффективности и безопасности. Наоборот, у тех пациентов, у которых имеется предсуществующая ХСН либо ХСН, развившаяся в результате кардиотоксичности, рекомендуется применение иАПФ,  $\beta$ -блокаторов либо дексразоксана.

Единичные сообщения говорят об эффективности валсартана в предотвращении острой кардиотоксичности, вызванной циклофосфамидом, доксорубицином, винкристином и преднизолоном [44]. Сообщается также о благоприятном эффекте лечения  $\beta$ -блокаторами карведилолом и небивололом при поражении сердца, связанном с противоопухолевыми препаратами [45]. На основании данных некоторых клинических исследований, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина и  $\beta$ -блокаторы показали превентивный эффект, позволивший включить их в рекомендации Канадского сердечно-сосудистого общества по профилактике дисфункции миокарда у онкологических пациентов [46]; иАПФ и  $\beta$ -блокаторы включены также в рекомендации по профилактике кардиотоксического действия антрациклинов, выпущенные в 2012 г. рабочей группой специалистов по онкологическим заболеваниям (ESMO — European Society For Medical Oncology) [47]. В этом руководстве рассматривается также действие дексразоксана как предупреждающее снижение сократительной функции ЛЖ, вызываемое доксорубицином [47]. Стоит отметить, что именно дексразоксан показывает наиболее убедительный кардиопротективный эффект в профилактике острых и хронических проявлений доксициклин-индуцированной кардиомиопатии, по мнению многих исследователей [5]. Как было указано, при антрациклиновом поврежде-

нии миокарда наблюдается образование жирных кислот, повышенная продукция которых вызвана одним из механизмов повреждения [14]. Обнаружение этого белка объясняет один из механизмов кардиопротективного действия препарата дексразоксана (диоксипиперазилпропана гидрохлорид) [16]. При применении в качестве кардиопротектора этого препарата снижение содержания свободных радикалов кислорода в клетках миокарда (за счет хелирования железа) позволяет предупредить развитие кардиотоксичности без снижения противоопухолевого эффекта химиотерапии [17]. Дексразоксан является аналогом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислоты), образует после гидролиза в кардиомиоцитах хелатные соединения с железом и медью, снижает образование комплексов доксорубицин-железо и свободных радикалов кислорода, тем самым препятствуя кардиотоксичности доксорубицина при его применении. Отечественные авторы также имеют опыт успешного применения меглюмина натрия сукцината в терапии кардиотоксичности [18].

В Кокрановском метаанализе у взрослых, больных раком, получавших антрациклины и дексразоксан, упоминается, что дексразоксан значительно снижал риск развития сердечной недостаточности без существенных отличий между группой дексразоксана и контрольной группой по показателям эффективности химиотерапевтического лечения онкологии, выживаемости или возникновении вторичных злокачественных новообразований [29].

Селективность защитного действия дексразоксана от кардиотоксичности, вызванной антрациклинами, без снижения его противоопухолевой активности, объясняется различием в механизмах внутриклеточного метаболизма и/или усвоения дексразоксана опухолевыми клетками и нормальными клетками миокарда [5]. Тщательный метаанализ всех доступных рандомизированных клинических исследований не выявил никаких доказательств того, что дексразоксан снижает противораковый эффект доксорубицина [5]. Кардиотоксичность, связанная с применением доксорубицина, имеет определенные механизмы, на которые целенаправленно действует дексразоксан, что делает эту пару аналогичной понятию «ключ-замок», а аналогичных дексразоксану препаратов не создано. Дексразоксан изучен в 22 клинических исследованиях, зарегистрированных в базе ClinicalTrials.gov [33]. Однако прямого сравнения кардиопротективного действия дексразоксана и препаратов других групп, также показавших аналогичный потенциал, пока не проводилось [4]. В настоящее время одобренными и включенными в регистрационное удостоверение показаниями для применения дексразоксана в Российской Федерации являются два: 1 — «у пациентов, получивших более 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубицина, при метастатическом РМЖ и которым может быть полезно продолжение лечения доксорубицином», 2 — «при экстравазации доксорубицина». Применение дексразоксана у детей, согласно инструкции, «окончательно не изучено» [16]. Тем не менее данные 2012 г. говорят о протективном эффекте [25]. Это особенно важно, т.к. антрациклины входят примерно в 60% протоколов лечения в детской онкологии [11]. Дексразоксан рассматривается как превентивное средство для применения с целью коррекции кардиотоксичности при лечении онкологических процессов у детей [4, 20, 48]. Вместе с тем данных о соотношении риска и пользы его у детей, по мнению группы ученых, выпустивших ме-



морандум ESC 2016 г., недостаточно для включения дексразоксана в рекомендации для педиатрической популяции, что отражено в инструкции к его применению — он разрешен для использования «у взрослых» [4].

**Лечение кардиотоксичности, связанной с ингибиторами иммунных конечных точек.** При развитии перикардита и миокардита, связанных с лечением ингибиторами ИКТ, рекомендуется прежде всего прекращение терапии [31]. Так, в инструкции наиболее часто применяемого препарата из ИКТ, Трастузумаба, указано: «при стойком бессимптомном или клинически манифестирующем снижении сердечного выброса следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения» [49]. Однако кардиотоксические эффекты можно ожидать даже после прекращения терапии ингибиторами ИКТ, поскольку аутореактивные Т-клетки, распознающие сердечные антигены, могут сохраняться и после окончания терапии ИКТ [31].

При перикардите, ассоциированном с применением ингибиторов ИКТ, назначается иммуносупрессивная терапия преднизолоном в дозе 500–1000 мг ежедневно перорально с медленным снижением дозы. Считается, что колхицин и нестероидные противовоспалительные препараты могут быть полезны в качестве дополнительного лечения [31]. В случае стероидно-рефрактерного перикардита терапией второй линии могут служить микофенолата мофетил, инфликсимаб или антитимоцитарный глобулин, но эти данные не подтверждены в систематических обзорах и метаанализах [31].

Согласно рекомендациям Российского общества онкологов, «медикаментозная поддержка» при развитии кардиотоксичности на фоне терапии трастузумабом в адъювантном режиме включает иАПФ и β-блокаторы [32, 33]. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности 2016 г. также содержит рекомендации по применению иАПФ и β-блокаторов для профилактики кардиотоксичности, ассоциированной с применением трастузумаба [4].

Вместе с тем широкомасштабных исследований по данному вопросу пока не проводилось, и надежных данных об эффективности той или иной терапии при ИКТ-ассоциированной кардиотоксичности нет, а все рекомендации основаны на результатах наблюдений в небольших сериях случаев и единичных сообщениях.

**Ресинхронизирующая терапия в лечении последствий кардиотоксичности и нарушение работы кардиоимплантируемых устройств при проведении лучевой терапии у онкопациентов.** Наряду с медикаментозной терапией сердечной недостаточности, ассоциированной с развитием кардиотоксичности химиотерапии и лучевой терапии, появились сообщения об эффективности имплантация сердечных ресинхронизирующих устройств пациентам с онкопатологией [50]. Клинический случай, представленный А.Г. Филатовым и соавт., свидетельствует о перспективе применения сердечной ресинхронизирующей терапии у пациента высокого риска с сочетанной этиологией сердечной недостаточности (ишемической болезни сердца и химиолучевым поражением миокарда) [50]. Так, через 6 месяцев после проведения операции по ресинхронизации фракция выброса ЛЖ увеличилась у пациента с 20 до 39% [50]. Угрозу работе устройства могут создавать вторые сеансы лучевой терапии [50].

**Заключение.** Данные, накопленные по кардиотоксичности различных лекарственных средств за последние 30 лет, говорят об актуальности этой проблемы как для онкологов и кардиологов, так и для ревматологов и врачей общей практики.

Как указывалось, частота развития кардиотоксических эффектов лекарственных средств из категорий антрациклинов, ИКТ и некоторых других, применяемых в онкологии и ревматологии, достигает 40%. При этом как обратимые, так и необратимые поражения сердца приводят к увеличению смертности у этих пациентов.

Ведение пациентов из группы риска требует кооперации врачей разных специальностей. Попытки применения различных средств для профилактики кардиотоксичности и ее коррекции накопили достаточно много информации об эффективности различных лекарственных средств. Применение ресинхронизирующей терапии путем имплантации кардиальных устройств для лечения сердечной недостаточности у пациентов с поражением миокарда химиорадиотерапией может приносить пользу отдельным пациентам, но пока эта проблема широко изучается с другой стороны: с точки зрения нарушения работы кардиальных устройств при лучевом воздействии на сердце.

Низкий уровень доказательности научных данных о положительном влиянии разных классов препаратов, имеющихся в арсенале кардиологов, для профилактики ХСН, ассоциированной с кардиотоксичностью химиотерапии, заставляет ожидать результатов более масштабных исследований. Терапия дексразоксаном показала свою эффективность на протяжении последних 30 лет и остается актуальной, вместе с тем она исследована в основном для случаев применения доксорубина, т.к. механизм действия дексразоксана соответствует изученным повреждениям доксорубина, и такую терапию можно назвать «таргетной» [47]. Крупных исследований и метаанализов по действию лекарств из арсенала обычных кардиологических препаратов на профилактику и лечение кардиотоксичности до сих пор не проводилось. Прямых сравнений дексразоксана и этих препаратов по отношению к лечению кардиотоксичности в масштабных клинических исследованиях также не проводилось. Вследствие этого сегодня единственным препаратом, имеющим широкую доказательную базу, применение которого одобрено при доксорубин-ассоциированной кардиотоксичности, остается дексразоксан. На настоящий момент существующие рекомендации врачебных сообществ, приведенные ранее, подразумевают применение и дексразоксана, и иАПФ, и β-блокаторов при развитии кардиотоксичности после применения доксорубина, но уровень доказательности рекомендаций в отношении иАПФ и β-блокаторов низкий. Кардиотоксичность, ассоциированная с применением препаратов группы ингибиторов ИКТ, пока не имеет «таргетной» терапии с доказанной эффективностью, тем не менее имеются доказательства пользы применения иАПФ и β-блокаторов для таких случаев.

**Конфликт интересов** отсутствует.

#### References (Литература)

1. Ayza MA, Zewdie KA, Tesfaye BA, et al. The Role of Antioxidants in Ameliorating Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev* 2020; 10 May (2020): 4965171. DOI: 10.1155/2020/4965171.
2. Nakamae H, Tsumura K, Terada Y, et al. Notable effects of angiotensin II receptor blocker, valsartan, on acute cardiotoxic

- changes after standard chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone. *Cancer* 2005; 104 (11): 2492–98. DOI: 10.1002/cncr.21478.
3. Michel L, Rassaf T, Totzeck M, et al. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019; 25: 100420. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.100420.
  4. ESC Memorandum on cancer treatment and cardiovascular toxicity, developed under the auspices of the ESC practice Committee 2016. Reprint. Scientific ed. by D. V. Duplyakov. *Russian journal of cardiology* 2017; 3 (143): 105–39. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-105-139> (15Aug 2020). Russian (Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016. Репринт. Науч. ред. Д. В. Дупляков. Российский кардиологический журнал 2017; 3 (143): 105–39. URL: <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-105-139> (дата обращения 15.08.2020)).
  5. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70 (20): 2536–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096.
  6. Chotenimitkhun R, D'Agostino RJ, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol* 2015; 31 (3): 302–7.
  7. Riad A, Bien S, Westermann D, et al. Pretreatment with statin attenuates the cardiotoxicity of Doxorubicin in mice. *Cancer Res* 2009; 69 (2): 695–9.
  8. Taniguchi I. Clinical significance of cyclophosphamide-induced cardiotoxicity. *Internal Medicine* 2005; 44 (2): 89–90. DOI: 10.2169/internalmedicine.44.89.
  9. Colombo A, Meroni CA, Cipolla CM, Cardinale D. Managing cardiotoxicity of chemotherapy. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2013; 15 (4): 410–24. DOI: 10.1007/s11936-013-0248-3.
  10. Cardioxane. Governmental Registry of drugs of Russian Federation. URL: <https://clck.ru/QibNc> (15 Aug 2020). Russian (Кардиоксан. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. URL: <https://clck.ru/QibNc> (дата обращения: 15.08.2020)).
  11. Fernandes RRA, Vianna CM, Freitas PG, et al. Economic assessment of dexrazoxane in prophylaxis of cardiotoxicity in children undergoing chemotherapy with anthracyclines. *Cad Saude Publica* 2019; 35 (9): e00191518. DOI: 10.1590/0102-311X00191518.
  12. Ignatova EO, Frolova MA, Stenina MB, et al. Efficacy and toxicity of an alternating multicomponent neoadjuvant chemotherapy regimen for locally advanced breast cancer with a triple negative phenotype. *Malignant tumors* 2017; (4): 29–40. Russian (Игнатова Е. О., Фролова М. А., Стенина М. Б. и др. Эффективность и токсичность альтернирующего многокомпонентного режима неоадьювантной химиотерапии местнораспространенного рака молочной железы с тройным негативным фенотипом. *Злокачественные опухоли* 2017; (4): 29–40).
  13. Drug-related side effects and adverse reactions. URL: [https://en.citizendium.org/wiki/Drug-related\\_side\\_effects\\_and\\_adverse\\_reactions](https://en.citizendium.org/wiki/Drug-related_side_effects_and_adverse_reactions) (1 Aug 2020).
  14. ElGhandour AH, Sorady M, Azab S, El Rahman M. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity. *Hematology Reviews* 2009; 1 (1): 6. DOI: 10.4081/hr.2009.e6.
  15. Iqbal A, Iqbal MK, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. *Life Sci* 2019; (218): 112–31.
  16. Immune checkpoint inhibition and autoimmunity: rheumatological problems. *Scientific and practical rheumatology* 2018; 56 (1): 5–9. Russian (Ингибция иммунных контрольных точек и аутоиммунитет: ревматологические проблемы. Научно-практическая ревматология 2018; 56 (1): 5–9).
  17. Bedritsky SA, Lariionova WB, Snegovoy AV. Clinical recommendations for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Moscow, 2014. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf> (15 Aug 2020). Russian (Бедрицкий СА, Ларионова ВБ, Снеговой АВ. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. М., 2014. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf> (дата обращения: 15.08.2020)).
  18. Kolyadina IV, Poddubnaya IV, Trofimova OP, et al. Evolution of local and drug treatment of stage I breast cancer: data analysis over the past 27 years. Modern technologies in medicine 2014; 6 (1): 54–61. Russian (Колядина И. В., Поддубная И. В., Трофимова О. П. и др. Эволюция локального и лекарственного лечения рака молочной железы I стадии: анализ данных за последние 27 лет. *Современные технологии в медицине* 2014; 6 (1): 54–61).
  19. Shevchuk OO, Posokhova EA, Sakhno LA, Nikolaev VG. Theoretical ground for adsorptive therapy of anthracyclines cardiotoxicity. *Exp Oncol* 2012; 34 (4): 314–322.
  20. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Canadian Journal of Cardiology* 2016; 32 (7): 831–41. DOI: 10.1016/j.cjca.2016.02.078.
  21. Henninger C, Huelsenbeck S, Wenzel P, et al. Chronic heart damage following doxorubicin treatment is alleviated by lovastatin. *Pharmacol Res* 2015; (91): 47–56.
  22. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2009; 6 (11): 638–47. DOI: 10.1038/nrclinonc.2009.146.
  23. Effect of systemic polychemotherapy on the state of the cardiovascular system in lymphoproliferative diseases. Rostov-on-Don, 2010. URL: <https://clck.ru/Qibhd> (12 Aug 2020). Russian (Влияние системной полихимиотерапии на состояние сердечно-сосудистой системы при лимфопролиферативных заболеваниях. Ростов-н/Д., 2010. URL: <https://clck.ru/Qibhd> (дата обращения: 12.08.2020)).
  24. Buzatto IP, Ribeiro-Silva A, Andrade JM, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: pathologic complete response rate, predictive and prognostic factors. *Braz J Med Biol Res* 2017; 50 (2): e5674. DOI: 10.1590/1414-431X20165674.
  25. Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Heart: a journal for medical practitioners* 2016; 15 (1): 50–7. Russian (Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей* 2016; 15 (1): 50–7).
  26. Kusumoto S, Kawano H, Hayashi T, et al. Cyclophosphamide-induced cardiotoxicity with a prolonged clinical course diagnosed on an endomyocardial biopsy. *Internal Medicine* 2013; 52 (20): 2311–2315. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0347.
  27. Kanda Y, Matsumura T, Maki K, et al. Fatal cardiac toxicity in two patients receiving same-day administration of cyclophosphamide and cytarabine as conditioning for hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica* 2001; 86 (9): 1002–3.
  28. Michel L, Rassaf T. Cardio-oncology: need for novel structures. *Eur J Med Res* 2019; 24 (1). URL: <https://eurjmedres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40001-018-0359-0> (12 Aug 2020).
  29. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD003917.
  30. Escudier M, Cautela J, Malissen N. Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation* 2017; (136): 2085–7.
  31. Minotti G. Pharmacology at work for cardio-oncology: ranolazine to treat early cardiotoxicity induced by antitumor drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2013 Sep; 346 (3): 343–9.
  32. Reznikova EA, Kosenok VK, Nechaeva GI, et al. New approaches to the treatment of locally advanced breast cancer using the drug "Reamberin" (NPF "Polisan"). *Bulletin of the St. Petersburg state medical Academy named after I. I. Mechnikov* 2005; 6 (2): 87–91. Russian (Резникова Е. А., Косенок В. К., Нечаева Г. И. и др. Новые подходы к лечению местнораспространенного рака молочной железы с применением препарата «Реамберин» (НПФ «Полисан»). *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова* 2005; 6 (2): 87–91).
  33. Database of registered clinical trials *ClinicalTrials.gov*. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=dexrazoxane> (15 Aug 2020).
  34. Barbar T, Mahmood SS, Liu JE. Cardiomyopathy Prevention in Cancer Patients. *Cardiol Clin* 2019; 37 (4): 441–7.

35. Robinson LL, Green DM, Hudson M, et al. Long-Term outcomes of adult survivors of childhood cancer. Results from the childhood cancer survivor study. *Cancer Supplement* 2005; (104): 2557–64.
36. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring. *VigiBase*. URL: <http://www.vigiaccess.org/> (2 Aug 2020).
37. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (23): 2384–90.
38. Sabbah HN, Chandler MP, Mishima T, et al. Ranolazine, a partial fatty acid oxidation (pFOX) inhibitor, improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *J Card Fail* 2002; 8 (6): 416–22.
39. Coppini R, Mazzoni L, Ferrantini C, et al. Ranolazine Prevents Phenotype Development in a Mouse Model of Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2017; 10 (3): e003565. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003565. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28255011/> (13 Aug 2020).
40. Morandi P, Ruffini PA, Benvenuto GM, et al. Cardiac toxicity of high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (4): 323–34.
41. Fisher PW, Salloum F, Das A, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil attenuates cardiomyocyte apoptosis and left ventricular dysfunction in a chronic model of doxorubicin cardiotoxicity. *Circulation* 2005; 111 (13): 1601–10.
42. Jin Z, Zhang J, Zhi H, et al. Beneficial effects of tadalafil on left ventricular dysfunction in doxorubicin-induced cardiomyopathy. *J Cardiol* 2013; 62 (2): 110–16.
43. Kivel R, Bry M, Robciuc MR, et al. VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart. *EMBO Mol Med* 2014; 6 (3): 307–21.
44. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Safety* 2000; 22 (4): 263–302. DOI: 10.2165/00002018-200022040-00002.
45. Urigliano G, Cardinale D, Dent S, et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2016; 66 (4): 309–25. DOI: 10.3322/caac.21341.
46. Varricchi G, Ameri P, Cadeddu C, et al. Antineoplastic Drug-Induced Cardiotoxicity: A Redox Perspective. *Front Physiol* 2018; (9): 167.
47. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2012; (7): vii155-vii166. DOI:10.1093/annonc/mds293.
48. Kang M, Kim KI, Song Y, et al. Cardioprotective effect of early dexrazoxane use in anthracycline treated pediatric patients. *J Chemother* 2012; 24 (5): 292–6. DOI: 0.1179/1973947812Y.0000000038.
49. Trastuzumab. The registry of drugs. URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2873.htm#pobochnye-dejstviya-veshhestva-trastuzumab/](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2873.htm#pobochnye-dejstviya-veshhestva-trastuzumab/) (25 Aug 2020). Russian (Трастузумаб. Справочник РЛС. URL: [https://www.rlsnet.ru/mnn\\_index\\_id\\_2873.htm#pobochnye-dejstviya-veshhestva-trastuzumab](https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2873.htm#pobochnye-dejstviya-veshhestva-trastuzumab) (дата обращения: 10 августа 2020 г.)).
50. Filatov AG, Temirbulatov IA, Yakh'yaev YaB, et al. Treatment of heart failure in the patient with oncopatology. *Annals of Arrhythmology* 2018; 15 (4): 240–4. Russian (Филатов А.Г., Темирбулатов И.А., Яхьяев Я.Б. и др. Лечение сердечной недостаточности у пациента с онкопатологией. *Анналы Аритмологии* 2018; 15 (4): 240–4. DOI: 10.15275/annaritmol.2018.4.8).

УДК 612.17–073.97:611.127: [616.711:616.72] –002–074 (045)

Оригинальная статья

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С АНКИЛОЗИРУЮЩИМ СПОНДИЛИТОМ

**В.И. Махина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета; **А.П. Ребров** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета профессор, доктор медицинских наук.

### LEFT VENTRICULAR REMODELING IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

**V.I. Makhina** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Postgraduate Student of Department of Hospital Therapy of Faculty of General Medicine; **A.P. Rebrov** — Saratov State Medical University n. a. V.I. Razumovsky, Head of Department of Hospital Therapy of Faculty of General Medicine, Professor, DSc.

Дата поступления — 04.04.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Махина В.И., Ребров А.П.** Ремоделирование миокарда левого желудочка у пациентов с анкилозирующим спондилитом. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 743–747.

**Цель** — выявить особенности ремоделирования сердца у пациентов с анкилозирующим спондилитом (АС), не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний. **Материалы и методы.** В исследование включено 90 пациентов с АС старше 18 лет. Оценка активности заболевания определялась с использованием индексов BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) и ASDAS (The Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score). Всем пациентам для оценки состояния сердца выполнялась трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ). В зависимости от значений индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и индекса относительной толщины стенки ЛЖ выявлены различные типы гипертрофии и ремоделирования ЛЖ. **Результаты.** Медиана возраста пациентов составила 38 [33; 46] лет, продолжительность АС — 15,7±7,3 лет; 61 (68%) мужчина. По данным эхокардиографического исследования, у 72 (80%) пациентов выявлена нормальная геометрия ЛЖ, у 18 (20%) — признаки ремоделирования миокарда ЛЖ. У 9 (50%) больных выявлено концентрическое ремоделирование миокарда ЛЖ, у 4 (22,2%) — концентрическая гипертрофия, у 5 (27,8%) — эксцентрическая гипертрофия. **Заключение.** Структурно-функциональные изменения сердца выявлены у 20% молодых пациентов с АС без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. ЭхоКГ может служить методом ранней диагностики патологии сердечно-сосудистой системы у молодых пациентов с АС, не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний.

**Ключевые слова:** анкилозирующий спондилит, ремоделирование левого желудочка, сердечно-сосудистый риск.

**Makhina VI, Rebrov AP.** Left ventricular remodeling in patients with ankylosing spondylitis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 743–747.

**The goal** is to study the features of heart remodeling in patients with ankylosing spondylitis (AS) who do not have cardiovascular diseases. **Material and Methods:** The study included 90 patients (aged 18 and older) with AS. The assessment of disease activity was determined using BASDAI (Bath AS Disease Activity Index) and ASDAS (The Anky-



losing Spondylitis Disease Activity Score) indices. All patients underwent transthoracic echocardiography (EchoCG) was performed to assess the state of the heart. Depending on the values of the left ventricular (LV) mass index and the relative LV wall thickness index, various types of LV hypertrophy and remodeling were identified. **Results:** The median age of patients was 38 [33; 46], the average duration of AS was  $15.7 \pm 7.3$  years; 61 of the patients (68%) were male. According to the echocardiographic study, 72 (80%) patients showed normal LV geometry and 18 (20%) showed signs of LV myocardium remodeling. Concentric remodeling of the left ventricular myocardium was observed for 9 (50%) patients, concentric hypertrophy was observed in 4 cases (22.2%), eccentric hypertrophy — in 5 cases (27.8%). **Conclusion:** Structural and functional changes of the heart were detected in 20% of young patients with AS without a history of cardiovascular diseases. EchoCG can serve as a method of early diagnosis of cardiovascular system pathology in young patients with ankylosing spondylitis who do not have cardiovascular diseases.

**Keywords:** ankylosing spondylitis, left ventricular remodeling, cardiovascular risk.

**Введение.** Анкилозирующий спондилит — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, для которого характерно обязательное вовлечение в патологический процесс крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника и частое поражение энтезисов, периферических суставов [1]. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6, 17 и др.), активно участвующих в аутовоспалительном процессе при АС, наряду с традиционными факторами кардиоваскулярного риска и воздействием лекарственных средств, способствуют развитию и прогрессированию изменений сердечно-сосудистой системы [2, 3]. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в терапии АС [4]. Появление новых данных о патогенетической роли цитокинов в развитии спондилоартритов привело к созданию группы генно-инженерных биологических препаратов с доказанной клинической эффективностью [4]. Однако в настоящее время влияние противовоспалительной терапии на характер и выраженность изменений сердца изучено недостаточно [5].

Поражение сердечно-сосудистой системы при АС отмечается у 2–10% пациентов [6], характеризуется развитием патологии клапанного аппарата сердца, диастолической дисфункции, ремоделирования миокарда ЛЖ, сердечной недостаточности [2, 6] и ассоциируется со снижением качества и продолжительности жизни [2–3, 6]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов с АС, особенности изменения сердца, частота встречаемости ремоделирования ЛЖ и развития сердечной дисфункции у больных с АС изучены недостаточно. Актуальными остаются вопросы ранней диагностики с использованием ЭхоКГ для выявления субклинического поражения сердечно-сосудистой системы при АС.

**Цель:** выявить особенности ремоделирования сердца у пациентов с АС без сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материалы и методы.** В исследование включено 90 пациентов (мужчины — 68%) с АС, соответствующих модифицированным Нью-Йоркским критериям, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) в 2017–2019 гг. Пациенты соответствовали критериям включения в исследование (возраст от 18 лет и старше; подписанное информированное согласие на участие в исследовании) и не имели критериев исключения из исследования. Все пациенты не имели сердечно-сосудистых заболеваний на момент включения

в исследование. Не включали в исследование пациентов с вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией, туберкулезом, хроническими заболеваниями в фазе обострения, с онкологическими и лимфопролиферативными заболеваниями, почечной или печеночной недостаточностью, беременных.

Всем 90 пациентам выполнены традиционные клинико-биохимические исследования, определены факторы сердечно-сосудистого риска. Оценка активности заболевания определялась с использованием индексов BASDAI и ASDAS. Для оценки состояния сердца выполнялась трансторакальная ЭхоКГ на комплексе Acuson 128 XP/10. В соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography и European Association of Echocardiography критерием гипертрофии ЛЖ считали индекс массы миокарда ЛЖ более  $115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $95 \text{ г/м}^2$  у женщин. В зависимости от значений индекса массы миокарда ЛЖ и индекса относительной толщины (ИОТ) стенки ЛЖ определялись следующие типы гипертрофии и ремоделирования ЛЖ: нормальная геометрия (нормальный индекс массы миокарда ЛЖ и  $\text{ИОТ} \leq 0,42$ ), концентрическое ремоделирование (нормальный индекс массы миокарда ЛЖ и  $\text{ИОТ} > 0,42$ ), концентрическая гипертрофия (увеличение индекса массы миокарда ЛЖ и  $\text{ИОТ} > 0,42$ ), эксцентрическая гипертрофия (увеличение индекса массы миокарда ЛЖ и  $\text{ИОТ} \leq 0,42$ ); ИОТ стенок ЛЖ определялся как  $(2 \times \text{ТЗСЛЖ}) / \text{КДРЛЖ}$ , где ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, а КДРЛЖ его конечно-диастолический размер.

Статистический анализ полученных данных выполняли с применением пакета прикладных программ статистической обработки данных IBM SPSS Statistics 23. Для описания количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ( $M \pm SD$ ), для описания распределения, отличающегося от нормального, приведены медиана, верхний и нижний квартили —  $Me [Q25; Q75]$ .

Одобрение этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ имени В. И. Разумовского» Минздрава России на проведение исследования получено.

**Результаты.** Медиана возраста пациентов составила 38 [33; 46] лет, продолжительность АС —  $15,7 \pm 7,3$  лет. Клиническая характеристика пациентов с АС и характер противовоспалительной терапии представлены в табл. 1.

На момент исследования 84 (93%) пациента принимали нестероидные противовоспалительные препараты, терапию системными глюкокортикоидами получали 9 (10%) больных, 19 (21%) пациентов получали генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Базисные противовоспалительные препараты (БПВП) принимали 65 (72%) больных, из них 30 (33%) пациентов получали сульфасалазин (ССЗ), 25 (28%) — метотрексат (МТ), 2 (2,2%) — комбинацию ССЗ и МТ.

**Ответственный автор** — Махина Виолетта Игоревна  
Тел.: +7 (917) 3175723  
E-mail: violettamakhina@mail.ru



Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом,  $n=90$ 

Признак	АС, $M\pm SD$ ; Ме [25–75]; %
Возраст, Ме [25–75], лет	38 [33; 46]
Пол, мужчины, $n$ (%)	61 (68)
Длительность заболевания, $M\pm SD$ , годы	15,7 $\pm$ 7,3
BASDAI, Ме [25–75]	5,7 [3,4; 5,8]
ASDAS-СРБ, Ме [25–75]	3,5 [3,1; 4,2]
Терапия $n$ (%)	
Нестероидные противовоспалительные препараты	84 (93)
Глюкокортикоиды	9 (10)
Сульфасалазин	30 (33)
Метотрексат	25 (28)
Сульфасалазин+метотрексат	2 (2,2)
Азатиоприн	1 (1)
Ингибиторы ФНО- $\alpha$	19 (21)
Курение, $n$ (%)	39 (56)
Избыточная масса тела или ожирение, $n$ (%)	24 (34)
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	30 (33,3)
Семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца, $n$ (%)	34 (37,7)

Таблица 2

## Клиническая характеристика пациентов с анкилозирующим спондилитом при умеренной и высокой степени активности

Показатели	Активность умеренная, $n=15$	Активность высокая, $n=40$
Возраст, Ме [25–75] лет	48,5 [37,5; 53]	39 [33; 48,2]
Длительность заболевания, Ме [25–75] годы	17 [8,75; 23]	18 [12; 22,5]
BASDAI, Ме [25–75]	1,6 [1,48; 3]	6,2 [4,35; 7,4]
ASDAS-СРБ, Ме [25–75]	1,8 [1,2; 1,9]	3,88 [3,3; 4,2]
Избыточная масса тела или ожирение, $n$ (%)	5 (33)	7 (17,5)
Курение, $n$ (%)	1 (6)	2 (5)
Семейный анамнез раннего развития ишемической болезни сердца, $n$ (%)	3 (20)	3 (7,5)

В ходе исследования по данным ЭхоКГ у 58 (64,4%) выявлена нормальная геометрия ЛЖ, у 24 (26,6%) — признаки гипертрофии и ремоделирования миокарда ЛЖ. При этом у 11 (16,6%) больных выявлено концентрическое ремоделирование миокарда левого желудочка, у 5 (5,5%) — установлена концентрическая гипертрофия, у 8 (8,8%) — эксцентрическая гипертрофия. Среди обследованных пациентов 30 (33,3%) имели медикаментозно контролируемую артериальную гипертензию I–II стадии.

В зависимости от активности заболевания пациенты с АС ( $n=60$ ) были разделены на три группы (табл. 2). Низкую активность определяли при значениях индекса ASDAS < 1,3, умеренную — при значениях ASDAS 1,3–2,1, высокую — при значениях ASDAS > 2,1–3,5. В исследование включали пациентов с АС без артериальной гипертензии.

Пациенты с умеренной активностью заболевания были старше по возрасту, чем пациенты с высокой активностью заболевания (48,5 [37,5; 53] и 39 [33; 48,25], соответственно,  $p > 0,05$ ). Пациенты с АС были

составимы по факторам сердечно-сосудистого риска. Пациенты с умеренной активностью заболевания чаще имели избыточную массу тела или ожирение, чем пациенты с высокой активностью (33 и 17,5% соответственно).

В ходе обследования по данным эхокардиографии оценивали изменения геометрии сердца. Данные представлены в табл. 3.

Все пациенты с АС и низкой степенью активности ( $n=5$ ) по данным эхокардиографии имели нормальную геометрию сердца. Пациенты с умеренной активностью заболевания чаще, чем пациенты с высокой степенью активности, имеют нормальную геометрию сердца (80 и 60% соответственно). Среди пациентов с умеренной степенью активности наличие признаков гипертрофии и ремоделирования миокарда ЛЖ выявлено у 3 (20%), среди пациентов с высокой степенью активности — у 16 (40%). Дезадаптивный тип ремоделирования левого желудочка (эксцентрическая гипертрофия) выявлен только у пациентов с высокой степенью активности заболевания.

Таблица 3

## Изменения геометрии сердца у пациентов с анкилозирующим спондилитом при умеренной и высокой степени активности

Показатели	Активность	
	умеренная, n=15	высокая, n=40
Нормальная геометрия, n (%)	12 (80)	24 (60)
Концентрическое ремоделирование, n (%)	3 (20)	7 (17,5)
Концентрическая гипертрофия, n (%)	—	4 (10)
Эксцентрическая гипертрофия, n (%)	—	5 (12,5)

Таблица 4

## Клиническая характеристика и противовоспалительная терапия у пациентов с анкилозирующим спондилитом и ремоделированием левого желудочка, n=19

Признак	Ремоделирование ЛЖ, M±SD; Med; 25–75%
Возраст, Me [25–75], лет	43 [36;53,5]
Пол, мужчины, n (%)	13 (59)
Длительность заболевания, M±SD, годы	16±8,7
BASDAI, Me [25–75]	6,6 [5,9; 7,7]
ASDAS-CPB, Me [25–75]	3,15 [2,4; 4,2]
СОЭ, Me [25–75], мм/ч	23 [11; 18,8]
СРБ, Me [25–75], мг/л	12,8 [5,7; 37,6]
ИМТ, Me [25–75], кг/м <sup>2</sup>	26,1 [22,25; 28,65]
Терапия, n (%)	
Нестероидные противовоспалительные препараты	16 (84)
Глюкокортикоиды	8 (42)
Сульфасалазин	5 (26)
Метотрексат	3 (16)
Ингибиторы ФНО-α	4 (21)

Клиническая характеристика и противовоспалительная терапия пациентов с АС и ремоделированием ЛЖ представлены в табл. 4.

Медиана значений индекса BASDAI у пациентов с ремоделированием ЛЖ составила 6,6 [5,9; 7,7], медиана значений индекса ASDAS — 3,15 [2,4;4,2], высокая активность выявлена у 16 (84,2%) пациентов. У пациентов с ремоделированием ЛЖ проведен анализ факторов сердечно-сосудистого риска, расчет риска развития сердечно-сосудистых событий. Большинство пациентов (90%) имели менее двух факторов сердечно-сосудистого риска. Среди обследованных пациентов 10 (52,6%) имели избыточную массу тела или ожирение, 4 (21%) — абдоминальное ожирение, 6 (33%) — семейный анамнез раннего развития ИБС, 3 (15,7%) больных курили. У всех пациентов с ремоделированием ЛЖ десятилетний риск развития сердечно-сосудистых событий, рассчитанный с применением шкалы Score, соответствовал значению <5%.

По результатам исследования все пациенты с АС и ремоделированием ЛЖ получали многокомпонентную противовоспалительную терапию, более 1/3 пациентов (37%) получали комбинацию трех и более препаратов.

**Обсуждение.** Сердечно-сосудистое ремоделирование является предиктором сердечно-сосудистых событий у пациентов с АС и на начальных этапах

развития представляет собой обратимый процесс [7]. Ремоделирование ЛЖ, сопровождающееся гипертрофией кардиомиоцитов и увеличением относительного объема соединительной ткани в миокарде, приводит к увеличению массы миокарда, развитию дилатации полостей и дисфункции ЛЖ [9]. Развитию ремоделирования ЛЖ способствует воздействие на миокард гемодинамических (артериальная гипертензия) и негемодинамических (воспаление, дисфункция эндотелия) факторов [8]. Сочетанное воздействие вызывает большие изменения геометрии сердца, чем воздействие только одного из факторов, и наиболее часто приводит к развитию эксцентрической гипертрофии.

Выполненное исследование показало, что 1/3 пациентов без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии имеют признаки ремоделирования миокарда ЛЖ. У пациентов с АС выявлена различная частота встречаемости ремоделирования ЛЖ в зависимости от степени активности заболевания. У пациентов без артериальной гипертензии продемонстрировано значительное влияние негемодинамических факторов на развитие гипертрофии и ремоделирование ЛЖ. С результатами нашего исследования согласуются данные работы А. Nigmatzyanova и соавт. (2016), продемонстрировавшие изменение геометрии ЛЖ у 30% пациентов с АС. У половины данных пациентов выявлялась высокая активность заболе-

вания, длительность заболевания составляла более 10 лет [9].

Генез выявленной эксцентрической гипертрофии ЛЖ у пациентов с АС без артериальной гипертензии нуждается в уточнении, необходимо проспективное наблюдение и дальнейшее изучение особенностей ремоделирования ЛЖ.

**Заключение.** Структурно-функциональные изменения сердца выявлены у  $\frac{1}{3}$  молодых пациентов с АС без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. При этом у больных АС установлено раннее развитие ремоделирования миокарда ЛЖ. По мере нарастания активности у пациентов с АС отмечено увеличение частоты встречаемости ремоделирования ЛЖ. Субклиническое поражение сердечно-сосудистой системы у данных пациентов вероятно обусловлено воздействием длительного персистирующего системного воспаления, в связи с чем перспективным для изучения является оценка влияния различных режимов противовоспалительной терапии на ремоделирование ЛЖ.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Rheumatology. Clinical guidelines / Ed. by Nasonov E. L. Moscow: GEOTARMedia; 2010; p. 58–77. Russian (Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; с. 58–77).
2. Rebrov AP, Gaidukova IZ, Poddubnyy DA. Cardiovascular pathology in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice*. 2012; (2): 100–5. Russian (Ребров А. П., Гайдукова И. З., Поддубный Д. А. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология* 2012; (2): 100–5).
3. Heslinga SC, Van den Oever IA, Van Sijl AM, et al. Cardiovascular risk management in patients with active ankylosing spondylitis: a detailed evaluation. *BMC Musculoskelet Disord* 2015; (16): 80.
4. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73 (1): 6–16.
5. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, et al. Targeting Inflammation to Prevent Cardiovascular Disease in Chronic Rheumatic Diseases: Myth or Reality? *Front Cardiovasc Med* 2018; (5): 177.
6. Ozkan Y. Cardiac Involvement in Ankylosing Spondylitis. *Clin Med Res* 2016; 8 (6): 427–30.
7. Lønnebakken MT, Raffaele I, Costantino M, et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (3): e004152. DOI: 10.1161/JAHA.116.004152.
8. Leonardo S, Maurizio F, Silvia P, et al. A review of the molecular mechanisms underlying the development and progression of cardiac remodeling. *Oxid Med Cell Longev* 2017; (2017): 3920195.
9. Nigmatzyanova A, Mangusheva M, Lapshina S. Electro physiological Cardiac Remodeling in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016; 75 (Suppl 2): 581–3.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРТОПТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОДРУЖЕСТВЕННОГО КОСОГЛАЗИЯ У ДЕТЕЙ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ТРЕНИРОВКИ БИНОКУЛЯРНОГО ЗРЕНИЯ «РОБИН ГУД»

**Е. А. Балабаева** — ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Федорова» Минздрава России, Тамбовский филиал врач-офтальмолог; **Ю. В. Матросова** — ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Федорова» Минздрава России, Тамбовский филиал, заведующая детским отделением, кандидат медицинских наук; **О. Л. Фабрикантов** — ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С. Н. Федорова» Минздрава России, директор Тамбовского филиала; ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г. Р. Державина», Медицинский институт, заведующий кафедрой офтальмологии, профессор, доктор медицинских наук.

## COMPARATIVE ANALYSIS OF EFFICACY OF CONCOMITANT STRABISMUS ORTHOPTIC TREATMENT IN CHILDREN USING THE COMPUTER PROGRAM “ROBIN HOOD” FOR BINOCULAR VISION TRAINING

**E. A. Balabaeva** — S. N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov Branch, Ophthalmologist; **Yu. V. Matrosova** — S. N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov Branch, Head of Children Department, PhD; **O. L. Fabrikantov** — S. N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Director of Tambov Branch; Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, Head of Department of Ophthalmology, Professor, DSc.

Дата поступления — 08.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Балабаева Е. А., Матросова Ю. В., Фабрикантов О. Л.** Сравнительный анализ эффективности ортоптического лечения содружественного косоглазия у детей с применением компьютерной программы для тренировки бинокулярного зрения «Робин Гуд». Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 748–751.

**Цель:** провести сравнительный анализ эффективности ортоптического лечения в комплексе с домашними тренировками с применением компьютерной программы для тренировки бинокулярного зрения «Робин Гуд» у детей с содружественным косоглазием. **Материалы и методы.** Исследование включало 89 человек, которые были разделены на две группы: в 1-ю группу включены дети, получающие регулярно раз в 3 месяца ортоптическое лечение, во 2-ю группу были включены пациенты, которые непостоянно проходили ортоптическое лечение, но регулярно занимались в домашних условиях по разработанной программе. **Результаты.** Отмечено, что объективный и субъективный углы косоглазия, в том числе в очках и без очков, после лечения в обеих группах уменьшился ( $p < 0,05$ ). Так, объективный угол косоглазия в очках уменьшился с 5,00 до 0,00°, субъективный в очках — с 3,00–5,00 до 0,00°. Статистически значимо также уменьшилось количество пациентов с монокулярным характером зрения и значительно увеличилось количество пациентов с бинокулярным характером зрения с разных рабочих расстояний. В контрольной группе количество пациентов с монокулярным характером зрения уменьшилось с 26,8 до 4,9%, а бинокулярный характер зрения с 5 м увеличился с 19,5 до 73,2%. В основной группе пациенты с монокулярным характером зрения — с 37,5 до 10,4%, а с бинокулярным характером зрения с 5 м — с 14,6 до 62,5%. **Выводы.** Ортоптическое лечение совместно с проведением домашних тренировок оказывает более выраженный положительный эффект, что может быть использовано как дополнение в системе комплексного лечения содружественного косоглазия.

**Ключевые слова:** бинокулярное зрение, ортоптическое лечение, компьютерные программы, содружественное косоглазие.

**Balabaeva EA, Matrosova YuV, Fabrikantov OL.** Comparative analysis of efficacy of concomitant strabismus orthoptic treatment in children using the computer program “Robin Hood” for binocular vision training. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 748–751.

**Purpose.** To perform the comparative analysis of the efficacy of orthoptic treatment in combination with binocular vision training using the computer program “Robin Hood” in children with concomitant strabismus. **Material and Methods.** The examination included 89 patients who were divided into two groups: group I included children who underwent orthoptic treatment once in three months regularly, group II included patients undergoing orthoptic treatment irregularly but who regularly trained at home according to the developed program. **Results.** It was noted that there was a statistically significant decrease in the objective and subjective strabismus angle, including with spectacles and without them, before and after treatment in both groups. Also, there was a statistically significant decrease in the number of patients with monocular vision and the number of patients with binocular vision at different distances increased significantly. **Conclusion:** Orthoptic treatment in combination with home training has a more pronounced positive effect and can be used as the addition to the complex treatment of concomitant strabismus.

**Keywords:** binocular vision, orthoptic treatment, computer programs, concomitant strabismus.



**Введение.** Содружественное косоглазие является одной из наиболее распространенных видов офтальмопатологии, которая занимает второе место после аномалий рефракции среди детей, и по данным разных авторов встречается от 1 до 4% [1–5]. Помимо косметического недостатка, весьма тягостного в психологическом отношении, косоглазие сопровождается серьезным расстройством бинокулярных функций, что затрудняет зрительную деятельность и ограничивает возможность выбора профессии. Лечение косоглазия — это сложный многоступенчатый процесс, включающее оптическую коррекцию аметропии, плеоптоление (при наличии амблиопии), хирургический этап, ортоптическое и диплоптическое лечение, которое предусматривает не только устранение асимметрии глаз, но и развитие бинокулярного зрения, что является конечной целью [6]. В основе бинокулярного зрения лежит врожденное свойство корреспондирующих точек сетчаток обоих глаз к одиночному восприятию объекта фиксации [7]. Высшей формой бинокулярного зрения является развитие стереоскопического зрения.

Ортоптическое лечение играет важную роль в развитие бинокулярного зрения как до проведения хирургического этапа, так и после, а иногда с помощью занятий удается устранить косоглазие и без операции [8]. Цель проведения лечения является выработка правильных ретино-кортикальных соотношений, получение бифовеального слияния и развитие фузионных резервов [1].

Использование синоптофора, цветотеста, компьютерных тренировок в ортоптическом лечении эффективно проводится 3 раза в год. Однако часто мы сталкиваемся с регрессом полученного результата, связанного с увеличением сроков и нарушением режима лечения [9]. Вследствие этого использование домашних тренировок поможет добиться лучших результатов.

Одним из направлений ортоптического лечения является использование компьютерных программ. Основное назначение программ — выработка бифовеального слияния. В нашей стране применяются программы «еYe», «Контур», которые показали положительные результаты [3].

В Тамбовском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России совместно с кафедрой компьютерного и математического моделирования Тамбовского государственного университета имени Г.Р. Державина была разработана компьютерная программа «Робин Гуд» для тренировки бинокулярного зрения в домашних условиях. Подана заявка в Роспатент на получение свидетельства о регистрации программы для ЭВМ как метод восстановления бинокулярных функций при содружественном косоглазии (№ заявки — 2020615201). Дата подачи заявки 21.05.2020. Данная программа адаптирована к современным операционным системам, имеет финансовую выгоду, которая заключается в низкой стоимости, является перспективным направлением развития бинокулярного зрения в амбулаторных и домашних условиях, проста в использовании, содержит задания на совмещение изображений, регулирует уровень их сложности.

**Цель:** провести сравнительный анализ эффективности ортоптического лечения в комплексе с домашними тренировками с применением компьютерной программы для тренировки бинокулярного зрения «Робин Гуд» у детей с содружественным косоглазием.

**Материалы и методы.** Был проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 89 детей в возрасте 11 лет (9; 13), из них 48 мальчиков и 41 девочка. У всех детей отмечалось содружественное косоглазие аккомодационного и частично-аккомодационного типа. Во всех случаях отмечалась гиперметропическая рефракция различной степени, фиксация амблиопических глаз была центральной.

Все пациенты были разделены на две группы: в 1-ю группу (41 человек) — контрольную — включены дети, получающие регулярно раз в 3 месяца ортоптическое лечение, во 2-ю группу (48 человек) — основную — были включены пациенты, которые постоянно проходили ортоптическое лечение. Занятия ортоптикой в условиях стационара 20 человек прошли курсы лечения 2 раза в год, 28 человек — 1 раз в год, однако регулярно занимались в домашних условиях по разработанной программе «Робин Гуд». Занятия проводились в течение года (3 недели по 20 минут 1 раз в день, 1 неделя перерыв). Лечение осуществляется в анаглифических очках, учитывающих рефракцию ребенка, которые изготавливают в оптике филиала. Срок наблюдения составил 1 год, контрольный осмотр проводился 1 раз в 4 месяца. Все пациенты имели угол косоглазия до 10° по Гиршбергу, из них 46 детей были ранее прооперированы.

Проводился стандартный офтальмологический осмотр всех пациентов, включавший определение остроты зрения без коррекции и скорректированной, определение рефрактометрии, величины угла косоглазия на синоптофоре (до и на фоне лечения), характера зрения (на четырехточечном цветотесте).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакетов программ «Statistica 10.0» (DellInc., США). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (проверяли по критерию Шапиро — Уилка), данные представлены в виде медианы и 25% и 75% квартилей ((Me (Q<sub>25</sub>; Q<sub>75</sub>)). Статистическую значимость различий оценивали с использованием непараметрических критериев: Манна — Уитни для независимых групп и Вилкоксона — для зависимых. Для оценки различий качества бинокулярного зрения применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона и критерий  $\chi^2$  МакНемара. Различия принимались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Острота зрения с коррекцией и без коррекции до и после лечения в обеих группах статистически значимо не изменилась. Не корректируемая острота зрения в среднем составила 0,70 (0,40; 0,90), а корректируемая острота зрения в среднем составила 1,00 (0,80; 1,00). Степень гиперметропии (рефракции) до и после лечения в обеих группах также статистически значимо не изменилась и составила в среднем от +1,50 Д (0,50; 3,50) до +2,50 Д (1,0; 4,00). Результаты показателей угла косоглазия до и после лечения в исследуемых группах наглядно представлены в табл. 1.

Отмечено, что объективный и субъективный углы косоглазия, в том числе в очках и без очков, после лечения в обеих группах статистически значимо уменьшились. Так, объективный угол косоглазия в очках в обеих группах уменьшился с 5,00 (2,00;

Ответственный автор — Балабаева Екатерина Алексеевна  
Тел.: +7 (4752) 559833  
E-mail: naukatmb@mail.ru

Таблица 1

Показатели угла косоглазия в исследуемых группах, °

Показатель	Группа				Значимость различий между исследуемыми группами
	1-я (n=41)		2-я (n=48)		
	групповое значение, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	значимость различий до лечения	групповое значение, Me (Q <sub>25</sub> ; Q <sub>75</sub> )	значимость различий до лечения	
Объективный угол в очках до лечения	5,00° (2,00; 10,00)	—	5,00° (3,00; 10,00)	—	Z=0,84 p=0,401
Объективный угол без очков до лечения	10,00° (3,00; 10,00)	—	10,00° (3,00; 10,00)	—	Z=0,58 p=0,561
Субъективный угол в очках до лечения	3,00° (0,00; 7,00)	—	5,00° (3,00; 10,00)	—	Z=0,36 p=0,722
Субъективный угол без очков до лечения	5,00° (3,00; 10,00)	—	7,50° (3,00; 10,00)	—	Z=1,11 p=0,265
Объективный угол в очках после лечения	0,00° (0,00; 3,00) *	Z=3,10 p<0,002	0,00° (0,00; 3,00) *	Z=3,82 p<0,001	Z=0,14 p=0,887
Объективный угол без очков после лечения	2,00° (0,00; 5,00) *	Z=3,88 p<0,001	1,00° (0,00; 5,00) *	Z=3,82 p<0,001	Z=0,42 p=0,675
Субъективный угол в очках после лечения	0,00° (0,00; 3,00) *	Z=2,64 p<0,008	0,00° (0,00; 3,00) *	Z=3,41 p<0,001	Z=0,51 p=0,613
Субъективный угол без очков после лечения	0,50° (0,00; 4,00) *	Z=3,60 p<0,001	0,00° (0,00; 5,00) *	Z=3,21 p<0,002	Z=0,14 p=0,890

Примечание: \* — статистически значимые различия (p≤0,05).

Таблица 2

Показатели бинокулярного зрения в исследуемых группах

Характер зрения	Группа				Значимость различий между группами
	1-я (n=41)		2-я (n=48)		
	число человек (%)	значимость различий до лечения	число человек (%)	значимость различий до лечения	
Монокулярный до лечения	11 (26,8%)	—	18 (37,5)	—	χ <sup>2</sup> =1,15 p=0,284
Бинокулярный с 2 м до лечения	22 (53,7)	—	23 (52,1)	—	χ <sup>2</sup> =1,20 p=0,273
Бинокулярный с 5 м до лечения	8 (19,5)	—	7 (14,6)	—	χ <sup>2</sup> =0,28 p=0,597
Монокулярный после лечения	2 (4,9%) *	χ <sup>2</sup> =7,40 p=0,007	5 (10,4) *	χ <sup>2</sup> =9,66 p=0,002	χ <sup>2</sup> =0,94 p=0,333
Бинокулярный с 2 м после лечения	9 (22,0) *	χ <sup>2</sup> =8,45 p=0,004	13 (27,1) *	χ <sup>2</sup> =8,45 p=0,004	χ <sup>2</sup> =0,31 p=0,576
Бинокулярный с 5 м после лечения	30 (73,2) *	χ <sup>2</sup> =5,63 p=0,018	30 (62,5) *	χ <sup>2</sup> =5,63 p=0,018	χ <sup>2</sup> =1,15 p=0,284

Примечание: \* — статистически значимые различия (p≤0,05).

10,00) до 0,00° (0,00; 3,00); субъективный угол косоглазия в очках — с 3,00–5,00 до 0,00° (0,00; 3,00). Выявлено, что объективный угол косоглазия без очков в группе пациентов, получающих только ортоптическое лечение, уменьшился с 10,00 (3,00; 10,00) до 2,00° (0,00; 5,00), а в основной группе, занимающейся с домашней программой, — с 10,00 (3,00; 10,00) до 1,00° (0,00; 5,00), однако статистически значимых различий между группами не выявлены. Отмечено также, что субъективный угол косоглазия без очков в контрольной группе уменьшился с 5,00 (3,00; 10,00) до 0,50° (0,00; 4,00), а в основной группе — с 7,50 (3,00; 10,00) до 0,00° (0,00; 5,00), но статистически значимых различий между группами не выявлены.

Результаты бинокулярного зрения до и после лечения обеих групп представлены в табл. 2.

Отмечено, что в обеих исследуемых группах после проведенного лечения статистически значимо уменьшилось количество пациентов с монокулярным характером зрения и значительно увеличилось количество пациентов с бинокулярным характером зрения с разных рабочих расстояний. В контрольной группе число пациентов с монокулярным характером зрения уменьшилось с 26,8 до 4,9%, а бинокулярный характер зрения с 5 м увеличился с 19,5 до 73,2%. В основной группе пациенты с монокулярным характером зрения с 37,5 до 10,4%, а с бинокулярным характером зрения с 5 м с 14,6 до 62,5%. Однако

статистически значимых различий между основной и контрольной группой не выявлены.

**Обсуждение.** Полученные данные можно объяснить тем, что при аккомодационном и частично-аккомодационном содружественном косоглазии с очковой коррекцией глаза имеют симметричное или близкое к нему положение, поэтому чаще «косящий» глаз пытается сохранить это положение и свое участие в бинокулярном сотрудничестве, что является важнейшей функцией зрительного анализатора [6]. В связи с этим регулярные тренировки бинокулярного зрения способствуют устранению функциональной скотомы, улучшению аккомодационной способности глаз. Благодаря функциональному лечению достигается коррекция недостатков аппарата бинокулярного зрения, создание сенсорных связей и закрепление их путем тренировки [9].

Сравнительный анализ ортоптического лечения содружественного косоглазия в обеих группах показал, что отмечен положительный результат как с регулярным ортоптическим лечением, так и с применением домашних тренировок. Следовательно, можно сделать вывод об эффективности данной программы, и при регулярных домашних тренировках мы не будем сталкиваться с регрессом полученного результата в перерывах между курсами лечения.

**Выводы.** Проведенное лечение позволило достоверно уменьшить угол косоглазия в обеих исследуемых группах.

1. В результате лечения в обеих группах значимо улучшились бинокулярные функции по сравнению с исходным состоянием (почти в 3 раза уменьшилось количество детей с монокулярным характером зрения и появилось бинокулярное зрение с разных рабочих расстояний). Однако достоверных различий между группами не получено.

2. Разработанная программа позволяет эффективно повысить бинокулярные функции с уменьшением количества регулярных проведенных ортоптических тренировок.

3. Ортоптическое лечение совместно с проведением домашних тренировок оказывает более выраженный положительный эффект и позволяет достичь стойкий результат, что может быть использо-

вано как дополнение в системе комплексного лечения содружественного косоглазия.

**Конфликт интересов** не заявляется.

#### References (Литература)

1. Bazarbaeva AR. Studying the efficacy of laser speckle-based diploptic treatment and its influence on the visual functions. PhD diss. Moscow, 2016; 130 p. Russian (Базарбаева А. Р. Изучение эффективности применения лазерных спеклов в диплоптическом лечении и их влияние на состояние зрительных функций: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2016; 130 с.).
2. Goncharova SA, Panteleev GV. Functional treatment of concomitant strabismus. Lugansk: Yantar' 2005; 225 p. Russian (Гончарова С. А., Пантелеев Г. В. Функциональное лечение содружественного косоглазия. Луганск: Янтарь 2005; 225 с.).
3. Lariionova OV, Dravitsa LV. The modern view on the epidemiology and etiopathogenesis of concomitant strabismus. Health and ecology problems 2019; 61 (3): 12–7. Russian (Ларионова О. В., Дравица Л. В. Современный взгляд на эпидемиологию и этиопатогенез содружественного косоглазия. Проблемы здоровья и экологии 2019; 61 (3): 12–7).
4. Somov EE. Selected sections of pediatric clinical ophthalmology. St. Petersburg: Chelovek, 2016; pp. 94–6. Russian (Сомов Е. Е. Избранные разделы детской клинической офтальмологии. СПб.: Человек 2016; с. 94–6).
5. Louwagie CR, Diehl NN, Greenberg AE, Mohny BG. Long-term follow-up of congenital esotropia in a population-based cohort. J AAPOS 2009; 13 (1): 8–12. DOI:10.1016/j.jaapos.2008.06.013.
6. Avetisov SE, Kashchenko TP, Shamshinova AM. Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina, 2005; pp. 80–92. Russian (Аветисов С. Э., Кашченко Т. П., Шамшинова А. М. Зрительные функции и их коррекция у детей. М.: Медицина 2005; с. 80–92).
7. Avetisov ES. Concomitant strabismus. Moscow: Meditsina, 1977; 312 p. Russian (Аветисов Э. С. Содружественное косоглазие. М.: Медицина, 1977; 312 с.).
8. Teterina TP. Myopia, disorder of refraction, accommodation and oculomotor apparatus. In: Proceedings of International Conference. Moscow, 2001; pp. 200–1. Russian (Тетерина Т. П. Близорукость, нарушение рефракции, аккомодации и глазодвигательного аппарата. В кн.: Труды Международного симпозиума. М., 2001: с. 200–1).
9. Kashchenko TP, Raygorodskiy YuM, Korniyushina TA. Functional treatment in strabismus, myopia, accommodation disorders. Moscow: IITs SGMU, 2016; 163 p. Russian (Кашченко Т. П., Райгородский Ю. М., Корнюшина Т. А. Функциональное лечение при косоглазии, амблиопии, нарушениях аккомодации. М.: ИИЦ Саратов. гос. мед. ун-та, 2016; 163 с.).

# ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

УДК 617–089.844:616–007.29:617.57:616.988.28

Обзор

## СУХОЖИЛЬНО-МЫШЕЧНЫЕ ПЛАСТИКИ В ЛЕЧЕНИИ ДЕФОРМАЦИЙ ВЕРХНЕЙ КОНЕЧНОСТИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ (ОБЗОР)

**М. М. Дохов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук; **К. П. Зверева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, врач — травматолог-ортопед консультативно-диагностического отделения; **Х. Р. Эдалов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры травматологии и ортопедии; **М. Х. Тимаев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач — травматолог-ортопед детского травматолого-ортопедического отделения; **С. А. Рубашкин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, старший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук; **А. В. Сертакова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук; **И. А. Норкин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, профессор, доктор медицинских наук.

## METHODS OF TENDOMUSCULAR PLASTY FOR THE MANAGEMENT OF UPPER EXTREMITY DEFORMITIES IN CHILDREN WITH INFANTILE CEREBRAL PALSY (REVIEW)

**M. M. Dokhov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Research Assistant in the Department of Innovative Projects for Traumatology and Orthopedics, PhD; **K. P. Zvereva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Trauma Orthopedist in the Consultative and Diagnostic Department; **Kh. R. Ehdalov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant in the Department of Traumatology and Orthopedics, PhD; **M. Kh. Timaev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Trauma Orthopedist in the Pediatric Trauma Orthopedic Department; **S. A. Rubashkin** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Senior Research Assistant in the Department of Innovative Projects for Traumatology and Orthopedics, PhD; **A. V. Sertakova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Research Assistant in the Department of Innovative Projects for Traumatology and Orthopedics, PhD; **I. A. Norkin** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Deputy Director for Development, Professor, DSc.

Дата поступления — 10.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Дохов М. М., Зверева К. П., Эдалов Х. Р., Тимаев М. Х., Рубашкин С. А., Сертакова А. В., Норкин И. А.** Сухожильно-мышечные пластики в лечении деформаций верхней конечности у детей с детским церебральным параличом (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 752–756.

Обзор посвящен проблеме лечения деформаций верхних конечностей у детей со спастическими формами детского церебрального паралича, поиск материалов проведен в базах данных PubMed, PubMed Central, eLibrary. Понятие «спастическая рука» включает «внутриротационную» контрактуру плечевого сустава, сгибательную контрактуру локтевого сустава, пронаторную контрактуру предплечья, сгибательную контрактуру кистевого сустава и суставов пальцев. Патологический паттерн верхней конечности нарушает процесс взятия, захвата, манипуляции и отпущения предметов, препятствует развитию самостоятельного функционирования в повседневной жизни и полноценного участия в социальных, образовательных и досуговых ролях. Сухожильно-мышечные пластики являются одним из компонентов комплексного лечения детей данной категории, однако вопросы отбора пациентов, выбора типа операции и оценка результатов вмешательства остаются открытыми. Современные исследования, посвященные этой проблеме, носят ретроспективный и описательный характер. Создание подробных алгоритмов ведения пациентов со спастической верхней конечностью является перспективным направлением, которое облегчит практику оперирующих ортопедов и позволит улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, верхняя конечность, сухожильно-мышечные пластики.

**Dokhov MM, Zvereva KP, Ehdalov KhR, Timaev MKh, Rubashkin SA, Sertakova AV, Norkin IA.** Methods of tendomuscular plasty for the management of upper extremity deformities in children with infantile cerebral palsy (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 752–756.

The review covers the published studies on the management of upper extremity deformities in children with infantile cerebral palsy distributed in PubMed, PubMed Central, eLibrary resources. The concept of 'spastic arm' includes 'inward rotation' contracture of the shoulder joint, flexion contracture of the elbow joint, ulnar contracture of the wrist joint as well as finger joints. The pathology pattern of the upper extremity impedes grasping, gripping, manipulating, and lowering the objects, inhibits the development of individual skills for daily routine and full participation in social life, education, and leisure. The methods of tendomuscular plasty are a part of the comprehensive treatment of children



with this diagnosis. However, the choice of the patients and the type of the surgery as well as the assessment of the outcomes remain unsettled issues. The contemporary researches on the subject are retrospective and descriptive. Designing the detailed algorithms for the management of the patients with spastic upper extremity is a promising trend aimed at facilitating the practice for orthopedic surgeons and enhancing the outcomes in this cohort of patients.

**Keywords:** infantile cerebral palsy, upper extremity, tendomuscular plasty.

**Введение.** Детский церебральный паралич (ДЦП) — группа заболеваний, характеризующихся непрогрессирующим поражением центральной нервной системы плода или новорожденного, и сопровождающихся стойким нарушением двигательных функций [1]. Распространенность таких патологий составляет от 1,5 до 4 случаев на 1000 живых новорожденных, что делает ДЦП самым распространенным двигательным нарушением в детском возрасте [2, 3]. Встречаемость ДЦП среди недоношенных детей и детей с экстремально низкой массой тела гораздо выше. Так, по данным F. Miller, среди недоношенных детей частота ДЦП — 1%, у новорожденных с массой тела менее 1500 г — 5–15%, при экстремально низкой массе тела — до 25–30% [3]. Основными этиологическими факторами развития ДЦП является кровоизлияние в головной мозг плода, асфиксия плода, инфекции центральной нервной системы, внутриутробные инфекции, перинатальные травмы [4]. До 80% случаев спастичности в детском возрасте обусловлены ДЦП, а спастичность при ДЦП встречается более чем в 70% случаев. Спастичность является одним из проявлений синдрома верхних мотонейронов, включающим также парез, ухудшение моторного контроля и плохая координация [5, 6]. Около 80% детей с ДЦП имеют поражения верхних конечностей. Спастичность мышц верхних конечностей чаще всего проявляется превалированием тонуса сгибателей над разгибателями, при этом отмечается слабость задействованных мышц, что формирует типичные установки верхней конечности [7]; она влияет на познавательную активность, самообслуживание, перемещение и приносит косметический дискомфорт.

Весь симптомокомплекс поражения верхней конечности при спастических формах ДЦП укладывается в понятие «спастическая рука» и включает приводящую и «внутриротационную» контрактуру в плечевом суставе, сгибательную контрактуру в локтевом суставе, пронаторную установку предплечья, сгибательную контрактуру в лучезапястном суставе и суставах пальцев, приводящую контрактуру 1-го пальца. Формирование патологического паттерна верхней конечности нарушает процесс взятия, захвата, манипуляции и отпускания предметов, препятствует развитию самостоятельного функционирования в повседневной жизни и полноценного участия в социальных, образовательных и досуговых ролях.

Наличие «спастической руки» у пациентов с ДЦП является показанием к хирургическому лечению, цели которого — улучшение функции, устранение косметических дефектов и оптимизация гигиены. Оперативные вмешательства показаны, когда возможности физической реабилитации, ортезирования и ботулинотерапии исчерпаны. Очень важно правильное планирование и определение показаний к оперативному вмешательству, так как у большей части пациентов получить улучшение функции конечности не удастся. Дети и ухаживающие за ребенком должны иметь хорошую мотивацию к послеопе-

рационной реабилитации, достаточную силу мышц, хороший активный двигательный контроль, достаточный интеллектуальный уровень и эмоциональную стабильность [8].

Принципы и алгоритмы оперативного лечения патологии нижней конечности при ДЦП хорошо изучены и описаны. В то же время публикаций, посвященных хирургической коррекции патологических паттернов верхней конечности, практически нет ни в отечественной, ни в зарубежной литературе [9]. Кроме того, не описаны алгоритмы лечения «спастической кисти» и показания к выбору хирургических пособий. Особенности формирования патологических установок верхней конечности при ДЦП и методы их хирургической коррекции является актуальным вопросом, требующим детального изучения. Данная статья является кратким обзором современных методов оперативной коррекции самых распространенных патологических паттернов спастической верхней конечности.

Поиск статей выбранной тематики выполнен в базах данных PubMed, PubMed Central, eLibrary по ключевым словам: «ДЦП», «спастическая рука», «cerebral palsy», «spastic hand», «surgical treatment». Для анализа использовали статьи, изданные за последние 10 лет. Материалы, опубликованные более 10 лет назад, включали в статью в том случае, если в них содержались принципиально важные данные.

**Контрактура плечевого сустава.** Показанием для вмешательства на плечевом суставе обычно является затруднения с личной гигиеной и одеванием детей с тетраплегической формой ДЦП. Часто процедура показана также работающим пациентам для улучшения наружной ротации и отведения плеча [10]. Чаще всего в плечевом суставе отмечается внутренняя ротация и приведение плеча, формируемое за счет грудных мышц. Процедура заключается в полном релизе и Z-образном удлинении сухожилия большой грудной мышцы, выполняемый через дельтопекторальный доступ. При выраженной контрактуре выполняют полное пересечение сухожилия большой и малой грудной мышц. В случаях когда отмечается выраженный тонус широчайшей мышцы спины и малой круглой мышцы, выполняют релиз последних через отдельный задний доступ. Во время процедуры необходима визуализация подмышечного нерва с целью профилактики его повреждения. Часто процедуру сочетают с пересечением длинной и латеральной головки трицепса. Имobilизация после операции не применяется, что позволяет приступить к реабилитации в ранний послеоперационный период [11].

**Контрактура локтевого сустава.** Динамическая сгибательная контрактура локтевого сустава часто наблюдается у детей с гемиплегической формой ДЦП и обычно ассоциирована с активностью контралатеральной конечности. У более тяжелых пациентов часто формируются фиксированные формы сгибательной контрактуры [11]. Детям с функциональной верхней конечностью обычно достаточно Z-образного удлинения бицепса. Детям с тетраплегией и тяжелой контрактурой выполняют полное пересечение двуглавой мышцы плеча, плечевой

мышцы и миофасциальное удлинение плечелучевой мышцы. Доступ выполняют через Z-образный разрез в области локтевой ямки [12]. Тщательно выделяют сухожилия двуглавой мышцы плеча и выполняют ее Z-образное удлинение. Детям с тетраплегией и тяжелой контрактурой после полного выделения сухожилия бицепса выполняют его пересечение и рассечение большей части плечевой фасции прилежащий к бицепсу [12]. В случае сохранения после этого сгибательной установки выполняют миофасциальное удлинение плечелучевой мышцы. Активную и пассивную гимнастику для локтевого сустава начинают в ранний послеоперационный период, за исключением случаев, когда операция сочеталась с вмешательством на предплечье. В этом случае накладывается гипсовая повязка в положении сгибания локтевого сустава 70–80°. При изолированных вмешательствах на локтевом суставе внешняя мобилизация не требуется [13].

**Пронационная контрактура предплечья.** Предплечье является «забытым суставом» в отношении движения и баланса верхней конечности у детей со спастичностью. Движение осуществляется двумя супинаторами (двуглавая мышца плеча и мышца-супинатор) и двумя пронаторами (круглый и квадратный пронатор) [14]. Пронационная установка предплечья формируется практически у половины детей с ДЦП, но чаще наблюдается у детей с гемипаретической формой. Для определения показаний к выполнению вмешательств выделяют четыре формы контрактуры, в которой 1-й тип характеризуется наличием активной супинации, превышающий среднефизиологическое положение предплечья, а 4-й тип — отсутствием как активной, так и пассивной супинации. Так, пациенты с 1-м типом не нуждаются в оперативной коррекции [15, 16].

Самым распространенным вариантом хирургического лечения пронационной контрактуры является так называемый rerouting (англ. переприкрепление) круглого пронатора, предложенный Н. Т. Sakellariades и соавт. [17]. Операция заключается в отсечении круглого пронатора от места прикрепления к лучевой кости, проведение мышцы через межкостный промежуток на тыльную поверхность предплечья, и переприкрепление ее на обратной стороне лучевой кости. Таким образом, круглый пронатор начинает выполнять функцию супинатора, однако Green в своих наблюдениях показал, что rerouting дает только улучшение положения предплечья, но никак не улучшает функцию активной супинации, и ограничил показания к ее выполнению. Он также предостерегает от сочетания релиза круглого и квадратного пронатора, так как это может привести к потере пронации, которая необходима для многих «настолевых» и повседневных действий. У пациентов с нетяжелой контрактурой и с сохранением активной супинации он рекомендует выполнять тенотомию круглого пронатора, а при наличии активной пронации и отсутствии активной супинации — транспозицию круглого пронатора в положение супинатора. При выраженной ригидной контрактуре выполняется деротационная остеотомия лучевой кости или лучевой и локтевой костей [17].

**Контрактура кистевого сустава.** Сгибательная контрактура кистевого сустава отмечается у большинства детей со спастической формой ДЦП. Паттерн формируется в основном за счет локтевого сгибателя запястья (лат. *musculus flexor carpi ulnaris*/FCU), поверхностного и глубокого сгибателей пальцев

(лат. *musculus flexor digitorum superficialis*/FDS и лат. *musculus flexor digitorum profundus*/FDP). Лучевой сгибатель запястья (лат. *musculus flexor carpi radialis*/FCR) и длинная ладонная мышца (лат. *musculus palmaris longus*/PL) значительно реже участвуют в формировании контрактуры. Флекссионное положение запястья ограничивает выполнение основных видов кистевого хвата, а в сочетании со сгибательной контрактурой пальцев практически полностью исключает функцию верхней конечности [18, 19]. Создание баланса в кистевом суставе и в пальцах очень важно для улучшения функции верхней конечности у детей с ДЦП. Выбор хирургического вмешательства всегда должен быть индивидуальным и зависеть от степени контрактуры кистевого сустава и суставов пальцев. Очень важно при осмотре оценить изменения функции пальцев в зависимости от положения запястья. Существует ряд оперативных техник, позволяющих улучшить функцию запястья и кисти. В результате таких операций спастичные мышцы могут быть удлинены или использованы при трансферах к своим антагонистам. У пациентов с тяжелыми ригидными артрогенными контрактурами удаление проксимального ряда костей запястья может быть использовано как предварительный этап подготовки к трансферам. Помимо того, существуют операции, направленные на артродезирование кистевого сустава, которые используются при тяжелых ригидных контрактурах. Самой распространенной операцией на запястье является трансфер FCU на короткий лучевой разгибатель запястья (лат. *musculus extensor carpi radialis brevis*/ECRB) — операция Green. Трансфер показан пациентам, имеющим динамическую сгибательную контрактуру и слабость разгибателей запястья. Вмешательство возможно выполнить через несколько небольших разрезов. Первый разрез делается над дистальным отрезком FCU. Сухожилие аккуратно выделяется и освобождается от фасции до сухожильно-мышечного перехода. В случае сочетания сгибательной контрактуры лучезапястного сустава со сгибательной контрактурой пальцев разрез продлевается до середины предплечья, выделяются сухожилия поверхностного и глубокого сгибателей пальцев, которые удлиняются миофасциальными насечками. Такую же процедуру выполняют с лучевым сгибателем запястья. Второй разрез делается по тыльной поверхности нижней трети предплечья, выделяется сухожилие ECRB. Прошитый конец FCU переводится на тыльную поверхность предплечья через сформированный подкожно канал. Кисть вводится в положение тыльной флексии 20–30°, сухожилие FCU в максимально натянутом положении фиксируется к сухожилию ECRB. Кисть иммобилизуется в данном положении на 3–4 недели. В случае слабости общего разгибателя пальцев возможно «переклечение» FCU на сухожилие общего разгибателя пальцев (лат. *musculus extensor digitorum communis*/EDC) [20, 21].

**Контрактура первого пальца.** Сгибание и приведение первого пальца кисти является одним из самых серьезных препятствий к хорошей функции рук. Практически все виды хвата осуществляются с участием первого пальца. В зарубежной литературе этот паттерн называется thumb-in-palm deformity (деформация «первый палец в ладони»), что в полной мере описывает проблему. Контрактура многофакторная, и при осмотре необходимо оценить все возможные причины патологической установки. Ключевыми моментами являются спастика сгибателей и приво-

дующих мышц первого пальца, слабость абдукторов и разгибателей первого пальца, гипермобильность первого запястно-пястного сустава и дермогенная контрактура первого межпальцевого промежутка. Хирургическое вмешательство должно быть направлено на все составляющие контрактуры.

Контрактура первого пальца практически всегда сопровождается спастичностью собственных мышц тенора. При осмотре необходимо уделять особое внимание тестированию приводящей мышцы первого пальца, короткого сгибателя первого пальца (лат. *musculus flexor pollicis brevis*/FPB) и первой тыльной межкостной мышцы. Отсутствие сгибательной установки первого пястно-фалангового сустава говорит об интактности FPB, в таком случае выполняется релиз аддуктора у места прикрепления. Для улучшения отведения и разгибания первого пальца предложены различные варианты трансферов, включающие плечелучевую длинную ладонную, FCR, локтевой разгибатель запястья (лат. *musculus extensor carpi ulnaris*/ECU), длинный лучевой разгибатель запястья (лат. *musculus extensor carpi radialis longus*/ECRL), ECRB и FDS. В результате трансфера плечелучевая мышца — длинная отводящая мышца первого пальца (лат. *musculus adductor pollicis longus*/APL) не продемонстрировали значимого улучшения активного отведения. По данным современных публикаций, трансфер EPB более успешен. Эффективность процедур, направленных на увеличение разгибания и отведения первого пальца, снижается при нестабильности первого запястно-пястного сустава. Так, при возможности пассивного разгибания первого запястно-пястного сустава более 20°, целесообразно первым этапом выполнить артрорез или хондрорез сустава для улучшения результата дальнейшего трансфера.

**Релиз спастических мышц тенора у начала.** Показанием является наличие активного контроля над спастическими мышцами. Доступ выполняется через разрез в области тенора, начинающийся у запястья и продолжающийся до основания второго пальца. Мышцы тенора (отводящая, противопоставляющая и короткий сгибатель первого пальца (FPB)) отодвигаются у места их прикрепления к поперечной связке запястья, затем отводят первый палец для сохранения напряжения мышц тенора и поэтапно выполняют релиз поверхностных и глубоких мышц тенора. Выделяется аддуктор первого пальца в интервале между общим пальцевым нервом второго и третьего пальцев и сухожилием сгибателя третьего пальца. Место прикрепления мышцы к третьей пястной кости отсекается. В проксимальной части разреза выделяют FPB, и отсекают его от поперечной связки запястья. Релиз первой тыльной межкостной мышцы может быть выполнен из этого же разреза либо из отдельного разреза по тыльной поверхности первого межпальцевого промежутка. После операции первый палец и запястье мобилизуют на четыре недели в нейтральном положении. В течение следующих четырех недель применяется съемная шина для первого пальца [20, 21].

**Релиз спастических мышц тенора у места прикрепления.** При отсутствии контроля приводящей мышцы первого пальца выполняют ее отсечение у места прикрепления. В случаях сохранения частичного контроля за мышцами выполняют фракционное удлинение мышцы у ее сухожильно-мышечного перехода. Доступ к мышцам осуществляют через Z-образный разрез в области складки первого межпальцевого промежутка. Выделяют косую и по-

перечную головки приводящей мышцы и отсекают ее от сесамовидной и пястной костей. В случае удлинения мышцы выполняют косой надрез в области сухожильно-мышечного перехода и аккуратно отводят первый палец, тем самым расслаивая мышцу. В области первой пястной кости в глубине раны дорсальнее приводящей мышцы выделяют первую тыльную межкостную мышцу и отсекают. При нестабильности первого пястнофалангового сустава процедура дополняется артрорезом, выполняемым из этого же доступа. Далее выполняется фиксация сесамовидной кости двумя нерассасывающимися швами к надкостнице первой пястной кости. Первый луч фиксируется спицей Киршнера в положении максимального отведения в пястно-запястном суставе и сгибания в пястно-фаланговом суставе порядка 10°. Иммобилизация запястья и первого пальца осуществляется на четыре недели. Спица удаляется через четыре недели, иммобилизация сохраняется до восьми недель [21].

**Трансфер (пероутинг) длинного разгибателя первого пальца.** Операция показана детям с функционирующим длинным разгибателем первого пальца (лат. *musculus extensor pollicis longus*/EPL). В норме EPL имеет частично отводящую функцию, после трансфера мышца становится «чистым» аддуктором. Обычно операцию сочетают с релизом мышц тенора, ее выполняют не в виде трансфера, а в варианте «перенаправления». Доступ к мышце осуществляют через продольный или поперечный разрезы по тыльной поверхности запястья над бугорком Листера; рассекается третий канал разгибателей и извлекается сухожилие EPL. Сухожилие смещается в радиальном направлении и фиксируется в этой области петлей из лоскута удерживателя разгибателей или отщепом сухожилия длинной отводящей мышцы. Рекомендуется иммобилизация в короткой повязке четыре недели.

**Результаты хирургической коррекции.** По данным ретроспективного исследования, хирургические вмешательства на сухожильно-мышечном аппарате верхней конечности у детей с ДЦП значительно улучшают функциональность рук. Так, проанализировав результаты операций у 134 человек, А. Е. Van Heest и соавт. докладывают об улучшении функции верхней конечности у детей в среднем на 2,6 балла по функциональной шкале House [22]. Исследование также показало выраженную корреляционную связь уровня контроля над конечностью и хорошим функциональным результатом хирургического вмешательства. Аналогичные результаты показали исследования L. B. Dahlin и соавт. [23] и А. С. Eliasson и соавт. [24], описывающие улучшение функции рук, упрощение самообслуживания и личной гигиены. В. R. Johnstone и соавт. [25] продемонстрировали статистически значимые улучшения в ретроспективном обзоре результатов лечения 48 детей после многоуровневых операций на верхних конечностях при ДЦП, при этом 85% детей (их опекунов) положительно оценили результаты хирургических вмешательств [26]. Однако все современные публикации, рекомендуемые хирургические вмешательства на верхних конечностях, основаны на ретроспективных и описательных исследованиях; сегодня отсутствуют рандомизированные исследования, сравнивающие исходы хирургических вмешательств с группами контроля. Кроме того, нет объективных функциональных шкал для оценки результатов лечения спастической верхней конечности.

**Заключение.** Хирургические методы лечения спастической верхней конечности значительно улучшают



ее функцию и качество жизни детей с ДЦП, однако вопросы хирургической тактики, алгоритмизации оперативных пособий, определения показаний и противопоказаний к операциям остаются открытыми. Данные современной литературы, описывающие результаты оперативных вмешательств, часто основаны на ретроспективных исследованиях и не лишены субъективизма в оценке результатов. Современные исследования должны быть рандомизированными, а оценка результатов — проводиться по объективным функциональным шкалам. Дискутабельным остается вопрос отбора пациентов для хирургических вмешательств, основанного на объективных критериях. Все авторы согласны с тем, что реабилитация после операции требует от пациентов хорошей мотивации, определенного интеллектуального уровня, мышечной силы и произвольного контроля.

Применение хирургических методов лечения спастической верхней конечности считается перспективным направлением, однако необходимо совершенствовать критерии отбора пациентов и методы оценки результатов их лечения. Создание подробных алгоритмов ведения пациентов со спастической верхней конечностью облегчит практику оперирующих ортопедов и позволит улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках инициативного плана НИР НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского ГМУ имени В.И. Разумовского «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики травм и заболеваний опорно-двигательной и нервной систем» (регистрационный номер НИОКТР АААА-А18-118060790019-0).

#### References (Литература)

- Hoare B. Rationale for using botulinum toxin A as an adjunct to upper limb rehabilitation in children with cerebral palsy. *J Child Neurol* 2014; 29 (8): 1066–76. DOI: 10.1177/0883073814533196.
- Kristi SW, Aaron D. Management of Joint Contractures in the Spastic Upper Extremity. *Hand Clin* 2018; 34 (4): 517–28. DOI: 10.1016/j.hcl.2018.06.011.
- Miller F. Cerebral palsy. Springer-Verlag. New York, 2005. 1055 p. DOI: 10.1007/b138647.
- Stavsky M, Mor O, Mastrolia SA, et al. Cerebral palsy — trends in epidemiology and recent development in prenatal mechanisms of disease, treatment, and prevention. *Front Pediatr* 2017; (5): 21.
- Leafblad ND, Van Heest AE. Management of the spastic wrist and hand in cerebral palsy. *J Hand Surg Am* 2015; 40 (5): 1035–40. DOI: 10.1016/j.jhsa.2014.11.025.
- Wood KS, Daluiski A. Management of joint contractures in the spastic upper extremity. *Hand Clin* 2018; 34 (4): 517–28. DOI: 10.1016/j.hcl.2018.06.011.
- Feriha H, Sajra U, Deniz B, et al. Hand function in children with unilateral spastic cerebral palsy. *Med Glas (Zenica)* 2019; 16 (1): 66–70. DOI: 10.17392/967–19.
- Chin TYP, Duncan JA, Johnstone BR, et al. Management of the upper limb in cerebral palsy. *Journal of Pediatric Orthopedics B* 2005; 14 (6): 389–404. DOI: 10.1097/01202412-200511000-00001.
- Peter C. Surgical management of the spastic forearm, wrist, and hand: evidence based treatment recommendations. *JBJS reviews* 2019; 7 (7): e5. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.18.00172.
- Chibirov GM, Leonchuk SS, Ezhova KS, et al. Operative treatment of orthopedic complications in upper limb in children and adults with cerebral palsy. *Genij Ortopedii* 2018; 24 (3): 312–20. Russian (Чибиров Г.М., Леончук С.С., Ежова К.С. и др. Оперативное лечение ортопедических осложнений ДЦП на верхней конечности у детей и взрослых. *Гений ортопедии* 2018; 24 (3): 312–20). DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-3-312-320.
- Wolfe S, Pederson W, Scott H. Green's operative hand surgery. 7th ed. Elsevier, 2016; 2091 p.
- Carlson MG, Hearn KA, Inkellis E, et al. Early results of surgical intervention for elbow deformity in cerebral palsy based on degree of contracture. *J Hand Surg Am* 2012; 37 (8): 1665–71. DOI: 10.1016/j.jhsa.2012.05.013.
- Gong HS, Cho He, Chung CY, et al. Early results of anterior elbow release with and without biceps lengthening in patients with cerebral palsy. *J Hand Surg Am* 2014; 39 (5): 902–9. DOI: 10.1016/j.jhsa.2014.02.012.
- Andreev AA, Ryzhikov DV, Gubina EV. Surgical treatment of stiffness and motion disorders of upper limb in children with spastic cerebral palsy (review). *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2016; 22 (3): 135–45. Russian (Андреев А.А., Рыжиков Д.В., Губина Е.В. Хирургическое лечение контрактур и двигательных установок верхней конечности у детей со спастическими формами ДЦП (обзор литературы). *Травматология и ортопедия России* 2016; 22 (3): 135–45). DOI: 10.21823/2311-2905-2016-22-3-135-145.
- Novikov VA, Umnov VV, Zvozil AV. Surgical treatment of pronation contracture of the forearm in patients with infantile cerebral palsy. *Pediatric Traumatology, Orthopedics and Reconstructive Surgery* 2014; 2 (1): 39–45. Russian (Новиков В.А., Умнов В.В., Звозиль А.В. Хирургическое лечение контрактур и двигательных установок верхней конечности у детей со спастическими формами ДЦП (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2014; 2 (1): 39–45).
- Novikov VA, Umnov VV. Surgical treatment of thumb adduction contracture in children with infantile cerebral palsy. *Pediatric Traumatology, Orthopedics and Reconstructive Surgery* 2015; 3 (2): 25–31. Russian (Новиков В.А., Умнов В.В. Хирургическое лечение сгибательно-приводящей контрактуры первого пальца кисти у детей с детским церебральным параличом. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста* 2015; 3 (2): 25–31). DOI: 10.17816/ptors3225–31.
- Sakellarides HT, Mital MA, Lenzi WD. Treatment of pronation contractures of the forearm in cerebral palsy by changing the insertion of the pronator radii teres. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63 (4): 645–52.
- Čobeljić G, Rajković S, Bajin Z, et al. The results of surgical treatment for pronation deformities of the forearm in cerebral palsy after a mean follow-up of 17.5 years. *J Orthop Surg Res* 2015; 10 (1): 106. DOI: 10.1186/s13018-015-0251-3.
- Umnov DV, Novikov VA. Diagnostics and treatment of spastic hand in children with infantile cerebral palsy: the review. Part 1. The assessment of upper extremity state. *Traumatology and Orthopedics of Russia* 2010; (1): 124–30. Russian (Умнов В.В., Новиков В.А. Диагностика и лечение спастической руки у детей с детским церебральным параличом: состояние вопроса по данным мировой литературы. Часть I. Оценка состояния верхней конечности у детей с детским церебральным параличом. *Травматология и ортопедия России*. 2010; (1): 124–130). DOI: 10.21823/2311-2905-2010-01-124-130.
- Ozkan T, Bicer A, Aydin HU, et al. Brachialis muscle transfer to the forearm for the treatment of deformities in spastic cerebral palsy. *J Hand Surg Eur* 2013; 38 (1): 14–21. DOI: 10.1177/1753193412444400.
- Patterson JM, Wang AA, Hutchinson DT. Late deformities following the transfer of the flexor carpi ulnaris to the extensor carpi radialis brevis in children with cerebral palsy. *J Hand Surg Am* 2010; 35 (11): 1774–78. DOI: 10.1016/j.jhsa.2010.07.014.
- Van Heest AE, House JH, Cariello C. Upper extremity surgical treatment of cerebral palsy. *J Hand Surg Am* 1999; 24 (2): 323–30. DOI: 10.1053/jhsu.1999.0323.
- Dahlin LB, Komoto-Tufvesson Y, Salgeback S. Surgery of the spastic hand in cerebral palsy. Improvement in stereognosis and hand function after surgery. *J Hand Surg Br* 1998; 23 (3): 334–39. DOI: 10.1016/s0266–7681 (98) 80053–3.
- Eliasson AC, Ekholm C, Carlstedt T. Hand function in children with cerebral palsy after upper limb tendon transfer and muscle release. *Dev Med Child Neurol* 1998; (40): 612–21. DOI: 10.1111/j.1469–8749.1998.tb15427.x.
- Johnstone BR, Richardson PWF, Coombs CJ, et al. Functional and cosmetic outcome of surgery for cerebral palsy in the upper limb. *Hand Clin* 2003; 19 (4): 679–86. DOI: 10.1016/S0749–0712 (03) 00031–3.
- Tranchida GV, Van Heest AE. Outcomes after surgical treatment of spastic upper extremity conditions. *Hand Clin* 2008; (34): 583–91. DOI: 10.1016/j.hcl.2018.06.014.



## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АХОНДРОПАЗИЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАРНОЙ МАССЫ (ИССЛЕДОВАНИЕ «СЛУЧАЙ–КОНТРОЛЬ»)

**М. Х. Тимаев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач — травматолог-ортопед детского травматолого-ортопедического отделения; **А. В. Сертакова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, научный сотрудник отдела инновационных проектов и технологий в ортопедии, кандидат медицинских наук; **А. В. Алиева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, врач-ординатор детского травматолого-ортопедического отделения.

### COMPARATIVE ANALYSIS OF SURGICAL OUTCOMES FOR ACHONDROPLASIC CHILDREN RECEIVING PRP-THERAPY (A CASE–CONTROL STUDY)

**M. Kh. Timaev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Trauma Orthopedist of Department of Pediatric Traumatology and Orthopedics; **A. V. Sertakova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Research Assistant of Department of Innovative Projects for Traumatology and Orthopedics, PhD; **A. V. Alieva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Resident Doctor of Department of Pediatric Traumatology and Orthopedics.

Дата поступления — 14.05.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Тимаев М. Х., Сертакова А. В., Алиева А. В.** Сравнительный анализ результатов хирургического лечения детей с ахондроплазией с использованием обогащенной тромбоцитарной массы (исследование «случай-контроль»). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 757–761.

**Цель:** оценить результаты хирургического лечения пациентов детского возраста с ахондроплазией (АХП) на фоне применения плазмы, обогащенной тромбоцитами (platelet rich plasma/PRP), в контексте удлинения длинных трубчатых костей. **Материал и методы.** За 2014–2018 гг. на базе детского травматолого-ортопедического отделения НИИТОН СГМУ обследовано и прооперировано 27 пациентов с АХП, средний возраст которых составил  $4,7 \pm 2,1$  лет (интервал 4–11 лет). Обследование проводили в объеме стандартного клинического обследования и рентгенологического обследования. Все пациенты были разделены на две группы, критерием разделения служило интраоперационное применение PRP-терапии (аутоплазматерапия или плазмолифтинг). Первую группу ( $n=14$ ) составили больные, которым выполнялся чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез без применения PRP (англ. Platelet-Rich Plasma — обогащенная тромбоцитами плазма), во 2-й группе ( $n=13$ ) всем пациентам введена PRP. **Результаты.** В 1-й группе ( $n=14$ ) индекс консолидации регенерата (distraction consolidation index/DCI) составил  $72 \pm 7$  дней/см (хорошие и удовлетворительные результаты) и средний размер достигнутого регенерата —  $4,5 \pm 2,5$  см. Во 2-й группе с применением PRP DCI составлял  $65 \pm 10$  дней/см (хорошие результаты), а размер регенерата —  $6,5 \pm 2,5$  см. В 1-й группе преобладали секционные, латеральные и центральные формы регенерата, у пациентов после PRP-терапии отмечали веретенообразную и цилиндрическую формы регенерата. **Заключение.** Применение PRP-терапии на всех этапах плановой дистракции при остеотомии конечностей позволяет значимо улучшить индекс консолидации, активизировать ремоделирование костной ткани в зоне остеотомии с геометрически более выгодным типом формирования костных трабекул.

**Ключевые слова:** ахондроплазия, чрескостный дистракционный остеосинтез, PRP-терапия.

**Timaev M Kh, Sertakova AV, Alieva AV.** Comparative analysis of surgical outcomes for achondroplastic children receiving PRP-therapy (a case-control study). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 757–761.

**Objective:** To assess surgical outcomes in achondroplastic pediatric patients receiving PRP-therapy (Platelet-Rich Plasma therapy) for lengthening long bones. **Material and Methods:** 27 achondroplastic patients had been examined and operated in the pediatric trauma orthopedic department of the Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky in 2014–2018, their mean age  $4.7 \pm 2.1$  y. o. (4–11 y. o. range). The examination involved conventional clinical examination as well as X-ray examination. All patients were divided into 2 groups, the division criteria being intraoperative application of PRP-therapy (autoplasma therapy or plasmolifting). Group 1 ( $n=14$ ) was made up of patients who had undergone transosseous compression distraction osteosynthesis with no PRP employed while all patients of Group 2 ( $n=13$ ) had received PRP injections. **Results:** The distraction consolidation index (DCI) in Group 1 ( $n=14$ ) was  $72 \pm 7$  days/cm (good and satisfactory results) and the average length of the grown distraction was  $4.5 \pm 2.5$  cm. In PRP-therapy employed Group 2 DCI was  $65 \pm 10$  days/cm (good results) and the distraction length was  $6.5 \pm 2.5$  cm. In patients of Group 1 sectioned, lateral and central forms of the distraction prevailed while in patients who had received PRP-therapy spindle and cylinder forms of the distraction were observed. **Conclusion:** PRP-therapy employed in all stages of the elective distraction at limb osteotomy allows significant DCI improvement as well as activation of bone tissue remodeling in the osteotomy area, the geometric type of trabeculae formation being more beneficial.

**Keywords:** achondroplasy, transosseous distraction osteosynthesis, PRP-therapy.

**Введение.** АХП представляет собой редкое генетическое заболевание, вызванное точечной мутацией гена, кодирующего рецептор фактора роста фибробластов (FGFR3), с пенетрантностью в 100%. Относится к категории скелетных системных дисплазий, характеризующейся ненормальным энхондраль-

ным ростом трубчатых костей, позвоночника и костей черепа (специфический фенотип) [1, 2]. Частота распространённости в мире приблизительно 1:10000–30000 новорожденных без привязанности к половой принадлежности [2]. Пациенты с АХП отличаются хорошим уровнем соматического и психического здоровья, однако у них имеются ортопедические и неврологические проблемы. Относительно качества жизни больных особенно беспокоит низкорослость, в среднем рост мужчин достигает  $131 \pm 5,6$  см,

а у женщин —  $124 \pm 5,9$  см. В связи с этим на данный момент актуальна хирургическая ортопедическая коррекция в виде удлинения, позволяющая увеличить рост в среднем на 20,5 см [3, 4]. Эффективным и широко применяемым в отношении удлинения конечностей по-прежнему является метод аппаратного компрессионно-дистракционного остеосинтеза с поэтапным формированием костной мозоли. Вместе с тем, на период хирургической коррекции длины конечностей также важно обеспечить полноценность дистракционного регенерата, что решается различными путями ускорения ремоделирования костной ткани. Большое распространение для регенерации суставных тканей получили технологии внедрения клеток и клеточных продуктов в качестве «ускорителя» регенерации. Несмотря на повсеместное использование отдельных направлений ортобиологии в педиатрической практике (PRP-терапии, дериватов костного мозга), исследования в отношении их доказанной эффективности и валидности применения не проводились [5–7]. В связи с этим, мы представили результаты одномоментного «случай-контроль»

исследования PRP-терапии в детской ортопедии как одного из шагов вперед.

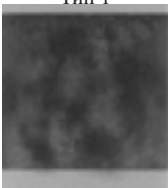



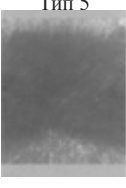
**Цель** — оценить результаты лечения пациентов с АХП с использованием PRP-терапии в контексте удлинения длинных трубчатых костей.



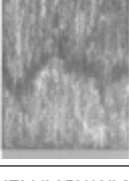

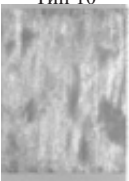
**Материал и методы.** На базе детского травматолого-ортопедического отделения НИИТОН СГМУ за период с 2014 по 2018 г. обследовано и прооперировано 27 пациентов с АХП, средний возраст которых составил  $4,7 \pm 2,1$  года (интервал 4–11 лет), сроки наблюдения составили  $4,2 \pm 0,5$  года. Использовали рентгенологические параметры классификации R. Li с соавт. [8], созданной для специальной оценки костного регенерата по форме в сочетании с характеристиками индекса консолидации (табл.).

Исследование проводилось на основании подписания информированного согласия законными представителями испытуемых и разрешения Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 1 от 20.01.2014) согласно этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации.

Таблица

Классификация дистракционного регенерата R. Li с соавт., 2006 [8]

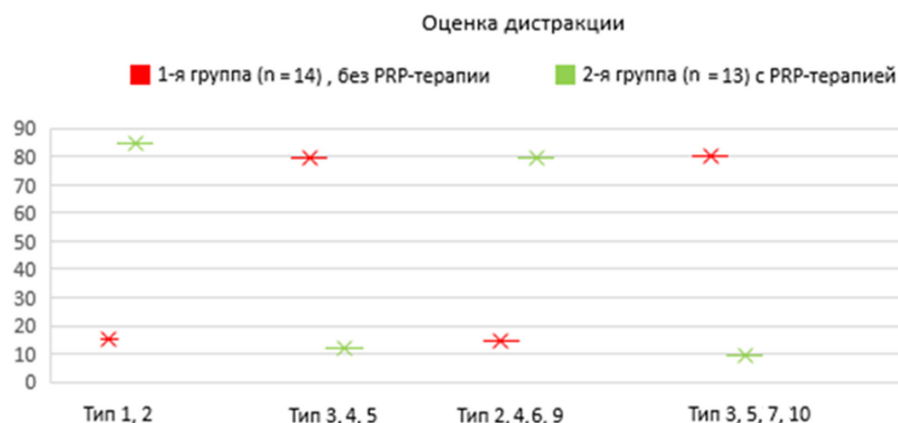
Тип регенерата	Характеристика
Тип 1 	В течение первых 30 дней после остеотомии формируется бесструктурная костная модель регенерата с островками костной ткани
Тип 2 	Через 2 месяца после операции формируется регенерат в виде однородных продольных столбиков низкой плотности, соединяющих линии остеотомии
Тип 3 	Через 2 месяца после операции имеется новообразованная кость в виде плотной мозоли с островками полноценной костной ткани с достаточной фиксацией фрагментов после остеотомии
Тип 4 	Через 3 месяца после операции сформированы боковые костные массы с центральной рентгеногативной зоной регенерата
Формирование регенерата в первые 3 месяца после остеотомии может происходить по типу 1, 2, 3 или 4	
Тип 5 	Возникает через 4 месяца после операции и представляет собой овальную костную мозоль с явлениями склероза у концов кости и разреженностью в средней части регенерата. Данный тип интерпретируется как регенерат плохого качества

Тип регенерата	Характеристика
<p>Тип 6</p> 	<p>Костная мозоль имеет равномерную промежуточную плотность с плотным окостенением. Кость становится структурно непрерывной</p>
<p>Тип 7</p> 	<p>Регенерат имеет промежуточную плотность с неоднородным строением. Костная масса регенерата аморфна, включает кисты. Этот тип формируется через 5 месяцев после операции.</p>
<p>Тип 8</p> 	<p>Появляется через 6–7 месяцев после операции. Представляет собой зубчатую костную мозоль с зонами просветления.</p>
<p>Типы регенерации 5–8 расцениваются как промежуточные формы и указывают на раннюю стадию консолидации</p>	
<p>Тип 9</p> 	<p>Демонстрирует нормальную костную плотность с гомогенной структурой, возникает через 9 месяцев после остеотомии. Сформирована кортикальная костная пластина регенерата</p>
<p>Тип 10</p> 	<p>Регенерат неоднородной плотности, имеются дефекты в виде кист, фрагменты сливаются, однако имеется неоднородность регенерата, в участках кортикального слоя — зубчатые просветления и дефекты</p>

Примечание: типы консолидации коррелируют с индексом консолидации (DCI), для которого вычислены средние нормальные значения: прирост 72 дня/1 см (SD±42 дня) и общая длина регенерата 6,5 см (SD±3,3). Типы регенерата 2, 4, 6 и 9 соответствуют хорошему результату (DCI<80 дней/см), тогда как типы 3, 5, 7 и 10 более вероятны для сниженного темпа костного прироста (DCI > 80 дней/см). Типы 5 и 7 демонстрируют, что существует необходимость в лечебной тактике, чтобы избежать неудовлетворительного исхода.

В 1-ю группу вошли 14 пациентов, которым выполнен чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез без стимуляции ремоделирования костной ткани. Во 2-ю группу были включены 13 пациентов, объем оперативного вмешательства которых составил аутоплазмотерапия + чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез. Приготовление и инъекцию обогащенной тромбоцитами плазмы осуществляли в условиях перевязочного кабинета с последующей доставкой в операционную по стандартизованной методике. После этапа наложения аппарата внешней фиксации (АВФ) специальным шприцом PRP-масса вводилась непосредственно в зону остеотомии. В ранний послеоперационный период проводили дистракцию по 0,25 мм 4 раза (1 мм в сутки). На этапе амбулаторного долечивания продолжали дистракцию в том же объеме, чему обучали родителей. Продолжительность дистракции — 2,5 месяца, временной вариационный ряд нахождения пациентов с АВФ составлял 4,5–7,5 месяца (4,9 [4,2; 7,9]). Точки исследования фиксировали с помощью оценки размеров дистракционного регенерата и типа регенерата [8] — каждые 10 дней в период дистрак-

ции, затем раз в месяц до полного образования костной мозоли (3–6 месяцев). Удлинение выполнялось следующим образом: монолокально накладывались АВФ «плечо — плечо», «бедро — бедро», «голень — голень». На бедро — АВФ, состоящий из двух сегментов, на каждом сегменте по два стержня Шанца, сегменты соединены между собой двумя резьбовыми штангами. Дистракция по стандартной схеме на 7-е сутки по 0,25 мм 4 раза в сутки. На голени применялся АВФ, состоящий из колец, спиц Киршнера и соединяющих узлов. Удлинение происходило параллельно симметрично с поэтапным рентгеноконтролем 10–14 дней один раз до окончания дистракции. Общая длина варьировалась от 15 до 17 см; бедро — 8–9 см, голень 7–8 см, плечо — 6–8 см. Статистическое исследование проводили с помощью пакета надстроек к Microsoft Excel AtteStat 12.0.5 («Microsoft Corporation», США). Количественные показатели представляли в формате медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q1; Q3]. Оценку значимости различий медиан осуществляли при помощи непараметрического критерия Манна — Уитни в связи с малочисленностью выборки и опровержением



Рентгенологическая сравнительная оценка дистракционного регенерата у пациентов разных групп по совокупности контрольных исследований (10 дней; 30 дней; 60–90 дней; 120–180 дней), данные переведены в %

гипотезы о нормальном распределении вариационных рядов критериями Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Статистическая гипотеза считалась достоверной при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В 1-й группе ( $n=14$ ) индекс консолидации (DCI) составил  $72 \pm 7$  дней/см (хорошие и удовлетворительные результаты), средний размер достигнутого регенерата —  $4,5 \pm 2,5$  см ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе с применением PRP DCI составлял  $65 \pm 10$  дней/см (хорошие результаты), размер регенерата —  $6,5 \pm 2,5$  см ( $p < 0,05$ ). Несмотря на удовлетворительные показатели DCI в двух группах, значения в первой были пограничными и близкими к удовлетворительным, в то время как во 2-й группе фиксировали хорошие результаты как по консолидации, так и по размерам достигнутой дистракции. Динамика в отношении формы и типа регенерации представлена на рис.

Как следует из анализа данных, у пациентов 2-й группы преобладала веретенообразная и цилиндрическая форма регенерата, в 1-й группе отмечали наличие латерального, секционного и центрального характера регенератов. Удовлетворительным результатом лечения считали удлинение сегмента на 6,5–8 см и образование костной мозоли в течение 4–6 месяцев. Восстановление пациентов после оперативного лечения во 2-й группе исследования статистически значимо происходило в более короткие сроки по сравнению с пациентами 1-й группы. Средний срок возвращения пациентов к режиму обычных физических нагрузок в 1-й группе составил  $7,5 \pm 0,8$  месяца, во 2-й группе —  $5,0 \pm 0,5$  месяца.

**Обсуждение.** Немалый опыт применения PRP в травматологии и ортопедии подтолкнул нас к изучению ее эффектов при ятрогенных остеотомиях, в частности при АХП. PRP представляет собой естественный источник сигнальных молекул, которые активируют высвобождение ростовых факторов, цитокинов и других биологически активных веществ, способствующих модификации обмена микроокружения организма [9–12]. Концепцию данной разновидности плазмы разработали гематологи в 1970-е гг. для лечения тромбоцитопении [13, 14]. Спустя 10 лет PRP стали использовать во многих областях медицины (челюстно-лицевая хирургия, дерматология и др.), включая ортопедию. Применительно к нашей области ценностью обладают следующие компоненты плазмы: семейство морфогенетических белков (BMP), TGF $\beta$ , PDGF, VEGF/FGF,

которые контролируют ключевые звенья остеобластообразования, ремоделирования хряща и ангиогенеза [13]. К примеру, масштабный систематический обзор A. Roffi с соавт. [15], включающий 45 доклинических и 19 клинических исследований, демонстрировал хорошие результаты консолидации костных дефектов в 91,1%, с гистологической верификацией стимуляции остеогенеза — в 84,4%. Немало работ и российских авторов, доказывающих позитивный эффект применения PRP при лечении переломов и ложных суставов [16–18].

Рентгенологические данные, полученные у пациентов с применением PRP, демонстрировали наиболее благоприятные формы образования костного дистракционного регенерата, а также типа консолидации (типы 2, 4, 6, 9) [19–21]. Данным типам регенерации присущи формирование однородной плотной костной ткани, раннее формирование боковых стенок из костных балок и кортикального вещества [8].

Таким образом, дистракционный остеосинтез в комбинации с PRP-терапией позволяет пациентам быстрее адаптироваться среди сверстников, «догнать» их по физическим показателям по сравнению с изолированным оперативным вмешательством, однако требуется более продолжительное изучение пациентов с АХП. Наше исследование лимитировано по количеству наблюдений, а также времени контроля использованием классического метода диагностики (рентгенологии); в дальнейшем его планируется расширить.

**Выводы.** У пациентов с применением аутоплазматерапии сформировались наиболее благоприятные типы дистракционного регенерата по классификации R. Li с соавт. (2006), а индекс консолидации оставался в пределах средних нормальных значений. Применение PRP-терапии на всех этапах плановой дистракции при остеотомии конечностей позволяет значимо улучшить индекс консолидации, активизировать ремоделирование костной ткани в зоне остеотомии с геометрически более выгодным типом формирования костных трабекул.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках разработки темы инициативного плана НИИТОН Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского «Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики травм и заболеваний опорно-двигательной и нервной систем» (регистрационный номер АААА-А18-А18-118060790019-0).



## References (Литература)

1. Ornitz DM, Legeai-Mallet L. Achondroplasia: Development, Pathogenesis, and Therapy. *Developmental dynamics* 2017; (246): 291–309. DOI: 10.1002/DVDY.24479.
2. Unger S, Bonafe L, Gouze E. Current Care and Investigational Therapies in Achondroplasia. *Curr Osteoporos Rep* 2017; (2): 53–60. DOI: 10.1007/s11914-017-0347-2.
3. Diachkova GV, Aranovich AM, Diachkov KA, et al. Orthopaedic, psychological, social and philosophical aspects of achondroplasia patients treated with the Ilizarov method. *Genij Ortopedii* 2018; 24 (4): 465–73. Russian (Дьячкова Г.В., Аранович А.М., Дьячков К.А. и др. Ортопедические, психологические, социальные и философские аспекты в решении проблемы лечения больных ахондроплазией по методу Илизарова. *Гений ортопедии* 2018; 24 (4): 465–73). DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-4-465-473.
4. Shchukin AA, Aranovich AM, Popkov AV, et al. Evaluation of the results of lower limb lengthening in patients with systemic skeletal diseases accompanied by pathologically short stature. *Genij Ortopedii* 2014; (2): 44–51. Russian (Щукин А.А., Аранович А.М., Попков А.В. и др. Оценка результатов удлинения нижних конечностей у больных с системными заболеваниями скелета, сопровождающимися патологически низким ростом. *Гений ортопедии* 2014; (2): 44–51).
5. Fice MP, Miller JC, Hannon CP, et al. The Role of platelet-rich plasma in cartilage pathology: an updated systematic review of the basic science evidence. *Arthroscopy* 2019; 35 (3): 961–76. DOI: 10.1016/j.arthro.2018.10.125.
6. Goddard NV, Waterhouse N. Regenerative medicine, stem cell therapies, and platelet-rich plasma: where is the evidence? *Aesthetic Surgery Journal* 2020; 40 (4): 460–5. DOI: 10.1093/asj/sjz317.
7. Murphy RF, Mooney JF. Orthobiologics in pediatric orthopedics. *Orthop Clin North Am* 2017; 48 (3): 323–31. DOI: 10.1016/j.ocl.2017.03.007.
8. Li R, Saleh M, Yang L, et al. Radiographic classification of osteogenesis during bone distraction. *J Orthop Res* 2006; 24 (3): 339–47. DOI: 10.1002/jor.20026.
9. Alves R, Grimalt RA. Review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification. *Skin Appendage Disord* 2018; 4 (1): 18–24. DOI: 10.1159/000477353.
10. Andia I, Abate M. Platelet-rich plasma: underlying biology and clinical correlates. *Regen Med* 2013; (8): 645–58. DOI: 10.2217/rme.13.59.
11. Andia I. Platelet-rich plasma biology. In: Alves R, Grimalt R., eds. *Clinical Indications and Treatment Protocols with Platelet-Rich Plasma in Dermatology*. Barcelona: Ediciones Mayo, 2016; p. 3–15.
12. Rughetti A, Giusti I, D'Ascenzo S, et al. Platelet gel-released supernatant modulates the angiogenic capability of human endothelial cells. *Blood Transfus* 2008; (6): 12–7. DOI: 10.2450/2008.0026–07.
13. Dhurat R, Sukesh MS. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg* 2014; 7 (4): 189–97. DOI: 10.4103/0974–2077.150734.
14. Klymovytskyi VH, Soloviov IA. The use of platelet-rich plasma in the treatment of soft and bone tissue injuries (review). *Trauma* 2015; 16 (6): 77–80. Russian (Климовицкий В.Г., Соловьев И.А. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в лечении повреждений мягких и костных тканей (обзор литературы). *Trauma* 2015; 16 (6): 77–80).
15. Roffi A, Matteo BD, Krishnakumar GS, et al. Platelet-rich plasma for the treatment of bone defects: from pre-clinical rational to evidence in the clinical practice. A systematic review. *International Orthopedics* 2017; 41 (2): 221–37. DOI: 10.1007/s00264-016-3342-9.
16. Malygina MA, Borovkova NV, Sakharova OM, et al. The use of platelet rich plasma in diseases and injuries of the musculoskeletal system. *Transplantology* 2017; 9 (4): 325–34. Russian (Малыгина М.А., Боровкова Н.В., Сахарова О.М. и др. Применение богатой тромбоцитами плазмы при заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата. *Трансплантология* 2017; 9 (4): 325–34). DOI: 10.23873/2074-0506-2017-9-4-325-334.
17. Kesyan GA, Berchenko GN, Urazgildeev RZ, et al. Combined application of platelet-rich plasma and biocomposite material collapan in complex treatment of patients with non-united fractures and pseudarthrosis of extremity long bones. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics* 2011; (2): 26–32. Russian (Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З. и др. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно не срастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова* 2011; (2): 26–32).
18. Obolenskij VN, Ermolova DA, Makarov MS. Regeneration processes stimulation for chronic wounds using PRP: clinical experimental study. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky journal* 2016; (1): 38–43. Russian (Оболенский В.Н., Ермолова Д.А., Макаров М.С. Стимуляция регенераторных процессов в хронических ранах с помощью богатой тромбоцитами аутоплазмы: клинико-экспериментальное исследование. *Клиническая и экспериментальная хирургия* 2016; (1): 38–43).
19. Vade A, Eissenstat R. Radiographic features of bone lengthening procedures. *Radiology* 1990; (174): 531–7.
20. Eyres KS, Bell MJ, Kanis JA. Methods of assessing new bone formation during limb lengthening. *Ultrasonography, dual energy X-ray absorptiometry and radiography compared*. *J Bone Joint Surg* 1993; (75): 358–64.
21. Minty I, Maffulli N, Hughes TH. Radiographic features of limb lengthening in children. *Acta Radiol* 1994; (35): 555–9.

## ВЫБОР ТАКТИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ ДОРЗАЛЬНЫХ ДЕКОМПРЕССИВНО-СТАБИЛИЗИРУЮЩИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА ПОЯСНИЧНОМ ОТДЕЛЕ ПОЗВОНОЧНИКА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ДЕГЕНЕРАТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ СМЕЖНОГО СЕГМЕНТА

**В. А. Бывальцев** — ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии и инновационной медицины, ОАО «РЖД» — главный нейрохирург, ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина», руководитель центра нейрохирургии; **А. А. Калинин** — ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России, доцент кафедры нейрохирургии и инновационной медицины; ЧУЗ КБ «РЖД-Медицина» г. Иркутска, врач-нейрохирург центра нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **Ю. Я. Пестряков** — ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России, докторант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, кандидат медицинских наук; КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, заведующий отделением нейрохирургии; **А. В. Спиридонов** — ФГБОУ ВО «Иркутский ГМУ» Минздрава России, аспирант кафедры нейрохирургии и инновационной медицины, КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярск, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии.

## THE CHOICE OF PERFORMING TACTICS OF DORSAL DECOMPRESSIVE-STABILIZING INTERVENTIONS ON THE LUMBAR SPINE FOR THE PREVENTION OF DEGENERATIVE DISEASE OF AN ADJACENT SEGMENT

**V.A. Byvaltsev** — Irkutsk State Medical University, Head of Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Chief Neurosurgeon of Russian Railways, Clinical Hospital "Russian Railways Medicine", Head of the Center of Neurosurgery, DSc; **A. A. Kalinin** — Irkutsk State Medical University, Associate Professor of Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Clinical Hospital "Russian Railways Medicine", Neurosurgeon of the Center of Neurosurgery, PhD; **Yu. Ya. Pestryakov** — Irkutsk State Medical University, Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Head of Department of Neurosurgery, PhD; **A. V. Spiridonov** — Irkutsk State Medical University, Postgraduate Student of Department of Neurosurgery and Innovative Medicine, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Neurosurgeon of Department of Neurosurgery.

Дата поступления — 14.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Бывальцев В. А., Калинин А. А., Пестряков Ю. Я., Спиридонов А. В.** Выбор тактики выполнения дорзальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств на поясничном отделе позвоночника для профилактики дегенеративного заболевания смежного сегмента. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 762–768.

**Цель:** Сравнительный анализ результатов дорзальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств (ДДСВ) на поясничном отделе позвоночника для обоснования метода профилактики дегенеративного заболевания смежного сегмента (ДЗСС). **Материал и методы.** В ретроспективное исследование включено 79 пациентов, выделено две группы: в I ( $n=41$ ) проводилось одноуровневое, во II ( $n=38$ ) двухуровневое ДДСВ, с ригидной стабилизацией смежного позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) при наличии признаков его дегенерации. Оценены клинические исходы, инструментальные данные, хирургические осложнения. **Результаты.** В послеоперационный период отмечено снижение болевого синдрома, улучшение качества жизни в двух группах ( $p<0,001$ ). При межгрупповом сравнении по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), ODI, SF-36 во II группе результаты при выписке были ниже чем в I группе ( $p<0,001$ ), через 3, 6, 12 месяцев отмечалось сопоставимое улучшение качества жизни и снижение боли по ВАШ в обеих группах ( $p>0,05$ ). В отдаленный период (24, 36 месяцев) — клинические результаты лучше в II группе ( $p<0,05$ ). Количество поздних хирургических осложнений и ревизионных вмешательств выше во II группе (17,1 и 4,0%) ( $p<0,05$ ). **Заключение.** Превентивная ригидная стабилизация смежного ПДС с признаками исходной дегенерации улучшает отдаленные результаты, снижается число повторных операций, несмотря на больший объем первичного вмешательства.

**Ключевые слова:** дорзальные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства, дегенеративные заболевания поясничного отдела, синдром смежного уровня.

**Byvaltsev VA, Kalinin AA, Pestryakov YY, Spiridonov AV.** The choice of performing tactics of dorsal decompressive-stabilizing interventions on the lumbar spine for the prevention of degenerative disease of an adjacent segment. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 762–768.

**Purpose:** Comparative analysis of the results of dorsal decompressive-stabilizing interventions (DDSI) on the lumbar spine for substantiating the method of prevention of adjacent segment degenerative disease (ASDd). **Material and Methods:** 79 patients were included in the retrospective research, 2 groups were identified: in group I ( $n=41$ ) single-level research, in group II ( $n=38$ ) two-level DDSI, with rigid stabilization of the spinal motion segment, in the presence of signs of its degeneration was made. Clinical outcomes, instrumental data and surgical complications were evaluated. **Results:** It was a decrease of pain syndrome in the postoperative period, an improvement in the quality of life in two groups ( $p<0.001$ ). In the inter-group comparison of the visual analog scale (VAS) — back, legs, ODI, SF-36 in group II, the results at discharge were lower than in group I ( $p<0.001$ ), after 3.6.12 months there is a comparable improvement

in a quality of life and a decrease in pain by VAS in both groups ( $p>0.05$ ). In the distant period (24, 36 months), clinical results are better in-group II ( $p<0.05$ ). The number of late surgical complications and revision interventions is higher in a group II (17.1 and 4.0%) ( $p<0.05$ ). **Conclusion:** Preventive rigid stabilization of adjacent segment with signs of initial degeneration improves long-term results, reduces the number of repeated operations, despite the larger volume of primary medical intervention.

**Keywords:** dorsal decompressive-stabilizing interventions, degenerative diseases of lumbar spine, adjacent segment degenerative disease (ASDd).

**Введение.** В настоящее время золотым стандартом хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника являются дорзальные декомпрессивно-стабилизирующие вмешательства (ДДСВ). В тех случаях, когда декомпрессия может привести к развитию нестабильности оперированного позвоночно-двигательного сегмента (ПДС), рекомендуется выполнение инструментальной стабилизации [1]. Тем не менее ДДСВ сопряжены с развитием ряда хирургических осложнений в отдаленный период, среди которых наиболее часто регистрируется псевдоартроз, мальпозиция стабилизирующих конструкций и дегенерация смежных сегментов (ДСС), а при наличии клинико-неврологических проявлений последней — ДЗСС. С целью нивелирования формирования таковых последствий в конце прошлого столетия в клиническую практику спинальных хирургов были внедрены так называемые динамические стабилизирующие системы [2]. Т. Кане с соавт. [3] разработали классификацию динамических стабилизирующих имплантатов по особенностям их биомеханических свойств, согласно которой выделены: протезы связок Graf («Montrouse», Франция), система динамической нейтрализации Dynesys («Zimmer Biomet», США), винтовая динамическая система Accuflex, (Globus Medical USA) система Izobar TLL, («Scient'x», США) пружинная винтовая система Bioflex (SPINE Market Group USA), система CD-Horizon Legasy. («Medtronic», США). Также выделены динамические транспедикулярные винты: Cosmic («Ulrich», Германия), Saphinas (Medikon Company USA). Помимо того, в данной классификации указаны еще две группы: это протезы дугоотростчатых суставов типа TOPS (Premia Spine США), TFAS (Archus Orthopedics, США) и задние динамические межостистые стабилизаторы — Coflex («Paradigm Spine», США), Wallis («Abbott Spine», США), DIAM («Medtronic», США), X-Stop («Kyphon», США). Основной целью использования данных систем выступает сохранение нормальных параметров биомеханики смежных сегментов, что позволяет предупредить развитие ДСС/ДЗСС [4].

Важным в хирургической профилактике ДЗСС является определение показаний для фиксации смежного уровня. Так, одним из главных способов оценки функционального состояния прилежащего сегмента является детальная предоперационная оценка его инструментальных параметров [5].

Предоперационный диагностический комплекс должен включать стандартную и функциональную рентгенографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), при необходимости с проведением инвазивной миелографии [6]. Для объективизации рефлекторно-болевых синдромов также используется инвазивный метод пункционной диагностической дискографии (ДГ), с введением в МПД физиологи-

ческого раствора и рентгеноконтрастного препарата; ДГ является надежным тестом идентификации дискогенной боли и позволяет изучить структуру межпозвоночного диска (МПД). Использование ДГ является высокоэффективным методом диагностики ДЗСС и, по данным ряда исследований, превышает точность МРТ-диагностики [7]. Еще одним из эффективных методов дифференциальной диагностики болевого синдрома является проведение блокад дугоотростчатых суставов (ДС) оперируемого и смежного уровней с анестетиком короткого действия под флюороскопическим контролем. Использование данного приема позволяет дифференцировать радикулярные боли, фасет-синдром и боли мышечно-тонического генеза [8].

Поиск литературных источников в отечественных и зарубежных базах данных продемонстрировал широкое применение МРТ-диагностики в изучении ДЗСС. Данная неинвазивная методика позволяет быстро и наиболее точно изучить состояние всех структур позвоночного столба без использования дополнительных опций, с минимальными для пациента рисками. Основными методами МР-оценки состояния смежных ПДС являются оценка состояния МПД по классификации С. W. Pfirrmann, ДС по классификации А. Fujiwara [9, 10]. Сегодня также получила широкое применение методика диффузионно-взвешенной (ДВ МРТ) с подсчетом значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для количественной оценки дегенеративных изменений МПД [11].

J. Liang с соавт. [12] доказали, что предоперационная дегенерация смежного МПД С. W. Pfirrmann III степени на МРТ является одним из наиболее точных индикаторов развития ДЗСС. Сходные данные получены в проспективном исследовании К. Y. На и соавт. [13]. Исследователи показали наличие достоверного влияния предоперационной дегенерации смежного МПД IV степени С. W. Pfirrmann по МРТ на развитие ДЗСС у всех пациентов, перенесших задний спондилодез. Наличие указанной дегенерации МПД тесно коррелирует с развитием патологической подвижности в сегменте. В биомеханическом исследовании Cai X., Sun M. с соавт. [14] установлено, что объем движений в ПДС при III степени дегенерации по Pfirrmann С. W. составил  $9,53\pm 1,62$ , с IV степенью —  $7,62\pm 1,46$ , представленные данные наглядно демонстрируют наличие гипермобильности ПДС с признаками исходной дегенерации.

Состояние ДС также имеет важное значение в биомеханике смежного ПДС. А. Fujiwara с соавт. [9] доказали, что сегментарный объем движения увеличивается при начальных стадиях дегенерации МПД и уменьшается при выраженных дегенеративных изменениях. Объем движений в сегменте при III степени ДС значимо больше, чем при IV степени [14]. Оценка указанного параметра является эффективным методом прогнозирования развития нестабильности в смежных ПДС.

Еще одним критерием оценки «жизнеспособности» МПД, в отношении которого ведется дискуссия отечественных и зарубежных исследователей, явля-

Ответственный автор — Бывальцев Вадим Анатольевич  
Тел.: + 7 (902) 5104020, +7 (914) 9520667  
E-mail: byval75vadim@yandex.ru, vadim75byvaltsev@gmail.com



ется ДВ МРТ. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании авторами доказано, что значение ИКД смежного сегмента менее 1300 мм<sup>2</sup>/сек статистически значимо ассоциируется с развитием ДЗСС [11].

Таким образом, в специализированной литературе встречаются исследования, направленные на изучение хирургических способов профилактики ДЗСС при использовании систем динамической фиксации. Данный научный проект направлен на изучение клинических эффектов превентивной ригидной стабилизации смежных сегментов на основе изучения перечисленных предоперационных параметров.

**Цель:** провести сравнительный анализ результатов ДДСВ на поясничном отделе позвоночника для обоснования выбора тактики профилактики ДЗСС при наличии признаков исходной дегенерации смежного ПДС.

**Материал и методы.** Выполнено мультицентровое ретроспективное наблюдательное исследование. В исследование включены медицинские карты пациентов, которым выполнены ДДСВ с вовлечением смежного сегмента, при наличии признаков исходной его дегенерации смежного сегмента, а также карты тех пациентов, кому дополнительная стабилизация смежного сегмента не проводилась. Критериями исключения из исследования являлись ранее перенесенные оперативные вмешательства на пояснично-крестцовом отделе позвоночника, наличие травм позвоночника в анамнезе, подтвержденный опухолевый процесс, инфекционные поражения позвоночного столба, наличие сопутствующих соматических нозологических форм в стадии декомпенсации и аллергическая реакция на материалы применяемых имплантатов. Исследование выполнено на базах отделения нейрохирургии Краевой клинической больницы (Красноярск, Россия), центра нейрохирургии клинической больницы «РЖД-Медицина» (Иркутск, Россия) Изучены результаты лечения пациентов, прооперированных в период 2014–2017 гг.

**Описание хирургического вмешательства.** ДДСВ с фиксацией смежного сегмента целью профилактики развития ДЗСС и без нее выполнялись по общепринятой хирургической методике с применением открытого срединного доступа с двухсторонним скелетированием параспинальной мускулатуры, декомпрессией невралных структур, выполнением трансфораминального межтелового спондилодеза и открытой транспедикулярной фиксации (Open Transforaminal Lumbar Interbody Fusion, O-TLIF) [5].

**Участники исследования.** В исследование включено 79 пациентов, которым было проведено моносегментарное ДДСВ на нижне-поясничном уровне, при наличии признаков исходной дегенерации смежного вышележа-

щего уровня, и бисегментарное ДДСВ с вовлечением в ригидную превентивную фиксацию дегенеративно измененного смежного ПДС. Медицинские карты респондентов разделены на две группы: I ( $n=41$ ) — где выполнено моносегментарное ДДСВ, и II ( $n=38$ ) — где проведено бисегментарное ДДСВ. Все вмешательства осуществлены на нижне-поясничном отделе позвоночника L<sub>III</sub>-L<sub>V</sub>, L<sub>IV</sub>-L<sub>V</sub>, L<sub>V</sub>-S<sub>I</sub>, а дегенерация смежного уровня отмечалась только на уровне вышележащего ПДС.

**Исходы исследования.** Оценивались следующие клиничко-хирургические и инструментальные параметры: уровень качества жизни пациентов по Oswestry Disability Index (ODI), и опроснику качества жизни The Short Form (SF-36) — физический (SF-36 PCS) и психологический компонент (SF-36 MCS), выраженность болевого синдрома по ВАШ в поясничном отделе позвоночника и в нижних конечностях, продолжительность оперативного вмешательства, объем кровопотери, длительность госпитализации, распространенность и формы ранних и поздних хирургических осложнений.

Протокол исследования одобрен этическими комитетами Иркутского государственного медицинского университета №3 от 15 ноября 2019 г. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации.

Статистический анализ выполнен с помощью программных обеспечений Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, Вашингтон, США) и SPSS 22.0 (IBM Corp. Armonk, Нью-Йорк, США). Непрерывные переменные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений, категориальные переменные — в процентах или их частотах встречаемости. С целью оценки влияния степени дегенерации МПД (по классификации С. W. Pfirrmann) и ДС (по классификации А. Fujiwara) и ИКД смежного сегмента менее 1300 мм<sup>2</sup>/сек на развитие ДЗСС проведен многофакторный дисперсионный анализ. Статистическая достоверность показателей определялась с помощью *t*-теста Стьюдента для непрерывных переменных, с помощью  $\chi^2$ -теста и точного критерия Фишера для категориальных переменных. Достоверными считались различия  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Общая характеристика и предоперационные клиничко-рентгенологические параметры респондентов, медицинские карты, которых включены в настоящее исследование, не имели статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ) (табл. 1, 2).

**Клинические исходы.** При изучении степени выраженности болевого синдрома в отдаленный период по ВАШ в поясничном отделе позвоночника и нижних конечностях, а также уровня качества жизни по ODI

Таблица 1

Общая характеристика респондентов, включенных в исследование

Параметры	Группы респондентов		<i>p</i>
	I, $n=41$	II, $n=38$	
Средний возраст, лет	48,1±7,2	47,2±8,1	0,06
Мужской пол, $n$ (%)	24 (59,6)	19 (47,9)	0,37
Сахарный диабет, $n$ (%)	2 (4,8)	1 (3,06)	0,45
Артериальная гипертензия, $n$ (%)	7 (18,2)	5 (12,2)	0,19
Хроническая обструктивная болезнь легких, $n$ (%)	4 (10,5)	4 (9,1)	0,25
Длительность заболевания, месяцы	9,5±3,5	10,3±5,9	0,46
Период послеоперационного наблюдения, месяцы	45,7±4,9	44,8±3,1	0,67



Таблица 2

## Клинико-инструментальные параметры исследуемых групп

Параметры	Группы респондентов		p	
	I, n=41	II, n=38		
Предоперационный поясничный лордоз, град	22,3±2,1	24,5±1,7	0,412	
Степень дегенерации смежных ДС по A. Fujiwara (I/II/III/IV)	1/3/25/13	0/1/26/11	0,534	
Степень дегенерации смежных МПД по C. W. Pfirrmann (I/II/III/IV/V)	0/2/21/13/5	0/0/23/12/3	0,234	
Амплитуда движений смежного ПДС (град)	8,6±1,2	9,0±1,6	0,07	
Коэффициент жировой инфильтрации <i>mm. multifidi</i> и <i>m. erector spinae</i>	13,9±7,5	12,8±5,9	0,088	
ИКД смежного ПДС, мм <sup>2</sup> /сек	1297,4±217,4×10 <sup>-6</sup>	1323,4±198,6×10 <sup>-6</sup>	0,18	
Грыжа МПД, n (%)	67 (69,7)	59 (57,8)	0,403	
Показания к операции	Спинальный стеноз	14 (6,3)	15 (14,7)	0,079
	Спондилолистез	23 (24)	26 (25,5)	0,681

Примечание: МПД — межпозвоночный диск, ИКД — измеряемый коэффициент диффузии, ДС — дугоотростчатый сустав, ПДС — позвоночно-двигательный сегмент.

и SF-36 PCS, SF-36 MCS, в обеих группах респондентов отмечено достоверное улучшение перечисленных показателей в различные периоды послеоперационного наблюдения ( $p < 0,001$ ). При проведении межгруппового сравнения интенсивности болевого синдрома по ВАШ и функционального статуса по ODI, SF-36 PCS, SF-36 MCS у респондентов II группы результаты оценки указанных данных на момент выписки были статистически ниже, чем у I группы ( $p < 0,001$ ), в период наблюдения 3, 6, 12 месяцев отмечается сопоставимое улучшение качества жизни и снижение интенсивности болевого синдрома по ВАШ в обеих группах, без достоверных межгрупповых статистических различий ( $p > 0,05$ ), на сроке 24, 36 месяцев уровень качества жизни по ODI, SF-36 PCS, SF-36 MCS статистически значимо превышал во II группе, после выполнения оперативных вмешательств ( $p < 0,05$ ). Интенсивность болевого синдрома (отдаленный период) по ВАШ (24, 36 ме-

сяцев) во II группе была также ниже. Выраженность болевого синдрома во II группе в ранний послеоперационный период объясняется большим объемом хирургического вмешательства.

**Дополнительные исходы.** Продолжительность оперативного вмешательства ( $p = 0,002$ ) объема кровопотери ( $p = 0,004$ ), и потребности в наркотических анальгетиках в послеоперационный период ( $p = 0,04$ ), достоверно были выше во второй группе.

Анализ ранних хирургических осложнений не выявил статистических различий в I и II группах. Изучение поздних хирургических осложнений показал, что частота встречаемости ДЗСС у пациентов I группы составила 17,1% и у респондентов II группы — 4,0%. При этом частота поздних ревизионных оперативных вмешательств гораздо выше была в I группе пациентов ( $p = 0,044$ ). Основные проявления ранних и поздних хирургических осложнений в исследуемых группах представлены в табл. 3 и 4. В отдаленный послеопе-

Таблица 3

## Ранние хирургические осложнения

Параметры	Группы респондентов		p
	I, n=41	II, n=38	
Ранняя инфекция области хирургического вмешательства	1 (2,4%)	1 (2,6%)	>0,05
Раневая ликворея	0	0	
Мальпозиция педикулярных винтов при установке	0	1 (2,6%)	
Ранние ревизионные вмешательства (до 10 дней)			

Таблица 4

## Формы поздних хирургических осложнений

Нежелательные явления	Группы респондентов		p
	I, n=41 (%)	II, n=38 (%)	
Грыжа смежного МПД	3 (7,3%)		—
Стеноз смежного ПДС	1 (2,4%)	—	
Нестабильность смежного ПДС	2 (4,8%)		
Дегенеративный спондилолистез смежного ПДС	1 (2,6%)		

Нежелательные явления	Группы респондентов		p
	I, n=41 (%)	II, n=38 (%)	
Мальпозиция конструкции	—	1 (2%)	—
Симптомный ПРСЭ	—	—	—
Общее количество	7 (17,1%)	2 (4,0%)	
Поздние ревизионные вмешательства (> 3 мес.)	6 (14,6%)	1 (2,6%)	0,044
Средние сроки ревизионных вмешательств (мес.)	29±3	43±2	0,01

Примечание: МПД — межпозвонковый диск, ПДС — позвоночно-двигательный сегмент, ПРСЭ — послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит.

Таблица 5

#### Влияние дегенерации ДС, МПД и ИКД <1300 мм<sup>2</sup>/сек смежного ПДС на развитие ДЗСС у пациентов I группы

Параметры	Бессобытийная выживаемость
Дегенерация ДС по А. Fujiwara III степени	ОР=0,12, 95% ДИ: 0,04, 0,72 p=0,01
МПД по С. W. Pfirrmann III степени	ОР=0,05, 95% ДИ: 0,01, 0,74, p=0,01
МПД по С. W. Pfirrmann IV степени	ОР=0,14, 95% ДИ: 0,06, 0,80 p=0,02
ИКД<1300 мм <sup>2</sup> /сек	ОР=0,06, 95% ДИ: 0,04, 0,92, p=0,04

Примечание: ДС — дугоотростчатый сустав, МПД — межпозвонковый диск, ИКД — измеряемый коэффициент диффузии.

рационный период верифицировано большее число осложнений в I группе ( $p=0,03$ ), среди которых преобладали симптоматичное грыжеобразование смежного уровня и развитие в нем сегментарной нестабильности. Во II группе зафиксированы следующие осложнения — мальпозиция конструкции в виде поломки педикулярного винта на уровне смежного ПДС и симптоматический послеоперационный рубцово-спаечный эпидурит, который был подтвержден при помощи МРТ-диагностики путем изучения аксиальных T1-взвешенных срезов с контрастным усилением.

Результаты многофакторного дисперсионного анализа продемонстрировали достоверное влияние предоперационной дегенерации ДС по А. Fujiwara III степени ( $p=0,01$ ), МПД по С. W. Pfirrmann III степени ( $p=0,01$ ), МПД по С. W. Pfirrmann IV степени ( $p=0,01$ ) и ИКД<1300 мм<sup>2</sup>/сек ( $p=0,04$ ) на развитие ДЗСС у пациентов I группы (табл. 5).

**Обсуждение.** Дегенерация смежного сегмента затрагивает как ДС, так и МПД, которые являются важными структурными элементами, отвечающими за функционирование смежного ПДС. Определяя дооперационные параметры этих структур, возможно прогнозировать отдаленные клинические результаты и своевременно принимать профилактические меры на дооперационном этапе, избегая развития ДЗСС.

В конце прошлого столетия в клиническую практику спинальных хирургов были внедрены так называемые различные динамические дорзальные и вентральные стабилизирующие системы; одной из основных целей внедрения данных устройств выступает сохранение нормальных параметров биомеханики оперированных и смежных сегментов с сохранением их физиологической подвижности, что тем самым предупреждает развитие ДЗСС [3, 4]. Тем не менее остается спорным вопрос установки динамических систем на смежные уровни, в которых уже имеется исходная выраженная дегенерация с сопутствующим нарушением биомеханических отношений ПДС. С одной стороны, выполнение операции поясничной фиксации приводит к повышению степе-

ни биомеханической нагрузки на смежные сегменты, в которых имеется исходная дегенерация, что неизбежно приведет к развитию ДЗСС. С другой стороны, попытка нивелировать отдаленные хирургические осложнения путем установки динамической системы на смежный сегмент, в котором имеется выраженная исходная дегенерация, вызовет нарушение сформировавшихся патологических биомеханических отношений смежного сегмента, что также может привести к прогрессированию ДЗСС. Так, А. М. Wu с соавт. [15] отмечено, что применение межкостных стабилизаторов Soflex™, DIAM™, X-stop® достоверно ассоциировано с частым развитием хирургических осложнений и повторными оперативными вмешательствами у пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника. Авторы сообщают о возможных осложнениях комбинированной фиксации, связанных с недостаточным дооперационным планированием таких вмешательств, в частности о недостаточной оценке хирургами степени исходной дегенерации смежного ПДС, что подтверждает указанные данные. В связи с этим остается актуальным вопрос об одновременной превентивной стабилизации смежного сегмента. При проведении анализа литературных данных нами найдены только единичные сообщения, оценивающие эффекты превентивной стабилизации смежного сегмента на небольших группах.

В ретроспективном клиническом исследовании типа «случай — контроль» S. V. Hadlow с соавт. [16] показано, что из 82 пациентов, перенесших операцию лигаментопластики по методу Graf, в 72% случаев выполнены повторные оперативные вмешательства на пояснично-крестцовом отделе позвоночника в течение двух лет от момента первичной операции. Исследователи пришли к заключению о том, что использование протезов связок уступает по клинико-рентгенологической эффективности операции ригидной фиксации позвоночного столба. Авторы пояснили, что использование связочных протезов типа Graf может приводить к усилению степени стенози-

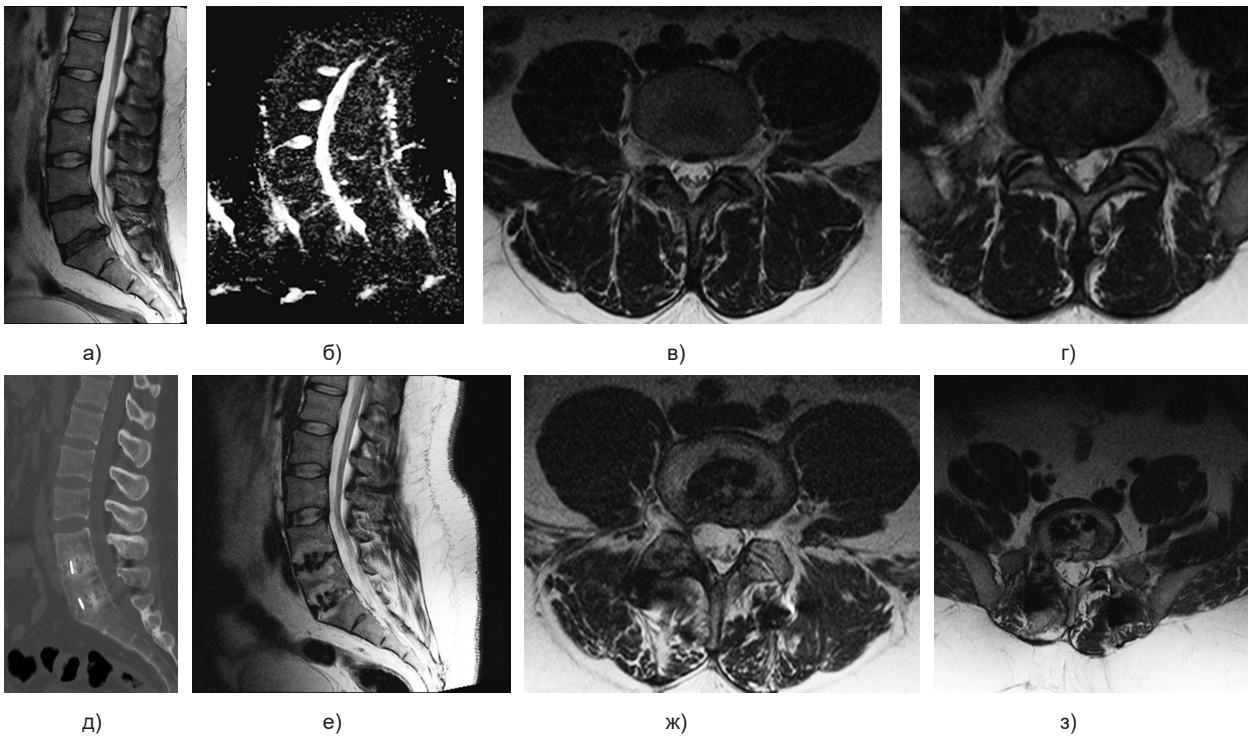


Рис. Клинический пример лечения пациента Б., 39 лет, с грыжей межпозвоночного диска  $L_7-S_1$ , оперированного по методике дискэктомии  $L_7-S_1$ , трансфораминального межтелового спондилодеза и транспедикулярной фиксации с превентивной стабилизацией смежного сегмента  $L_6-L_7$  имеющим признаки исходной дегенерации — ДС по A. Fujiwara III степени с обеих сторон, МПД III степени по C. W. Pfirrmann, ИКД  $1243 \text{ мм}^2/\text{сек}$ :

а — сагиттальная МРТ-грамма поясничного отдела до операции в режиме T2 ВИ (взвешенные изображения); б — сагиттальная МРТ-грамма поясничного отдела до операции в режиме DWI (диффузионно-взвешенное изображение); в — фронтальная МРТ-грамма поясничного отдела на уровне МПД  $L_6-L_7$  до операции в режиме T2 ВИ; г — фронтальная МРТ-грамма поясничного отдела на уровне МПД  $L_7-S_1$  до операции в режиме T2 ВИ; д — сагиттальная МСКТ-грамма поясничного отдела через 36 месяцев после операции; е — сагиттальная МРТ-грамма поясничного отдела через 36 месяцев после операции в режиме T2 ВИ; ж — фронтальная МРТ-грамма поясничного отдела на уровне МПД  $L_6-L_7$  через 36 месяцев после в режиме T2 ВИ; з — фронтальная МРТ-грамма поясничного отдела на уровне МПД  $L_7-S_1$  через 36 месяцев после в режиме T2 ВИ

рования позвоночного канала в тех случаях, когда имеется гипертрофия желтой связки и ДС смежного и оперированного сегментов. Кроме того, данный тип динамических стабилизирующих имплантатов позволяет снизить биомеханическую нагрузку на передние отделы межпозвоночных дисков и увеличить степень последней на задние отделы. Критическое мнение получено и в отношении системы динамической нейтральной фиксации Dynesys в качестве метода профилактики ДЗСС. В работе M. Bothmann с соавт. [17] также показано, что использование методики стабилизацией системой нейтральной фиксации Dynesys не превосходит по клинко-рентгенологической эффективности операцию задней поясничной фиксации. Более того, 27% пациентов, которым выполнена операция имплантации системы Dynesys, подвергнуты повторным оперативным вмешательствам на пояснично-крестцовом отделе позвоночника.

Согласно клиническим рекомендациям Северамериканского общества позвоночника (North American Spine Society, NASS), противопоказаниями к применению межкостистых имплантатов выступают выраженные дегенеративные изменения ДС и МПД [12].

Биомеханические и клинические исследования эффективности применения системы Saphinas продемонстрировали преимущество поясничной ригидной стабилизации в когорте пациентов с выраженными предоперационными дегенеративными изменениями поясничного отдела позвоночника [18].

Настоящее исследование наглядно продемонстрировало, что у пациентов, перенесших превен-

тивную стабилизацию смежного сегмента с признаками исходной выраженной дегенерации, получены лучшие клинические результаты (рис.). Более того, у указанной группы респондентов распространенность ДЗСС составила 4,0%, что статистически значимо меньше, чем в группе моносегментарной задней поясничной ригидной стабилизации. Использование данной методики также способствовало снижению числа ревизионных вмешательств в отдаленный период и увеличению длительности послеоперационного периода без рецидивов болевого синдрома. Необходимо отметить, что проведение превентивной стабилизации смежного сегмента ассоциировано с увеличением продолжительности оперативного вмешательства и объема кровопотери, интенсивности болевого синдрома в пояснице и ногах в ранний послеоперационный период. Для достижения лучших клинических исходов при выполнении многоуровневого спондилодеза необходимо внедрение малоинвазивных декомпрессивно-стабилизирующих технологий, что позволит значительно снизить повреждение параспинальных мышц, уменьшить уровень болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника и улучшить функциональный статус в ближайший и отдаленный послеоперационные периоды. Достаточным клиническим эффектом обладают также барьерные гели, используемые для профилактики рубцово-спаечного эпидурита, местные инъекции анестетиков интраоперационно, использование эпидуральных наротиновых помп [19].



Таким образом, при планировании ДДСВ спинальным хирургам необходимо уделять больше внимания оценке (1) параметров саггитального баланса (например, в наблюдении А.А. Ghasemi с соавт. [20] наглядно показано, что изменение сформированных параметров саггитального баланса [ $C_{VII}$  PL и SSA] ассоциировано с высокой частотой встречаемости ДСС); (2) состояния смежных сегментов с детальной оценкой его клинико-инструментальных параметров. Так, при наличии сочетания дегенеративных изменений смежного ПДС в виде дегенерации ДС по А. Fujiwara III степени, МПД по С.В. Pfirmann III, IV степеней, с признаками патологической подвижности смежного ПДС и ИКД смежных МПД менее  $1300 \text{ мм}^2/\text{сек}$ , возможно рассмотрение вопроса о вовлечении смежного сегмента в дополнительную ригидную стабилизацию. Использование данной методики позволит уменьшить количество поздних послеоперационных осложнений и в том числе сократить количество ревизионных вмешательств.

**Ограничения исследования.** Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо обозначить. Во-первых, исследование имеет малую однородную выборку, носит ретроспективный характер без процедуры рандомизации, что может выступать причиной систематической ошибки. Во-вторых, в наблюдении не учитывались параметры позвоночно-тазового баланса, влияющие на риск развития ДЗСС после выполнения оперативных вмешательств на поясничном отделе позвоночного столба. В-третьих, в работе изучен только один способ профилактики ДЗСС, без сравнения с другими.

**Заключение.** Можно сделать вывод о том, что превентивная стабилизация смежного сегмента с признаками исходной его дегенерации доказала свою высокую клинико-инструментальную эффективность лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника при среднем периоде послеоперационного наблюдения не менее 36 месяцев. Данный метод хирургического лечения позволяет снизить частоту встречаемости ДЗСС, несмотря на большой объем первичной хирургической травмы. Безусловно, для более объективной оценки указанной методики предупреждения развития ДЗСС необходимо проведение мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических многолетних исследований, с проведением сравнительного анализа эффективности с другими методами.

**Конфликт интересов.** Авторы настоящего исследования заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело финансовой поддержки.

### References (Литература)

1. Kononov NA, Nazarenko AG, Asyutin DS. Modern treatments for degenerative disc diseases of the lumbosacral spine. A literature review. *Issues of Neurosurgery* 2016; 80 (4): 102–8. Russian (Коновалов Н. А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С. Современные методы лечения дегенеративных заболеваний межпозвонкового диска. Обзор литературы. *Вопросы нейрохирургии* 2016; 80 (4): 102–8).
2. Belykh E, Kalinin AA, Martirosyan NL, et al. Facet Joint Fixation and Anterior, Direct Lateral, and Transforaminal Lumbar Interbody Fusions for Treatment of Degenerative Lumbar Disc

Diseases: Retrospective Cohort Study of a New Minimally Invasive Technique. *World Neurosurg* 2018; (114): 959–68.

3. Kaner T, Sasani M, Oktenoglu T, Ozer AF. Dynamic stabilization of the spine: a new classification system. *Turk Neurosurg* 2010; 20 (2): 205–15.

4. Gomeksiz C, Sasani M, Oktenoglu T, Ozer AF. A short history of posterior dynamic stabilization. *Adv Orthop* 2012; 2012: 629–98.

5. Pestryakov YY, Spiridonov AV, Kalinin AA, Byvaltsev VA. Incidence and risk factors of and risk factors of adjacent lumbar segment degenerative disease following dorsal decompression — stabilizing surgery. *Modern problems of science and education* 2020; (2). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29701>. Russian (Распространенность и факторы риска развития дегенеративного заболевания смежных поясничных сегментов после дорзальных декомпрессивно-стабилизирующих вмешательств. Пестряков Ю.Я., Спиридонов А.В., Калинин А.А., Бывальцев В.А. *Современные проблемы науки и образования* 2020; (2). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29701>).

6. Senegas J. Mechanical supplementation by non-rigid fixation in degenerative intervertebral lumbar segments: the Wallis system. *Eur Spine J* 2002;11 (Suppl 2): 164–9.

7. Carragee EJ, Chen Y, Tanner CM, et al. Provocative discography in patients after limited lumbar discectomy: A controlled randomized study of pain response in symptomatic and asymptomatic subjects. *Spine* 2000; 25: 3065–71.

8. Chan AK, Sharma V, Robinson LC, et al. Summary of Guidelines for the Treatment of Lumbar Spondylolisthesis. *Neurosurg Clin N Am* 2019; 30 (3): 353–64.

9. Fujiwara A, Lim TH, An HS, et al. The effect of disc degeneration and facet joint osteoarthritis on the segmental flexibility of the lumbar spine. *Spine* 2000; (25): 3036–44.

10. Pfirmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, et al. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 2001; (26): 1873–8.

11. Shen S, Wang H, Zhang J, et al. Diffusion Weighted Imaging, Diffusion Tensor Imaging, and T2\* Mapping of Lumbar Intervertebral Disc in Young Healthy Adults. *Iran J Radiol* 2016; 13 (1): e30069.

12. Liang J, Dong Y, Zhao H. Risk factors for predicting symptomatic adjacent segment degeneration requiring surgery in patients after posterior lumbar fusion. *J Orthop Surg Res* 2014; (9): 97.

13. Ha KY, Son JM, Im JH, Oh IS. Risk factors for adjacent segment degeneration after surgical correction of degenerative lumbar scoliosis. *Indian J Orthop* 2013; 47 (4): 346–51.

14. Cai X, Sun M, Huang Y, et al. Biomechanical Effect of L4 — L5 Intervertebral Disc Degeneration on the Lower Lumbar Spine: A Finite Element Study. *Orthop Surg* 2020; 12 (3): 917–30.

15. Wu AM, Zhou Y, Li QL, et al. Interspinous spacer versus traditional decompressive surgery for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (5): 97142.

16. Hadlow SV, Fagan AB, Hillier TM, Fraser RD. The Graf ligamentoplasty procedure. Comparison with posterolateral fusion in the management of low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998; 23 (10): 1172–9.

17. Bothmann M, Kast E, Boldt GJ, Oberle J. Dynesys fixation for lumbar spine degeneration. *Neurosurg Rev* 2008; 31 (2): 189–96.

18. Bozkuş H, Senoğlu M, Baek S, et al. Dynamic lumbar pedicle screw-rod stabilization: in vitro biomechanical comparison with standard rigid pedicle screw-rod stabilization. *J Neurosurg Spine* 2010; 12 (2): 183–9.

19. Manchikanti L, Nampiaparampil DE, Manchikanti KN, et al. Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Neurol Int* 2015; 6 (Suppl 4): 194–235

20. Ghasemi AA. Adjacent segment degeneration after posterior lumbar fusion: An analysis of possible risk factors. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; (143): 15–8.



УДК 616.721.1–007.43–089.168.7 (048.8)

Обзор

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ ГРЫЖ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР)

**В. А. Чехонацкий** — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, аспирант кафедры нейрохирургии; **О. Н. Древал** — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии, профессор, доктор медицинских наук; **А. В. Кузнецов** — ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, доцент кафедры нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **А. А. Чехонацкий** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой нейрохирургии, доктор медицинских наук; **А. В. Горожанин** — ГКБ им. С. П. Боткина, заведующий нейрохирургическим отделением № 19, кандидат медицинских наук; **А. А. Шестаков** — ГКБ им. С. П. Боткина, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 19; **В. В. Сидоренко** — ГКБ им. С. П. Боткина, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 19.

## MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF RECURRENCES OF HERNIAS OF INTERVERTEBRAL DISC OF LUMBAR SPINE (REVIEW)

**V. A. Chekhonatsky** — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Postgraduate Student of Department of Neurosurgery; **O. N. Dreval** — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Head of Department of Neurosurgery, Professor, DSc; **A. V. Kuznetsov** — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Associate Professor of Department of Neurosurgery, PhD; **A. A. Chekhonatsky** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Neurosurgery, DSc; **A. V. Gorozhanin** — Clinical Hospital n. a. S. P. Botkin, Head of Neurosurgery Department № 19, PhD; **A. A. Shestakov** — Clinical Hospital n. a. S. P. Botkin, Doctor of Neurosurgery Department № 19; **V. V. Sidorenko** — Clinical Hospital n. a. S. P. Botkin, Doctor of Neurosurgery Department № 19.

Дата поступления — 26.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Чехонацкий В. А., Древал О. Н., Кузнецов А. В., Чехонацкий А. А., Горожанин А. В., Шестаков А. А., Сидоренко В. В.** Современные принципы лечения рецидивов грыж межпозвонкового диска поясничного отдела позвоночника (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 769–772.

Представлен обзор сведений об эффективности современных методик лечения рецидивов межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника по данным исследований специалистов, занимающихся проблемами лечения дегенеративных заболеваний позвоночника. Поиск медицинской литературы осуществлен с 2010 по 2019 г. с помощью доступных баз данных: PubMed, eLibrary, Cochrane в количестве 31 источника. В данной публикации представлены основные методы хирургического лечения рецидивов грыж межпозвонкового диска, дана характеристика положительных и отрицательных аспектов каждого метода.

**Ключевые слова:** грыжа межпозвонкового диска, рецидив, лечение.

**Chekhonatsky VA, Dreval ON, Kuznetsov AV, Chekhonatsky AA, Gorozhanin AV, Shestakov AA, Sidorenko VV.** Modern principles of treatment of recurrences of hernias of intervertebral disc of lumbar spine (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 769–772.

The review of data on the study of the effectiveness of modern methods of treatment of recurrent intervertebral hernias of the lumbar spine according to research by specialists involved in the treatment of degenerative diseases of the spine. The search for medical literature was carried out from 2010–2019 using available databases: PubMed, eLibrary, Cochrane in the number of 31 sources. This publication presents the main methods of surgical treatment of recurrent herniated disc, describing both positive and negative aspects of each method.

**Keywords:** recurrent lumbar disk herniation, treatment.

**Введение.** В настоящее время остается открытым вопрос о тактике хирургического лечения рецидивов грыж дисков на уровне поясничного отдела позвоночника. Общеизвестным является факт, что прогноз снижения болевого синдрома прогрессивно ухудшается после каждой повторной операции на позвоночнике [1–4]. Данный тезис актуально подчеркивает вопрос выбора тактики хирургического лечения, включающего в себя как непосредственно сам выбор хирургического пособия, так и грамотное определение показаний для применения разных видов хирургических тактик. Основной вопрос состоит в необходимости проведения повторной микродискектомии либо дополнения микродискектомии различными фиксирующими системами.

В то время как часть нейрохирургов выступают за повторную дискектомию без фиксации, так называемую «изолированную дискектомию», другие исследователи в лечении рецидивов грыж межпозвонковых дисков на уровне поясничного отдела позвоночника активно поддерживают дискектомию, дополненную различными методами фиксации.

Современная нейрохирургия подразумевает ряд фиксирующих операций, различающихся между собой непосредственно самими конструкциями и доступами для их установки. Основная цель данных операций — достижение надежного спондилодеза. В настоящее время наиболее активно применяют следующие виды:

1. PLF — заднебоковой спондилодез.
2. PLIF — межтеловой задний спондилодез.
3. TLIF — межтеловой трансфораминальный спондилодез.
4. ALIF — межтеловой передний спондилодез.

**Заднебоковой спондилодез** — (posterolateral fusion, сокр. PLF) Данная методика использует костный трансплантат (ауто- или аллотрансплантат), наложенный на заднебоковую поверхность позвонков (между поперечными отростками и над межпереходной мембраной и смежным фасеточным суставом), для создания спондилодеза между позвонками [5]. Данный метод получил широкое применение, не потеряв свою актуальность до сих пор, обеспечивая задний спондилодез без необходимости чрезмерной ретракции, оберегая тем самым невральные структуры от интраоперационной травматизации. В ходе эволюционного развития метода был представлен межтеловой задний спондилодез.

**Ответственный автор** — Чехонацкий Владимир Андреевич  
Тел.: +7 (987) 3811882  
E-mail: fax-1@yandex.ru

*Межтеловой задней спондилодез* (posterior lumbar interbody fusion, сокр. PLIF). Впервые задний межтеловой спондилодез поясничных позвонков после дискэктомии упоминается в середине прошлого столетия [6]. Основная идея PLIF заключается в удалении межпозвонкового диска и заполнении межпозвонкового пространства костным материалом для формирования костного сращения между двумя смежными позвонками. Даже по прошествии 70 лет техника PLIF пользуется популярностью среди современных нейрохирургов из-за эффективного формирования межтеловой спондилодеза. По различным показаниям, при которых необходима иммобилизация позвоночно-двигательного сегмента, включающим нестабильность, спондилолистез, методика PLIF дополняется инструментальной фиксацией позвонков посредством транспедикулярных винтов, ламинарных крючков и т.д. Однако в противовес надежному спондилодезу, вследствие необходимости избыточной ретракции, помимо возможного развития фиброза эпидурального пространства, существует возможность травматизации анатомических нервных структур — корешков спинномозговых нервов, конского хвоста, твердой мозговой оболочки (ТМО). В ходе эволюционного развития данного метода в конце 1980-х гг. активно внедрялась техника одностороннего заднего трансфораминального спондилодеза.

*Задний трансфораминальный спондилодез* (transforaminal lumbar interbody fusion, сокр. TLIF) [7–10]. Отличительной особенностью данного метода является односторонний доступ к передней колонне позвоночного столба. Описанный доступ, во-первых, не только снижает риск повреждения нервных структур, сохранив связочный аппарат позвоночного столба, что также способствует усилению стабильности как оперируемого, так и выше- и нижележащих сегментов, уменьшая вероятность миграции межтеловой имплантата, но и дает возможность создать из одностороннего доступа двустороннюю опору передней колонны позвоночного столба.

*Передний межтеловой спондилодез* (anterior lumbar interbody fusion, сокр. ALIF). Впервые метод был описан в 1933 г. В. Н. Burns [11]. Передний забрюшинный доступ облегчает адекватный доступ ко всей вентральной поверхности межпозвонкового диска, позволяя выполнить комплексную дискэктомию и прямое введение имплантата. Для выполнения этой техники после проведения предоперационной подготовки пациента укладывают на спину. Используется срединный, парамедиальный доступы или мини-доступ по Пфанненштилю — разрез на уровне L5-S1 с формированием забрюшинного коридора и мобилизацией сосудов. Метод ALIF применим для уровней L4-L5 и L5-S1, ограничен для L2-3 и L3-4 из-за возможности чрезмерной ретракции брюшины и почек, риска тромбоза верхней брыжечной артерии. В ряде случаев ALIF используется для ревизии после выполнения фиксирующих операций задними доступами [12].

Противопоказаниями к проведению данной операции являются значительные предшествующие абдоминальные хирургические операции со спаечными процессами, заболевания периферических сосудов, единственная почка на стороне операции, спинальная инфекция. По мнению D. Ashraf et al. [13], ALIF имеет несколько ключевых преимуществ перед другими фиксирующими операциями. Во-первых, метод позволяет получить прямой срединный обзор диско-

вого пространства и обширную боковую экспозицию тел позвонков. Кроме того, передний доступ позволяет максимально увеличить размер имплантата и площадь его поверхности, что способствует агрессивной коррекции лордоза и восстановлению фораминальной высоты. По мнению авторов, при достаточной подготовке дискового пространства это может привести к высокой скорости межтеловой фиксации [14–17], также метод более бережно относится к задним мышцам позвоночника и переднебоковым мышцам поясничного отдела позвоночника, что уменьшает послеоперационный болевой синдром и инвалидизацию. К недостаткам метода относятся связанные с подходом осложнения, такие как ретроградная эякуляция, висцеральные и сосудистые травмы [18–20]. Однако стоит указать на то, что отсутствие рекомендаций класса А в вопросе хирургического лечения рецидивов грыж межпозвонкового диска поясничного отдела позвоночника оставляет возможность выбора той или иной тактики лечения, которая чаще всего определяется личными предпочтениями каждого хирурга, исходя из опыта и предпочтений, что также диктует необходимость более глубокого изучения вопроса выбора тактики хирургического лечения.

Современные рекомендации [21] предлагают использовать повторную дискэктомию в совокупности с фиксацией для пациентов с рецидивирующими грыжами со значительной деформацией, нестабильностью или ассоциированной аксиальной болью в пояснице. Дополнение микродискэктомии фиксирующими операциями может помочь обеспечить дополнительную стабильность, в той или иной мере исключить сегментарное движение на пораженном уровне [22]. Недавний обзор A. V. Dower et al. [23] выявил схожие удовлетворительные исходы у пациентов, перенесших только дискэктомию, по сравнению с дискэктомией с фиксацией (79,5 против 77,8% соответственно). Вместе с тем было отмечено значительное снижение боли в спине у пациентов, перенесших фиксацию, по сравнению с изолированной дискэктомией (60,1 против 47,2% соответственно), что подчеркивает потенциальную пользу фиксирующей операции у пациентов с предоперационной болью в спине.

T. S. Fu et al. [24] в ретроспективном исследовании, включающем в себя анализ 41 случая рецидива грыжи диска на уровне поясничного отдела позвоночника, сравнивали между собой клинические результаты, полученные после 23 повторных дискэктомий и 18 повторных дискэктомий в совокупности с заднебоковым спондилодезом с минимальным сроком наблюдения 60 месяцев. Клинические результаты оказались на уровне, соответственно, 78,3% — для дискэктомии без фиксации и 83,3% — для операции с применением фиксации. Авторы не отметили разницы между интенсивностью послеоперационной боли у двух групп пациентов, при этом кровопотеря, время операционного вмешательства и время госпитализации в группе с фиксирующими операциями оказались значительно больше. В финале своего исследования авторы рекомендуют использовать микродискэктомию без фиксации. В то же время B. D. Chitnavis et al. [25] изучали использование заднего межтеловой спондилодеза (PLIF) в их проспективном анализе данных 50 больных, получавших лечение по поводу рецидива грыжи диска с симптоматической болью в спине или признаками нестабильности. По результатам исследования, 92% пациентов сообщили о значительном облегчении симптомов с катамнезом

от 6 месяцев до 5 лет. Z. Y. Chen et al. [26] сообщили о результатах использования трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза (TLIF) в лечении рецидивирующей грыжи диска поясничного отдела позвоночника, отмечая, что дополнительные преимущества этого подхода включают минимальную ретракцию дурального мешка и снижение риска травматизации невралжных структур. Авторы, пользуясь оценочной шкалой Японской ортопедической ассоциации (JOA), обнаружили значительный регресс болевого синдрома с улучшением по шкале JOA с 9,3 до операции до 25,0 по окончании наблюдения (средний катамнез — 45 месяцев) и уровне удовлетворенности пациентов 86%. Клинические результаты были сопоставимы с другими методами проведения межтелового спондилодеза: 23 (53,5%) сообщили об отличных результатах, 14 (32,6%) — о хороших и 6 (13,9%) — о удовлетворительных. Z. A. Li et al. [27] обследовали 63 пациента, перенесших ревизионную операцию с последующей традиционной дискэктомией по поводу рецидива грыжи межпозвоночного диска. Результаты их исследования свидетельствуют о том, что послеоперационные клинические исходы, включая JOA (8,9–25,2), индекс Oswestry (56,9–20,4) и визуально-аналоговую шкалу боли, значительно улучшились в течение последующих 4,1 года, в то время как общая частота фиксации составила 93,2%, что, по мнению авторов, позволяет предположить TLIF в качестве эффективного лечения при лечении рецидива грыжи межпозвоночного диска. J. Y. Choi et al. [28] рассмотрели использование переднего поясничного межтелового спондилодеза (ALIF) при лечении рецидива грыжи диска у 22 пациентов и отметили значительное снижение болевого синдрома в ногах и спине при уровне удовлетворенности 86,3%. Однако существует мнение, что, поскольку ALIF выполняется с противоположной стороны от грыжи межпозвоночного диска (по сравнению с задними подходами), в некоторых случаях тотальное удаление грыжи диска не представляется возможным. Основываясь на данных указанных исследований, можно отметить, что выбор тактики хирургического лечения рецидива грыжи межпозвоночного диска, по-видимому, зависит от каждого конкретного случая, требуя при выборе хирургической тактики индивидуального подхода.

Хотя описанные ранее работы показали, что фиксирующие операции могут быть крайне эффективны в лечении рецидивов грыж, не все авторы признают абсолютное преимущество фиксирующих операций перед «изолированной микродискэктомией». В исследовании A. A. El Shazly et al. [29] оценивали 45 пациентов с рецидивирующими грыжами диска поясничного отдела позвоночника, рандомизированных с использованием одного из трех методов фиксации: только дискэктомия, дискэктомия с TLIF или дискэктомия с PLF. Несмотря на то, что общий показатель удовлетворенности составил 88,9%, авторы не обнаружили достоверной разницы между тремя группами по послеоперационному баллу JOA (26,1, 27,9 и 27,9 соответственно), скорости восстановления (82,8 против 90,1 против 88,8) и степени удовлетворенности (86,7 против 93,3 против 86,7). Они обнаружили значительно более высокие показатели послеоперационной боли в пояснице и необходимость ревизионной операции только в группе дискэктомии, но также отметили уменьшение продолжительности операции, интраоперационной кровопотери и общей стоимости процедуры по сравнению с теми, кто лечился дис-

кэктомией в сочетании с тем или иным видом фиксации. По данным Jian J. F. Guan et al. [30], исследовавших 37 пациентов, в ходе своего анализа отметили, что необходимость повторного вмешательства возникла у трех пациентов из группы микродискэктомии, в то время как пациентам с ТПФ ревизионные операции не потребовались. Тем не менее, по их данным, время операции варьировалось от  $82,7 \pm 29,1$  минуты и  $229,6 \pm 42,1$  минуты в группе с микродискэктомией без фиксации и с ТПФ соответственно, катамнез составил пять лет. Исследования A. A. El Shazly et al. [29], а также работа Zhuo X. J. et al. [31], в состав которой вошел анализ 65 клинических случаев пациентов с грыжами диска на уровне поясничного отдела позвоночника, выявили, что у пациентов с выполненной микродискэктомией без фиксации тем или иным методом объем кровопотери был в два раза меньше, нежели у группы с фиксацией, но увеличивалась вероятность травмы ТМО. У группы без фиксации также обнаружена повышенная необходимость проведения повторного хирургического вмешательства по поводу рецидива.

Принимая во внимание вышеописанные исследования, можно прийти к выводу о том, что в настоящее время не существует единого мнения относительно выбора тактики хирургического лечения пациентов с рецидивами грыжи межпозвоночного диска на уровне поясничного отдела позвоночника. Обзор современной литературы показал безусловный интерес отечественных и зарубежных авторов к данной проблеме, однако единой стратегии выбора тактики хирургического лечения найти не удалось. Отсутствие единого мнения по данному вопросу обусловлено небольшим количеством крупных рандомизированных многоцентровых исследований, проблемами в оценке объема патологических изменений в позвоночно-двигательном сегменте, недосконального выделения спектра показаний к выбору того или иного метода хирургического лечения, что делает изучение данного вопроса актуальным и обеспокоенным.

**Заключение.** Оптимальный хирургический подход при рецидивирующей грыже диска остается предметом споров. Несмотря на наличие активно выраженного спаечного процесса микродискэктомия является доказано эффективным методом лечения впервые возникших рецидивов грыж межпозвоночного диска на поясничном уровне, который позволяет существенно снизить время операции и кровопотерю, но одновременно повышает возможность травматизации ТМО и риск повторного рецидива. Наряду с этим микродискэктомия с транспедикулярной фиксацией позволяет устранить нестабильность позвоночно-двигательного сегмента и минимизировать вероятность последующего рецидива и травмы ТМО, что, однако, в свою очередь, повышает нагрузку на смежные уровни позвоночного столба, является доказанной причиной увеличения болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника в послеоперационный период.

Прогноз снижения болевого синдрома ухудшается после каждой повторной операции на позвоночнике, что диктует необходимость определения точных показаний к применению современных методов лечения, оптимальное использование которых поможет увеличить количество положительных исходов повторных нейрохирургических вмешательств по поводу рецидивов межпозвоночных грыж на уровне поясничного отдела позвоночника.



**Конфликт интересов** отсутствует. Работа не имеет коммерческой заинтересованности, а также заинтересованности иных юридических или физических лиц.

### References (Литература)

1. Lequin MB, Verbaan D, Bouma GJ. Posterior lumbar interbody fusion with stand-alone Trabecular Metal cages for repeatedly recurrent lumbar disc herniation and back pain. *J Neurosurg Spine* 2014; 20 (6): 617–22.
2. Lihvar PV, Dreval ON, Kukushkin ML. Predicting outcomes of surgical treatment of non-specific lower back pain. *Russian journal of pain* 2014; 2 (43): 11–8. Russian (Лихварь П. В., Древаль О. Н., Кукушкин М. Л. Прогнозирование исходов хирургического лечения неспецифической боли в нижней части спины. *Российский журнал боли* 2014; 2 (43): 11–8).
3. Baskov AV, Karimov AA, Dreval ON, et al. Correction of neurological complications that occurred after transpedicular stabilization of the spine. *Burdenro's journal of neurosurgery* 2008; (4): 24–30. Russian (Басков А. В., Каримов А. А., Борщенко И. А. и др. Коррекция неврологических осложнений, возникших после транспедикулярной стабилизации позвоночника. *Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко* 2008; (4): 24–30).
4. Bamatov AB, Dzukaev DN, Dreval ON, Kuznetsov AV. Effect of an interosseous implant on segmental mobility and pain syndrome after microdiscectomy with curettage of the disc bed. *Spine surgery* 2015; 12 (1): 69–75. Russian (Баматов А. Б., Дзукаев Д. Н., Древаль О. Н., Кузнецов А. В. Влияние межостистого импланта на сегментарную подвижность и болевой синдром после микродискэктомии с кюретажем ложа диска. *Хирургия позвоночника* 2015; 12 (1): 69–75).
5. Watkins MB. Posterolateral Fusion of the Lumbar and Lumbosacral. *Spine J Bone Joint Surg Am* 1953; 35-A(4): 1014–8.
6. Jaslow IA Intercorporeal bone graft in spinal fusion after disc removal. *Surg Gynecol Obstet* 1946; (82): 215–8.
7. Harms J. Screw-threaded rod system in spinal fusion surgery. *Spine* 1992; (6): 541–75.
8. Yang SW, Langrana NA, Lee CK. Biomechanics of lumbosacral spinal fusion in combined compression-torsion loads. *Spine* 1986; 11 (9): 937–41.
9. Nikolaev NN, Grin AA, Krylov VV. Anterior traspedicular fusion with supportable autografts during decompression and stabilization operations from the posterior approach. *Neurosurgery* 2008; (6): 32–8. Russian (Николаев Н. Н., Гринь А. А., Крылов В. В. Передний траспедикулярный спондилодез опороспособными аутотрансплантатами при декомпрессио-стабилизирующих операциях из заднего доступа. *Нейрохирургия* 2008; (6): 32–8).
10. Whitecloud TS, Roesch WW, Ricciardi JE. Transforaminal interbody fusion versus anterior-posterior interbody fusion of the lumbar spine a financial analysis. *J Spinal Disord* 2001; 114 (2): 100–3.
11. Burns BH. An operation for spondylolisthesis. *Lancet* 1933; (224): 1233.
12. Rao PJ, Loganathan A, Yeung V, et al. Outcomes of anterior lumbar interbody fusion surgery based on indication: a prospective study. *Neurosurgery* 2015; (76): 723.
13. Ashraf D, Robindro C, Alexander S, Mark JW. Surgical Management of Recurrent Lumbar Disc Herniation and the Role of Fusion. *J Clin Neurosci* 2016; (23): 44–50. DOI: 10.1016/j.jocn. 2015.04.024.
14. Phan K, Thayaparan GK, Mobbs RJ. Anterior lumbar interbody fusion versus transforaminal lumbar interbody fusion — systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg* 2015; 29: 705–11.
15. Malham GM, Parker RM, Ellis NJ, et al. Anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2: a prospective study of complications. *J Neurosurg Spine* 2014; (21): 851–60.
16. Mobbs RJ, Phan K, Thayaparan GK, et al. Anterior Lumbar Interbody Fusion as a Salvage Technique for Pseudarthrosis following Posterior Lumbar Fusion Surgery. *Global Spine J* 2016; (6): 14–20.
17. Rao PJ, Maharaj MM, Phan K, et al. Indirect foraminal decompression after anterior lumbar interbody fusion: a prospective radiographic study using a new pedicle-topedicle technique. *Spine J* 2015; (15): 817–24.
18. Phan K, Thayaparan GK, Mobbs RJ. Anterior lumbar interbody fusion versus transforaminal lumbar interbody fusion — systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg* 2015; (29): 705–11.
19. Malham GM, Parker RM, Ellis NJ, et al. Anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2: a prospective study of complications. *J Neurosurg Spine* 2014; (21): 851–60.
20. Mobbs RJ, Phan K, Daly D, et al. Approach-Related Complications of Anterior Lumbar Interbody Fusion: Results of a Combined Spine and Vascular Surgical Team. *Global Spine J* 2015; 6 (2): 147–54.
21. Wang JC, Dailey AT, Mummaneni PV, et al. Guideline update for the performance of fusion procedures for degenerative disease of the lumbar spine. Part 8: lumbar fusion for disc herniation and radiculopathy. *J Neurosurg Spine* 2014; (21): 48–53.
22. Greenleaf RM, Harris MB, Bono CM. The role of fusion for recurrent disk herniations. *Semin Spine Surg* 2011; (23): 242–8.
23. Dower A, Chatterji R, Swart A, Winder MJ. Surgical management of recurrent lumbar disc herniation and the role of fusion. *J Clin Neurosci* 2016; (23): 44–50.
24. Fu TS, Lai PL, Tsai TT, et al. Long-term results of disc excision for recurrent lumbar disc herniation with or without posterolateral fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005; 30 (24): 2830–4.
25. Chitnavis B, Barbagallo G, Selway R, et al. Posterior lumbar interbody fusion for revision disc surgery: review of 50 cases in which carbon fiber cages were implanted. *J Neurosurg* 2001; 95 (2 suppl): 190–5.
26. Chen Z, Zhao J, Liu A, et al. Surgical treatment of recurrent lumbar disc herniation by transforaminal lumbar interbody fusion. *Int Orthop* 2009; (33): 197–201.
27. Li Z, Tang J, Hou S, et al. Four-year follow-up results of transforaminal lumbar interbody fusion as revision surgery for recurrent lumbar disc herniation after conventional discectomy. *J Clin Neurosci* 2015; (22): 331–7.
28. Choi JY, Choi YW, Sung KH. Anterior lumbar interbody fusion in patients with a previous discectomy: minimum 2-year followup. *J Spinal Disord Tech* 2005; 18: 347–52.
29. El Shazly AA, El Wardany MA, Morsi AM. Recurrent lumbar disc herniation: a prospective comparative study of three surgical management procedures. *Asian J Neurosurg* 2013; (8): 139–46.
30. Guan J, Ravindra VM, Schmidt MH, et al. Comparing clinical outcomes of repeat discectomy versus fusion for recurrent disc herniation utilizing the N2QOD. *J Neurosurg Spine* 2017; 26:39–44. DOI: 10.3171/2016.5.SPINE1616.
31. Zhuo X, Hu J, Li B, Sun H, et al. Comparative study of treating recurrent lumbar disc protrusion by three different surgical procedures. *Reparative Reconst Surg* 2009; (23): 1422–6 PMID: 20073301.



УДК 616.635.81: 616.632.18:616.021.1

Обзор

## МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ (ОБЗОР)

**Н. Г. Галкина** — ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», медицинский институт, доцент кафедры хирургии, кандидат медицинских наук; **Е. А. Калинина** — Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, клинический ординатор кафедры онкологии и урологии; **А. В. Галкин** — ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», врач-уролог отделения урологии.

## UROLITHIASIS: MODERN CONCEPTS OF ETIOLOGY OF DISEASE (REVIEW)

**N. G. Galkina** — Penza State University, Medical Institute, Associate Professor of Department of Surgery, PhD; **E. A. Kalinina** — Penza Institute for Further Training of Physicians — Branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Resident of Department of Oncology and Urology; **A. V. Galkin** — Penza Regional Clinical Hospital n. a. N. N. Burdenko, Urologist of Department of Urology.

Дата поступления — 31.07.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Галкина Н. Г., Калинина Е. А., Галкин А. В.** Мочекаменная болезнь: современные представления об этиологии (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 773–779.

Мочекаменная болезнь — полиэтиологическое заболевание, занимающее важное место в практике врача уролога. В статье рассматриваются ингибиторы и факторы риска камнеобразования (бариатрические операции, воспалительные заболевания кишечника, колонизация кишечника *Oxalobacter formigenes*, экспрессии почечного SLC26A6), генетические аспекты камнеобразования, рассмотрена связь камнеобразования и дефицита витамина D. Для обзора литературы выполнен поиск в электронных базах данных, таких как eLIBRARY, Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science, с 1 января 2000 г. по 1 апреля 2020 г., в которых рассматривались вопросы этиологии и факторов риска мочекаменной болезни. Для поиска мы использовали ключевые слова и их сочетания: «мочекаменная болезнь», «факторы риска», «этиология». Всего проанализировано 49 источников.

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, факторы риска мочекаменной болезни, этиология мочекаменной болезни.

**Galkina NG, Kaliniva EA, Galkin AV.** Urolithiasis: modern concepts of etiology of disease (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 773–779.

Urolithiasis is a polyetiological disease that occupies an important place in the practice of urologist. In the treatment of urolithiasis, the main approach is a search for the cause of disease and competent correction of existing disorders. It is especially important to know the etiology and risk factors of urolithiasis, which is the subject of this literature review. In this article, we look at inhibitors of stone formation, genetic aspects of the disease, risk factors in detail (bariatric surgery, inflammatory bowel disease, colonization of the intestine by *Oxalobacter formigenes*, renal SLC26A6 expression), relationship between urolithiasis and vitamin D. To review the literature, a search was performed in electronic databases, such as eLIBRARY, Embase, MEDLINE, Scopus, Web of Science, from January 1, 2000 to April 1, 2020, which considered the etiology and risk factors of urolithiasis. For the search, we used keywords and their combinations: "urolithiasis", "risk factors", "etiology". A total of 49 literature sources were analyzed.

**Keywords:** urolithiasis, risk factors of urolithiasis, etiology of urolithiasis.

**Введение.** Мочекаменная болезнь — полиэтиологическое заболевание, занимающее важное место в практике врача уролога, имеет широкое распространение в мире и может встречаться во всех возрастных группах. Главным подходом в лечении мочекаменной болезни является поиск причины заболевания и грамотная коррекция нарушений, которая позволит избежать рецидивов камнеобразования. В профилактике и лечении данного заболевания должен использоваться междисциплинарный подход.

**Цель обзора** — систематизация имеющейся информации в области этиологии мочекаменной болезни, факторов риска заболевания.

**Современная эпидемиология уrolитиаза.** Мочекаменная болезнь в мире составляет от 1 до 20% в различных регионах. Распространенность мочекаменной болезни зависит от многих факторов: географических, климатических, этнических, диетических и генетических, многие из которых динамично изучаются и дополняются [1]. В России заболевание имеет эндемичный характер на Кавказе, Урале, Поволжье и Сибири. Заболеваемость высокая в странах с высоким уровнем качества жизни, в некоторых странах отмечен рост заболеваемости мочекаменной болезнью.

**Ответственный автор** — Галкина Наталья Геннадиевна  
Тел.: +7 (909) 3202959  
E-mail: natalya-galkina@mail.ru

нию более чем на 37% за последние 20 лет [2]. В России мочекаменная болезнь встречается в 28,3–38,2% случаев среди всех урологических заболеваний (второе место после воспалительных неспецифических заболеваний почек и мочевых путей) [3]. В 2016 г. число впервые выявленных случаев на 100 тыс. населения составило 182,5 [4], в среднем — 737,5 случаев на 100 тыс. населения. Учитывая, что в 2005 г. в Российской Федерации среди взрослого населения было зарегистрировано всего 646532 случаев мочекаменной болезни, в 2016 г. — 866742, прирост составил 34%, с впервые установленным диагнозом мочекаменной болезни — 17,4% [5]. Общая заболеваемость уролитиазом за последние 12 лет выросла более чем в 1,5 раза [6]. Распространенность среди мужчин и женщин наблюдается в соотношении 3:1 соответственно, хотя в последнее десятилетие отмечено сужение гендерного разрыва [1]. Наиболее часто проявляется в возрасте 40–50 лет. Чаще всего камень обнаруживается в одной почке, двусторонний процесс наблюдается в 9–17% случаев, могут быть одиночными, множественными и иметь коралловидную форму [2].

Все теории камнеобразования объединяет основное составляющее — перенасыщение мочи камнеобразующими веществами и стабильность мочи [7]. Значимым фактором также является реакция мочи (рН), она определяет активность протеолитических ферментов и седиментацию мочевых солей. Ингибиторная теория подразумевает дисбаланс между ингибиторами и промоторами кристаллизации, а также нарушением свойств ингибиторов [2]. Для оксалатного уролитиаза характерно замедление нуклеации (связанного с высокими концентрациями в моче общего кальция, его ионизированной фракции, мочевой кислоты, оксалатов и низким уровнем цитратов) и ускорение агрегации кристаллов (связано с низкими концентрациями гликозаминогликанов и магния) [2]. Для мужчин характерно и замедление нуклеации и ускорение агрегации, для женщин — только замедление нуклеации [2].

Во всем многообразии классификаций мочекаменной болезни особый интерес представляет классификация, основанная на этиологии. Последняя подразумевает деление конкрементов на неинфекционные (оксалаты, фосфаты кальция, мочевая кислота), инфекционные (фосфат магния и аммония, апатит, урат аммония), связанные с генетическими причинами (цистин, ксантин, 2,8-дигидроксиадеин), лекарственные конкременты [1]. Минералогический состав камней интересен в отношении изучения нарушения звена метаболизма, а также играет важную роль в метафилактике мочекаменной болезни. К наиболее значимым веществам и их минеральным составляющим относятся: моногидрат оксалата кальция — вевеллит, дигидрат оксалата кальция — вевделлит, дигидрат мочевой кислоты, урицит, фосфат магния и аммония — струвит, карбонатапатит (фосфат) — даллит, гидрогенфосфат кальция — брушит [1]. Российские клинические рекомендации дополняют химическую классификацию конкрементов информацией о рН, в котором образуется конкремент; в частности, кальций-оксалат формируется при рН мочи 6,0, а кальций-фосфат — при рН мочи 6,5 [7].

Кальциевые камни встречаются у 75–85% пациентов, рецидивируют в 30–40% случаев; уратные формируются в 5–8% случаев, правильно разработанная метафилактика сводит их рецидив к 0%;

цистиновые камни, хотя и встречаются в 1% случаев, но рецидив достигает 80–90% за счет сложной метафилактики. Камни из фосфата кальция и оксалата кальция встречаются в 10% случаев, струвиты (инфицированные) в 2–20% случаев [7]. Частота выявления конкрементов, содержащих кальций и мочевую кислоту, в последние десятилетия имеет склонность к увеличению [8].

Мочекаменная болезнь примерно в 40% случаев носит рецидивирующий характер [2]. В целом риск рецидива во многом определяется заболеванием или нарушением метаболизма, которые привели к развитию мочекаменной болезни [1]. В одном из исследований, направленном на изучение рецидивирования уролитиаза, рецидив через пять лет зарегистрирован у мужчин, использующих диету с малым количеством животного белка и соли, в 20% случаев, а при ограничении только в потреблении кальция рецидив произошел в 38% случаев [2]. Таким образом, уменьшить риск кальциевых конкрементов можно путем ограничения потребления поваренной соли и животных белков, чрезмерное потребление которых приводит к гипонатриемии, гиперкальциемии, гиперурикемии и снижению рН мочи [9]. От 3,6 до 7,3% пациентов с мочекаменной болезнью нуждаются в проведении программного гемодиализа [7].

Сегодня выявлено более 200 различных патологических состояний, сопровождающихся образованием конкрементов в мочевыделительной системе [6]. В основе уролитиаза лежат следующие метаболические расстройства: гиперкальциурические состояния, дефекты ацидификации мочи, гипероксалурия, гиперпаратиреозидизм, диуретическая терапия, синдром Bartter, болезнь Dent, синдром Manz [10].

При мочекаменной болезни наблюдается снижение ингибиторов камнеобразования: магния и цитрата, которые образует комплексы с оксалатами и солями кальция, остеопонтина/уропонтина [11, 12]. К еще одним ингибиторам относятся бикунин, бергенин, остеокальцин, матриксный GLA протеин, белок Тамма — Хорсфалла, фрагмент 1 протромбина и другие, изучение которых является интересным направлением [3]. Теория «свободной частицы» и изучение кристалл-связывающих молекул стало новым направлением в изучении патогенеза нефролитиаза [13].

Стимуляторами адгезии кристаллов являются гиалуронан, остеопонтин, сиаловая кислота, фосфатидилсерин, аннексин II, связанный с нуклеолином протеин. Гиалуронан — основной промоутер камнеобразования. Происходит это за счет связывания молекул воды и образования вязкой матрицы, участвующей в механическом задержании кальциевых микрокристаллов, а также за счет свободной карбоксильной группы [13]. Адгезируя фосфат кальция, гиалуронан участвует в формировании бляшек Рэндала, к которому прикреплается оксалат кальция [13, 14]. Остеопонтин является высокофосфорилированным гликопротеином, участвует во многих как физиологических, так и патологических процессах (продукция цитокинов, аутоиммунные заболевания, канцерогенез и т.д.). Уропонтин, мочевая форма остеопонтина, может выступать в роли стимулятора и ингибитора камнеобразования, которое будет зависеть от процессов фосфорилирования. При дефосфорилировании ингибирующая активность значительно ослабляется, когда как при фосфорилировании, наоборот, усиливалась [13, 15]. Существует связь между остеопонтином и гиалуронаном, возможно, эта связь вносит вклад в рецепции кристаллического

материала. Сиаловая кислота стимулирует адгезию кристаллов за счет высокого отрицательного заряда, а также выступает в роли промотера кристаллического материала в целом. Фосфатидилсерин является мембранным глицерофосфолипидом, в молекуле которого имеется аминокислота серин, несущая на себе отрицательный заряд. Аннексин II связывается с ионами кальция за счет ядра, который включает свободную карбоксильную группу. Помимо этого, аннексин II способен связываться посредством своей  $\text{NH}_2$ -группы с димером p11, образуя тетрамер Ax-II-p11, связывающий кристаллы оксалата кальция. Белок, связанный с нуклеолином (NRP), имеет в составе два отрицательно заряженных участка за счет остатков аспарагиновой и глутаминовой кислот [13].

Шести недельное экспериментальное моделирование оксалатного нефролитиаза позволило зафиксировать рост активности  $\gamma$ -глутамилтрансферазы в 7 раз и увеличение концентрации тиобарбитурат-реактивных продуктов в почечной ткани на 30%. Данный эксперимент был подтвержден формированием кальциевых депозитов в канальцах почек [16].

Мочекаменную болезнь следует рассматривать как проявление системной мембранной патологии на фоне оксидативного стресса со стороны канальцевого эпителия почек. Было проведено исследование параметров, по которым можно было оценить функциональное состояние мембранного аппарата клеток, в результате были получены данные о том, что в бесклеточном супернатанте мочи больных мочекаменной болезнью концентрация липидов 17 раз превышала нормальные значения [17]. Было также отмечено увеличение экскреции с мочой первичных продуктов липидной перекисидации — диеновых конъюгатов и вторичных продуктов — малонового диальдегида в плазме крови и в эритроцитарных мембранах было выше в 1,6 раз у больных с мочекаменной болезнью по сравнению со здоровыми лицами [17]. Это свидетельствует в пользу того, что при уrolитиазе происходит деструкция клеточных мембран уротелия и развитие оксидативного стресса. S. R. Khan высказал мнение о том, что оксалат обладает местной токсичностью и плохой растворимостью, согласно которой была выдвинута гипотеза о развитии оксидативного стресса под действием оксалата [13, 18, 19]. Но что является первостепенным: повреждение эпителия или развитие свободно радикального окисления липидов, до конца остается неясным.

**Патология желудочно-кишечного тракта.** Баритрические операции (создание обходного желудочного анастомоза) приводят к увеличению всасывания кишечником оксалата, а в последующем перенасыщением мочи оксалатами [20–22]. Почти у половины пациентов с обходным желудочным анастомозом является гипероксалурия и гипоцитратурия [23]. Это связано с формированием синдрома мальабсорбции, в результате которого увеличивается всасывание оксалатов [9]. Существует корреляция между степенью стеатореи, выраженностью оксалатурии, снижением цитратурии и развитием мочекаменной болезни [24]. Отмечена взаимосвязь между мочекаменной болезнью и воспалительными заболеваниями кишечника, у 38% пациентов с воспалительным заболеванием кишечника выявлен нефролитиаз [20]. Риск развития уrolитиаза увеличивается более чем в 4 раза по сравнению с популяцией у пациентов с активным неспецифическим язвенным колитом [9]. Болезнь Крона является хроническим гранулематозным заболеванием, одним из внекишечных про-

явлений которого является мочекаменная болезнь, в 2,3 раза чаще встречается при илеоколитическом поражением [25]. При синдроме раздраженного кишечника втрое больше пациентов с уrolитиазом, чем в популяции [26]. Другим фактором является уменьшение колонизации кишечника *Oxalobacter formigenes*, участвующего в потреблении оксалатов, увеличении кишечной секреции и уменьшении реабсорбции оксалатов за счет воздействия на анионный обмен хлориды/оксалаты (CFEX, SLC26A6), тем самым повышая уровень оксалатурии и кальциурии [9]. Возможно, что уменьшение заселенности *Oxalobacter formigenes* связано с широким использованием антибиотиков [9]. Был изучен член 6 семейства растворенных носителей 6, который представляет собой белок и у людей кодируется геном SLC26A6, который экспрессируется в апикальной мембране проксимальных канальцев почек. Высокие уровни экспрессии почечного SLC26A6 могут стать причиной формирования конкрементов [27].

**Гиперкальциурия.** Выявляется у 50–80% пациентов, имеющих кальций-содержащие конкременты [28]. Гиперкальциурия бывает идиопатическая и вторичная (при гиперпаратиреозе, гипертиреозе, гипervитаминоз D и т.д.), а также абсорбтивная (при нарушении всасывания кальция в кишечнике), ренальная (в результате увеличения суточной экскреции кальция почками), резорбтивная (вследствие повышенной деминерализации костной ткани), при почечном канальцевом ацидозе I типа (дистальном) (при нарушенной реабсорбции кальция в почечных канальцах) [9].

Способность почек изменять экскрецию кальция в ответ на изменения в сыворотке крови кальция частично опосредована Ca-чувствительным рецептором (CaSR) [29]. Клаудины — трансмембранные белки, которые регулируют парацеллюлярное движение воды и ионов через клетку. Функционально их разделяют на «классические» клаудины, которые снижают парацеллюлярную проницаемость воды и растворенных ионов, тогда как «неклассические» могут образовывать поры, облегчающие селективную проницаемость ионов [30]. Максимальная связь с риском развития мочекаменной болезни выявлена для полиформизмов rs219781, rs219780, rs219779, rs219778, rs219777 гена CLDN14 в результате обширного исследования генетической панели для оценки риска развития полигенных форм мочекаменной болезни [28]. В другом эксперименте было показано, что увеличение уровня кальция в сыворотке крови и активация CaSR приводила к повышению клаудина-14 [29]. Кроме того, экспрессия клаудина-14 способна уменьшать парацеллюлярный поток кальция за счет снижения проницаемости катионов, тем самым повышая трансэпителиальную резистентность. Этот молекулярный механизм облегчает ренальные потери кальция в ответ на его повышение в сыворотке крови, что способствует гиперкальциурии [29]. Более 20 различных мутаций в гене клаудин-16 были выявлены у пациентов с семейной гипомagneмией, гиперкальциурией и нефрокальцинозом [31, 32]. Соответственно, молекулярные дефекты в гене клаудин-16 могут влиять на парацеллюлярную проходимость магния [31]. Мутант клаудина-16 (Y207X) локализован преимущественно в лизосомах и в меньшей степени в эндоплазматическом ретикулуме, что может открыть новые возможности в терапии с использованием ингибиторов эндоцитоза [32].

Идиопатическая гиперкальциурия способствует более чем в половине зарегистрированных случаев



образованию кальциевых камней [33]. Была изучена ассоциация между идиопатической гиперкальциурией и полиморфизмами *Apal*, *Bsml*, *FokI* гена рецептора витамина *D* (*VDR*), распространенность генотипов аллелей *Apal*, *Bsml* у больных идиопатической гиперкальциурией являлось статистически достоверной, а статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей *FokI VDR* между исследуемыми группами не выявлено [33].

Для подтверждения гиперкальциурии необходимо определять суточную экскрецию кальция и соотношение между выделением кальция и креатинина в моче [34]. В настоящее время рекомендуется получать два 24-часовых сбора мочи для того, чтобы правильно определить метаболические нарушения [35].

Нефрокальциноз — отложение солей кальция в интерстициальной ткани и канальцах почек [9, 36]. Нефрокальциноз подразделяется на корковый — охватывает почечную паренхиму (связан с серьезными дефектами обмена веществ, например первичной гипероксалурией) и медуллярный — отложение солей кальция в области пирамидок почек (при нарушении фосфорно-кальциевого обмена с гиперкальциемией и гиперкальциурией) [9]. Медуллярный нефрокальциноз встречается чаще и является фактором риска мочекаменной болезни [9].

**Витамин D.** Регулятором кальций-фосфорного обмена в почках является витамин *D* [7]. Исследователями было отмечено увеличение распространенности конкрементов в почках у пациентов с гиповитаминозом витамина *D*, у пациентов с нефролитиазом дефицит витамина *D* (уровень 25 (ОН) *D* от 20 до 50 нмоль/л) у 50%, 21% имели недостаточность витамина *D* (уровень 25 (ОН) *D* от 50,1 до 74,9 нмоль/л). Пациенты с нефролитиазом и дефицитом 25 (ОН) *D*<sub>3</sub> имели высокие уровни паратгормона, что может свидетельствовать о вторичном гиперпаратиреозе [7].

Витамин *D* способен ингибировать ангиогенез и подвергать апоптозу опухолевые клетки [37]. Ген *CYP27B1* (экспрессируется в клетках проксимальных извитых и прямых канальцах почек) и группоспецифический компонент (*GC*) являются ответственными за деградацию и транспорт активного витамина *D*, играют важную роль во многих связанных с раком клеточных процессах [37]. При изучении ассоциации полиморфизмов *GC* (*rs4588* и *rs7041*) и *CYP27B1* (*rs4646537*, *rs3782130*) с риском развития рака выявлено, что *rs4588* значительно увеличивает риск рака молочной железы и опухолей пищеварительной системы, в то время как *rs7041* — риск немелкоклеточного рака легкого [37]. Не было никаких ассоциаций *rs4646537* и *rs3782130* с общим риском рака [37].

**Метаболический синдром.** Распространенность нефролитиаза увеличивается у пациентов с тремя и более признаками метаболического синдрома. Одним из компонентов метаболического синдрома является инсулинорезистентность, которая приводит к окислению мочи как за счет снижения выделения ионов аммония, так и за счет увеличения экскреции водорода, а также усиливает почечное потребление органических кислот и способствует накоплению мочевой кислоты [1].

С 1980 г. распространенность ожирения у мужчин и женщин увеличилась более чем в 2 раза, вместе с этим увеличилась и распространенность уролитиаза [1]. Пациенты с индексом массы тела  $\geq 30$  имеют низкие показатели рН мочи, гиперурикозурию, гиперкальциурию и гипоцитратурию [1]. У пациентов с ожирением, принимающих ингибиторы энтерилипа-

зы, гипероксалурия также связана с сопутствующей стеатореей [9].

За последние десять лет количество пациентов с впервые выявленным диагнозом «мочекаменная болезнь», осложненным сердечно-сосудистыми заболеваниями, увеличилось в 1,9 раз (16,7 против 31,7%) [38]. Существует взаимосвязь между уровнем артериального давления и встречаемостью мочекаменной болезни, причем пациенты, получающие антигипертензивную терапию, находятся в группе риска [2]. Согласно данным S. Akoudad и соавторов [39], пациенты с рецидивирующим нефролитиазом имеют повышенный уровень триглицеридов в крови, соответственно, имеется связь мочекаменной болезни и атеросклероза. Исходя из этого положения, мочекаменная болезнь может быть связана с гипертонической болезнью, ожирением, метаболическим синдромом, инфарктом миокарда, инсультом [38]. В исследовании с участием 3195452 человек в возрасте от 18 лет выявлен повышенный риск острого инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с мочекаменной болезнью по сравнению с респондентами без мочекаменной болезни. Некоторые исследователи относят мочекаменную болезнь к раннему маркеру сердечно-сосудистых заболеваний [38, 40]. Данное утверждение подтверждается тем, что противорецидивное лечение мочекаменной болезни приводит к снижению риска сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с нефролитиазом [38, 41].

**Костная система.** При нефролитиазе у пациентов отмечено снижение минеральной плотности костной ткани и увеличение гиперкальциурии, поэтому остеопороз может быть фактором формирования конкрементов [13, 42, 43]. Было выявлено, что рецидив камнеобразования после оперативного лечения происходит быстрее у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани, причем это происходит как на фоне лечения метаболических нарушений, так и без него [42]. Нужно отметить, что снижение костной минеральной плотности значительно чаще встречается при идиопатической гиперкальциурии [13].

Для воспалительного заболевания кишечника характерно повышение уровня провоспалительных цитокинов *IL-1*, *IL-6* и *TNF* (фактор некроза опухоли), за счет этого происходит активация остеокластов и развитие остеопороза. Остеокластическая трансформация моноцитов ведет к развитию остеопороза при воспалительном заболевании кишечника [9].

**Инфекционный фактор.** Мочевой микробиом может привести к уролитиазу за счет нарушения стабильности коллоидной системы мочи и главного его компонента — уромодулина (белок Тамма — Хорсфалла), уреазопродуцирующие бактерии способствуют формированию инфекционных камней [6].

**Генетические аспекты мочекаменной болезни.** Предполагается, что формирование конкрементов связано с *VDR*. Было проведено исследование в североиндийской популяции, включающей 166 здоровых лиц и 138 пациентов с конкрементами из оксалата кальция, по результатам которого роль полиморфизма *VDR* (кодон *FokI*) явилась статистически значимой в двух группах обследуемых. Аналогичные результаты были получены и среди азиатов [37].

В другом исследовании, проведенном в турецкой популяции, изучалось влияние полиморфизма генов *VDR* (*Apal*, *Bsml*, *TaqI*) на развитие мочекаменной болезни [44]. Значимая ассоциация была обнаружена только между полиморфизмом *Apal* и семейным



анамнезом, хотя в целом полиморфизмы Apal, Bsml, TaqI не составили значимого риска мочекаменной болезни [44].

Примерно 50–60% случаев возникновения мочекаменной болезни генетически предрасположены, вероятность развития у пациентов первой линии родства и более отдаленных составляет 15–65%, при этом у 5–20% есть родственники, страдающие данным заболеванием [1]. У 65% пациентов с кальциевым нефролитиазом и у 70% с гиперкальциемией наследственность отягощена по мочекаменной болезни [36]. Известно уже более 80 моногенных форм мочекаменной болезни, например ксантинурия, первичная оксалурия, цистинурия и другие [9, 45]. Однако основная доля представлена полигенными формами [28]. Впервые в России в НИИ урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина изучена взаимосвязь мочекаменной болезни с полиморфизмами кандидатских генов [12]. Выбраны восемь кандидатских генов мочекаменной болезни в российской популяции: ген мембранного анионного транспортера семейства 26 (SLC26A6, rs2310996), ген фактора некроза опухоли 11 (TNFSF11, rs9525641), ген модулятора активатора высвобождения кальция 1 (ORAI1, rs7135617), ген фактора некроза опухолей 11B (TNFRSF11B, rs3134057), ген A-субъединицы ядерного рецептора эстрогенов (ESR1, RS851982), ген Клото (KL, rs526906), ген рецептора витамина D (VDR, rs1540339), ген внеклеточного кальций чувствительного рецептора (CASR, rs2202127) [12].

Мочекаменная болезнь у 25% пациентов является семейной патологией [7]. Неоспорим факт развития мочекаменной болезни со стороны генетических дефектов в метаболизме. Например, наследственный дистальный почечный тубулярный ацидоз (1-й тип) при котором развивается гиперхлоремический метаболический ацидоз, нефрокальциноз, нефролитиаз, деминерализация кости (рахит, остеомаляция) и т.д. [46]. Цистинурия также является наследуемой патологией. Ранее считалось, что при муковисцидозе почки не затронуты, однако существуют исследования, демонстрирующие распространенность нефролитиаза (оксалата кальция) у пациентов с муковисцидозом. У пациентов данной группы зарегистрирована гиперфосфатурия, гипероксалурия и снижение уровня цитрата и магния.

Гипероксалурия подразделяется на два основных вида: первичную, наследственно обусловленную, и вторичную, возникающую на фоне влияния факторов окружающей среды [45]. При первичной гипероксалурии происходит нарушение функции генов, участвующих в метаболизме оксалатов, камни в основном состоят из моногидрата оксалата кальция, иногда с примесью дигидрата, а в некоторых случаях возможно сочетание оксалата кальция и фосфата кальция. В зависимости от гена, в котором произошла мутация, первичная гипероксалурия делится на типы: 1-й тип — мутации гена AGXT, 2-й и 3-й тип — мутация в генах GRHPR и HOGA1. Мутации гена AGXT приводит к снижению активности фермента аланин-глиоксилат аминотрансферазы, происходит накопление глиоксилата, который превращается в оксалат. Аналогичный конечный эффект наблюдается при мутации гена GRHPR, который развивается за счет дефицита фермента глиоксилатредуктазы [45]. Дефект в гене HOGA1 ведет к накоплению фермента гидроксиоксоглутарата, отвечающего за расщепление глиоксилата. Все типы отличаются возрастом манифестации, степенью клинических

проявлений и подходами в лечении [45]. Имеются данные о влиянии соматотипа пациента на течение мочекаменной болезни и развитие некоторых осложнений, возникающих при ее лечении [47].

Следует учитывать, что не только наследственность, но и факторы внешней среды играют несомненно важную роль в развитии мочекаменной болезни. У 73% детей с нефролитиазом родственники первой или второй линии имеют почечные конкременты, что указывает на генетическую взаимосвязь [13]. В течение длительного времени считалось, что возникновение идиопатической гиперкальциемии обусловлено исключительно наследственностью; но на настоящий момент достоверно известно, что, помимо наследственного фактора, значимую роль играет потребление пищевых продуктов (диетарный фактор) [36]. Считается, что такие факторы внешней среды, как низкий уровень дохода в семье, недоедание и плохие жилищные условия в детстве, могут оказывать неблагоприятное влияние на развитие мочекаменной болезни у детей [48, 49].

**Заключение.** Разнообразие факторов риска развития уролитиаза может затруднить профилактику и лечение этой патологии. В каждом конкретном случае необходимо рассматривать индивидуально причины возникновения заболевания с учетом мультидисциплинарного подхода, в связи с чем очень важно знание факторов риска и этиологии уролитиаза не только врачами-урологами, но и педиатрами, эндокринологами, терапевтами и врачами общей практики. Своевременное выявление и коррекция метаболического синдрома у урологических пациентов может значительно снизить риск развития у них мочекаменной болезни. Перспективным является изучение генетических факторов риска мочекаменной болезни; успехи в данном направлении могут привести к развитию генной терапии уролитиаза в будущем.

**Конфликт интересов** не заявляется.

## References (Литература)

1. Türk C, Neisius A, Petrik A, et al. EAU Guidelines on urolithiasis. European Association of Urology 2020; 87.
2. Lopatkin NA, Kamalov AA, Apolikhin OI, et al. Urology. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 816 p. Russian (Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И., и др. Урология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013; 816 с.).
3. Kamalov AA, Okhobotov DA, Nizov AN, et al. The role of inducing factors in the formation of Rendall plaques and the development of urolithiasis 2018; 164 (9): 10–3. Russian (Камалов А.А. Охоботов Д.А., Низов А.Н. и др. Роль индуцирующих факторов в формировании бляшек Рендалла и развитии мочекаменной болезни. Уральский медицинский журнал 2018; 164 (9): 10–3).
4. Derevianko TI, Bobrovsky TI. Gender characteristics of urolithiasis. Materials of the congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; p. 175. Russian (Деревянко Т.И. Бобровский Т.И. Гендерные особенности мочекаменной болезни. Материалы конгресса. XIX Конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 175).
5. Apolikhin OI, Sivkov AV, Komarova VA, et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation (2005–2016). Materials of the Congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; pp. 198–9. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005–2016 годы). Материалы конгресса. XIX конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 198–9).
6. Goloshchapov ET, Chetverikov AV. Mass of the urinary microbiome in recurrent urolithiasis. Materials of the congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; pp. 180–1. Russian (Голоща-

- пов Е.Т. Четвериков А.В. Масса мочевого микробиома при рецидивирующем уролитиазе. Материалы конгресса. XIX конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 180–1).
7. Alyaev YuG, Glybochko PV, Pushkar DYU. Urology. Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; 480 p. Russian (Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015; 480 с.).
  8. Saenko VS. Therapy of uric acid nephrolithiasis in the practice of a general practitioner and family doctor. *RMJ. Medical Review* 2018; (11): 45–8. Russian (Саенко В.С. Терапия мочекаислого нефролитиаза в практике терапевта и семейного врача. *РМЖ. Медицинское обозрение* 2018; (11): 45–8).
  9. Chugunova OL, Shumikhina MV, Pavlushkina LV, et al. The main risk factors for the development of urolithiasis in children. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky* 2018; 97 (5): 93–103. Russian (Чугунова О.Л. Шумихина М.В., Павлушкина Л.В. и др. Основные факторы риска развития мочекаменной болезни у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского* 2018; 97 (5): 93–103).
  10. Sergeeva TV, Kartamysheva NN. Diagnostic aspects of nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *Diagnostic Issues in Pediatrics* 2009; 1 (4): 20–3. Russian (Сергеева Т.В. Картамышева Н.Н. Диагностические аспекты нефролитиаза и нефрокальциноза. *Вопросы диагностики в педиатрии* 2009; 1 (4): 20–3).
  11. Dorofeev AE, Rudenko NN, Derkach IA, et al. Diseases of the intestines and kidneys. *Gastroenterology* 2015; 57 (3): 101–5. Russian (Дорофеев А.Э. Руденко Н.Н., Деркач И.А. и др. Заболевания кишечника и почки. *Гастроэнтерология* 2015; 57 (3): 101–5).
  12. Prosyannikov MY, Golovanov SA, Konstantinova OV, et al. Study of the problem of urolithiasis at the Institute of Urology: history, present and prospects. *Experimental & Clinical Urology* 2019; (1): 70–6. Russian (Просьянников М.Ю. Голованов С.А., Константинова О.В. и др. Изучение проблемы мочекаменной болезни в НИИ урологии: история, настоящее и перспективы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019; (1): 70–6).
  13. Mikheeva NM, Zverev JF, Vykhotseva GI, et al. Modern concepts of the etiology and pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Nephrology* 2015; 19 (4): 29–40. Russian (Михеева Н.М. Зверев Я.Ф., Выходцева Г.И. и др. Современные представления об этиологии и патогенезе идиопатической гиперкальциурии. *Нефрология* 2015; 19 (4): 29–40).
  14. Verkoelen CF. Crystal retention in renal stone disease: A crucial role for the glycosaminoglycan hyaluronan? *J Am Soc Nephrol* 2006; (17): 1673–87.
  15. Hoyer JR, Asplin JR, Otvos L. Phosphorylated osteopontin peptides suppress crystallization by inhibiting the growth of calcium oxalate crystals. *Kidney Intern* 2001; (60): 77–82.
  16. Yakushev NN, Madonov PG, Atabaeva OSh. Biochemical markers of renal tissue damage in experimental oxalate nephrolithiasis. *Bulletin of Medical Science* 2018; 11 (3): 19–23. Russian (Якушев Н.Н. Мадонов П.Г., Атабаева О.Ш. Биохимические маркеры повреждения почечных тканей при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. *Бюллетень медицинской науки* 2018; 11 (3): 19–23).
  17. Prosyannikov MY, Golovanov SA. The functional state of cell membranes in patients with urolithiasis (Urolithiasis). Materials of the congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; p. 184. Russian (Просьянников М.Ю. Голованов С.А. Функциональное состояние клеточных мембран у больных мочекаменной болезнью (МКБ). Материалы конгресса. XIX Конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 184).
  18. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models and *t* (-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8 (2): 75–88.
  19. Khan SR. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res* 2005; 33 (5): 349–57.
  20. Gkentzis A, Kimuli M, Cartledge J, et al. Urolithiasis in inflammatory bowel disease and bariatric surgery. *World journal of nephrology* 2016; 5 (6): 538–46.
  21. Hess B. Metabolic syndrome, obesity and kidney stones. *Arab journal of urology* 2012; 10 (3): 258–64.
  22. Kumar R. Fat malabsorption and increased intestinal oxalate absorption are common after roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surgery* 2011; 149 (5): 654–61.
  23. Maalouf NM, Tondapu P, Guth ES, et al. Hypocitraturia and hyperoxaluria after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *The journal of urology* 2010; 183 (3): 1026–30.
  24. Siener R, Bangen U, Sidhu H, et al. The role of *Oxalobacter formigenes* colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int* 2013; 83 (6): 1144–49.
  25. Gaspar SR, Mendonça T. Urolithiasis and Crohn's disease. *Urology annals* 2016; 8 (3): 297–304.
  26. Helvacı MR, Algin MC, Kaya H. Irritable bowel syndrome and chronic gastritis, hemorrhoid, urolithiasis. *Eurasian J Med* 2009; 41 (3): 158–61.
  27. Jiang H, Pokhrel G, Chen Y et al. High expression of SLC26A6 in the kidney may contribute to renal calcification via an SLC26A6-dependent mechanism. *Peer J* 2018; (6): 5192.
  28. Svetlichnaya DV, Litvinova MM. Molecular genetic panel in assessing susceptibility to urolithiasis. Materials of the congress. XIX Congress of the Russian Society of Urology (September 19–21, Rostov-on-Don) 2019; p. 195. Russian (Светличная Д.В. Литвинова М.М. Молекулярно-генетическая панель в оценке предрасположенности к мочекаменной болезни. Материалы конгресса. XIX Конгресс российского общества урологов (19–21 сентября, г. Ростов-на-Дону) 2019; с. 195).
  29. Dimke H, Desai P, Borovac J, et al. Activation of the Ca (2+) — sensing receptor increases renal claudin-14 expression and urinary Ca (2+) excretion. *Physiol Renal Physiol* 2012; (304): 761–69.
  30. Baltzegar DA, Reading BJ, Brune ES, Borski RJ. Phylogenetic revision of the claudin gene family. *Marine Genomics* 2013; (11): 17–26.
  31. Kausalya PJ, Amasheh S, Günzel D, et al. Disease-associated mutations affect intracellular traffic and paracellular Mg<sup>2+</sup> transport function of Claudin-16. *The Journal of Clinical Investigation* 2006; 116 (4): 878–91.
  32. Müller D, Kausalya J. Unusual clinical presentation and possible rescue of a novel claudin-16 mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; 91 (8): 3076–9.
  33. Rendina D, Mossetti G, Viceconti R, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and fasting idiopathic hypercalciuria in recurrent stone-forming patients. *Urology* 2004; 64 (4): 833–8.
  34. Zharikov AY, Zverev JF, Bryukhanov VM, Lampatov VV. Modern concepts of modulators of oxalate nephrolithiasis. I. Stimulants of crystallization. *Nephrology* 2009; 13 (1): 56–72. Russian (Жариков А.Ю. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Современные представления о модуляторах оксалатного нефролитиаза. I. Стимуляторы кристаллизации. *Нефрология* 2009; 13 (1): 56–72).
  35. Dion M, Ankawi G, Chew B, et al. CUA guideline on the evaluation and medical management of the kidney stone patient — 2016 update. *Assoc J* 2016; 10 (11-12): 347–58.
  36. Maltsev SV, Mikhailova TV. Genetic and clinical aspects of nephrolithiasis and nephrocalcinosis in children with hypercalciuria. *Pediatrics* 2014; 9 (85): 118–25. Russian (Мальцев С.В., Михайлова Т.В. Генетические и клинические аспекты нефролитиаза и нефрокальциноза у детей с гиперкальциурией. *Педиатрия* 2014; 9 (85): 118–25).
  37. Zhu M, Tan Z, Luo Z, et al. Association of the vitamin D metabolism gene GC and CYP27B1 polymorphisms with cancer susceptibility: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Bioscience reports* 2019; 39 (9): 1–13.
  38. Royuk RV, Yarovoy SK, Guseva NA, et al. Epidemiological aspects of the combination of nephrolithiasis and chronic diseases of the cardiovascular system. *Research and Practice in Medicine Journal* 2020; 7 (1): 38–47. Russian (Роук Р.В. Яровой С.К., Гусева Н.А. и др. Эпидемиологические аспекты сочетания нефролитиаза и хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Исследования и практика в медицине* 2020; 7 (1): 38–47).
  39. Akoudad S, Szklo M. Correlates of kidney stone disease differ by race in a multi-ethnic middle-aged population: The ARIC study. *Preventive Medicine* 2010; 51 (5): 416–20.
  40. Aviram M. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins — paraoxonases protect against atherosclerosis and diabetes development. *Lipidol* 2012; 23 (2): 169–71.

41. Lin SK, Liu JM, Chang YH, et al. Increased risk of endotracheal intubation and heart failure following acute myocardial infarction in patients with urolithiasis: a nationwide population-based study. *Ther Clin Risk Manag* 2017; (13): 245–53.

42. Demidko LS, Rudenko VI, Demidko LS, Kuzmicheva GM. Influence of osteoporosis and factors of its occurrence on the prevention of recurrence of urolithiasis. *Urology* 2019; (4): 26–31. Russian (Демидко Л. С. Руденко В. И., Демидко Л. С., Кузьмичева Г. М. Влияние остеопороза и факторов его возникновения на профилактику рецидива мочекаменной болезни. *Урология* 2019; (4): 26–31).

43. Kozyrakis D, Paridis D, Karatzas A, et al. Do Calcium Supplements Predispose to Urolithiasis? *Current Urology Reports* 2017; 18 (3): 17.

44. Gunes S, Bilen CY, Kara N, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with urolithiasis. *Urological Research* 2006; (34): 47–52.

45. Filippova TV, Rudenko VI. Genetic aspects of primary hyperoxaluria: epidemiology, etiology, pathogenesis and clinical manifestations. *Bulletin of the Russian Society of Urology* 2019; (3): 24–5. Russian (Филиппова Т. В. Руденко В. И. Генетические аспекты первичной гипероксалурии: эпидемиология, этиология, патогенез и клинические проявления. *Вестник российского общества урологов* 2019; (3): 24–5).

46. Alexander RT. Hereditary distal renal tubular acidosis. *Gene Reviews* [Internet] 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547595/>(date of the application — 10.06.2020).

47. Glybochko PV, Nikolenko VN, Osnovin OV, Fomkin RN. Influence of the somatotype of patients with urolithiasis on the

structure and severity of complications of remote lithotripsy. *Russian medical and biological Bulletin named after academician I. P. Pavlov* 2007; 15 (3): 83–7. Russian (Глыбочко П. В., Николенько В. Н., Основин О. В., Фомкин Р. Н. Влияние соматотипа больных мочекаменной болезнью на структуру и выраженность осложнений дистанционной литотрипсии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова* 2007; 15 (3): 83–7).

48. Osnovin OV, Popkov VM, Fomkina OA. The influence of premorbid background on the course of urolithiasis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (2): 280–3. Russian (Основин О. В., Попков В. М., Фомкина О. А. Влияние преморбидного фона на течение мочекаменной болезни. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (2): 280–3).

49. Osnovin OV, Popkov VM, Fomkina OA. The relationship between the characteristics of the premorbid background and the duration of remission of stone excretion in patients with urolithiasis. *Innovative technologies in fundamental, clinical and preventive medicine: a collection of scientific papers of the Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky. Saratov: Amir; 2018: p. 88–90. Russian (Основин О. В., Попков В. М., Фомкина О. А. Взаимосвязь особенностей преморбидного фона и длительности ремиссии камневыделения у больных уролитиазом. В кн.: Инновационные технологии в фундаментальной, клинической и профилактической медицине: сборник научных трудов ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. Саратов: Амир; 2018: с. 88–90).*

УДК 616.62–007.61–008.6–053.1-07-08 (045)

Оригинальная статья

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПЛОДОВ ПРИ НАЛИЧИИ АНТЕНАТАЛЬНО ВЫЯВЛЕННОГО СИНДРОМА «МЕГАЦИСТИС»

**Л. А. Дерюгина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры хирургии детского возраста, профессор, доктор медицинских наук; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России НИИ фундаментальной и клинической урологии, старший научный сотрудник отдела детской урологии-андрологии; **А. М. Напшева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук; **А. В. Медведева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры патологической анатомии, кандидат медицинских наук; **Д. В. Рожкова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Клиническая больница № 3 им. С. П. Миротворцева, детский хирург; **Г. Н. Маслякова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ фундаментальной и клинической урологии.

### MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE BLADDER WALL OF FETUSES WITH ANTENATALLY DETECTED SYNDROME “MEGACYSTIS”

**L. A. Deryugina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Pediatric Surgery, Professor, DSc; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Senior Research Assistant of Department of Pediatric Urology and Andrology; **A. M. Napsheva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Pathological Anatomy, PhD; **A. V. Medvedeva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Pathological Anatomy, PhD; **D. V. Rozhkova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Clinical Hospital No. 3 n. a. S. R. Mirotvortsev, Pediatric Surgeon; **G. N. Maslyakova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, DSc; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology.

Дата поступления — 10.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Дерюгина Л. А., Напшева А. М., Медведева А. В., Рожкова Д. В., Маслякова Г. Н.** Морфологические изменения стенки мочевого пузыря плодов при наличии антенатально выявленного синдрома «мегацистис». *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 779–785.

**Цель:** определение морфологических особенностей строения стенки мочевого пузыря плода при антенатально выявленном синдроме «мегацистис». **Материал и методы:** проведены морфологические исследования стенки мочевых пузырей, полученных в результате прерывания беременностей 11 плодов 12–21 недель гестации с диагностированным синдромом «мегацистис». Исследование проводилось с применением обзорных, гистохимических и иммуногистохимических методов окраски. **Результаты.** Во всех случаях строение стенки мочевого пузыря при диагностированном синдроме «мегацистис» резко отличалась от нормы. Патологические процессы развивались во всех оболочках органа, но были наиболее выражены в мышечной оболочке, которая не дифференцировалась на слои, процесс сопровождался нарушением хода мышечных волокон. У плодов до 18 недель гестации наблюдалась гипотрофия детрузора, толщина которого уменьшалась в среднем в 1,8 раза. У плодов со сроком гестации 21 неделя преобладал гипертрофический вариант детрузора с увеличе-



нием его толщины в 2,6 раза. Во всех случаях наблюдалось значительное обеднение мышечной стенки кровеносными сосудами до 6% от нормы и уменьшение числа нервных волокон до 24%. *Заключение.* Проведенное исследование позволило выделить два варианта изменений мочевого пузыря при синдроме «мегацистис»: «гипертрофический вариант», характеризующийся увеличением толщины мышечного слоя, и «гипотрофический вариант», характеризующийся уменьшением толщины мышечного слоя, что укладывается в диагностическое понятие «дисплазии детрузора».

**Ключевые слова:** мочевой пузырь, синдром «мегацистис», дисплазия детрузора.

*Deryugina LA, Napsheva AM, Medvedeva AV, Rozhkova DV, Maslyakova GN. Morphological changes of the bladder wall of fetuses with antenatally detected syndrome "megacystis". Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 779–785.*

**Objective:** To determine the morphological features of the structure of the wall of the urinary bladder of the fetus with antenatally identified syndrome "megacystis". **Material and Methods:** Morphological investigations of the bladder wall of 11 fetuses of 12–21 weeks of gestation with diagnosed "megacystis" syndrome, obtained as a result of the termination of pregnancies, were carried out. The study was carried out using survey method, histochemical and immunohistochemical staining methods. **Results:** In all cases, the structure of the bladder wall with diagnosed syndrome "megacystis" sharply differed from the norm. The changes affected all layers, but the most pronounced pathological processes developed in the muscle layer, which did not differentiate into layers, the process was accompanied by a violation of the course of muscle fibers. Detrusor hypotrophy was observed in fetuses up to 18 weeks of gestation, the thickness of which decreased on average by 1,8 times. In fetuses with a gestational age of 21 weeks, the hypertrophic variant of the detrusor prevailed with an increase in its thickness by 2,6 times. In all cases, there was a significant depletion of the muscle wall with blood vessels up to 6% of the norm and a decrease in the number of nerve fibers to 24%. **Conclusion.** The study allowed to distinguish two variants of changes in the bladder at the syndrome "megacystis": "hypertrophic variant", characterized by an increase in the thickness of the muscle layer, and "hypotrophic variant", characterized by a decrease in the thickness of the muscle layer, which fits into the diagnostic concept of "detrusor dysplasia".

**Keywords:** bladder, megacystis syndrome, detrusor dysplasia.

**Введение.** Антенатально выявленный синдром мегацистиса плода объединяет в себе разнородную группу нозологических форм, различных по этиологии, патогенетическим механизмам своего развития, значимости генетических факторов в реализации и наследования данных состояний.

Распространенность синдрома мегацистиса плода в первом триместре составляет 0,06–0,2%, 1:1500, варьируя, по данным различных авторов, от 1:330 до 1:1670 [1, 2], а соотношение мужчин и женщин составляет 8:1 [3].

Увеличения мочевого пузыря плода может явиться результатом низкой обструкции мочевых путей вследствие патологии уретры в виде атрезии или фиброзностреноза, клоакальных аномалий в сочетании с атрезией мочеиспускательного канала, встречающиеся у плодов обоего пола. Но наиболее часто диагностируется синдром клапанов задней уретры, характерный для плодов мужского пола. Увеличение мочевого пузыря плода может сопровождать пороки развития, патогенез которых не связан с анатомической обструкцией нижних мочевых путей, и нарушения уродинамики в таких случаях носят функциональный характер. Синдром «мегацистис — мегауретер — микроколон кишечной гипоперистальтики» (MMIHS) и prune-belly-синдром относятся к их числу и являются проявлением висцеральной миопатии, которая, помимо функционального поражения мочевой системы, затрагивает и желудочно-кишечный тракт. Лечение носит симптоматический характер, летальность при данных синдромах составляет до 50% вследствие легочной недостаточности в неонатальном периоде или почечной недостаточности — в раннем детском возрасте [4].

Наиболее частым диагнозом при синдроме «мегацистис» плода являются клапаны задней уретры (57%), за которыми следуют атрезия/стеноз уретры (7%), синдром сливового живота (4%), MMIHS (1%) и аномалии клоаки (0,7%) [3, 5, 6]. Учитывая, что аномалии кариотипа встречаются в 15–40% случаев, включая трисомию по 18, 13 и 21-й хромосоме

[3–5], кариотипирование плодного материала играет существенную роль для принятия решения о прерывании или прерывании беременности.

Неблагоприятность прогноза при синдроме «мегацистис» плода обусловлена исходным обструктивным состоянием нижних мочевых путей органического или функционального характера, которое приводит к нарушению уродинамики верхних мочевых путей и способствует формированию дисплазии почечной паренхимы, декомпенсации почечных функций и несет в себе значительный риск внутриутробной или перинатальной смертности. В целом около 50% беременностей с наличием синдрома «мегацистис» плода прерываются, но эта доля существенно различается между странами и значительно меняется с течением времени [4]. В 2011 г. J. Lee и соавт. сообщали о 46% выживаемости в группе беременности, которая не была прервана [5]. В группе наблюдений с клапанами задней уретры неонатальная выживаемость составила 39%. У тех детей, которые дожили до двухлетнего возраста, в восьми случаях из десяти диагностировались нарушения функции почек [4, 5].

Прогностическая стратификация вероятности неблагоприятного прогноза основана на следующих факторах: маловодие, гестационный возраст на момент постановки диагноза, выраженность увеличения мочевого пузыря, гиперэхогенность почек, кариотип и пол [4, 5].

N.J. Sebire с соавт., определяя мегацистис как увеличение продольного размера мочевого пузыря плода 10–14 недель гестации до 7 мм или более, описал три возможных варианта его исходов: антенатальное спонтанное разрешение, прогрессирующее с развитием обструктивной уропатии, сочетание мегацистиса с хромосомной патологией [1, 6]. В этом историческом исследовании ключевым параметром диагностики являлся продольный размер пузыря. Учитывая, что большинство хромосомных аномалий приходится на группу с размером пузыря от 7 до 15 мм, однако при нормальном кариотипе самопроизвольное разрешение мегацистиса происходит в 90% случаев. При исходном увеличении длины пузыря более 15 мм прогноз неблагоприятен из-за выраженной обструкции нижних мочевых путей и формирования обструктивной уропатии [6].

**Ответственный автор** — Дерюгина Людмила Александровна  
Тел.: +7 (905) 3839712  
E-mail: dludmila1@yandex.ru



Таблица 1

## Сведения о плодах с наличием синдрома «мегацистис»

Срок гестации при диагностике синдрома «мегацистис», нед.	Возраст матери, годы	Кариотип плода, индивидуальный риск по 13-й, 18-й хромосомам	Количество вод	Продольный размер пузыря, мм	Пиелоктазия почки, мм	Срок прерывания беременности, нед.
12	28	46XY	Норма	11	3–3	17
12	21	46XX 1:10 — по 18-й 1:10 — по 13-й	Маловодие	12	10–3 Гиперэхогенные почки	16 15
12	21		—	24	—	13
12	21		Норма	12	10–12 Гиперэхогенные почки	18
12	34					
12	22	46XX	Норма	24	—	14
13	40	46XY		Маловодие	26 Синдром замочной скважины	Гиперэхогенные почки
13	25	—	Норма	14	3–5	21
17	23	46XY	Маловодие	62	10–10 Гиперэхогенные почки	
21	26		Норма	51 Синдром замочной скважины	12–14	
21	32	—	Маловодие	40	20–27 Кистозная дисплазия почек	

Спонтанная регрессия синдрома «мегацистис плода» и рождение здоровых детей, о чем упоминал N. Sebire с соавт., происходит из-за того, что формирование гладкомышечной мускулатуры и иннервации мочевого пузыря не заканчивается к 13-й неделе гестации и продолжается в последующие дни [1]. Изучение строения стенки мочевого пузыря у плодов человека свидетельствует о появлении гладкой мускулатуры в стенке мочевого пузыря уже на 7–11-й неделях беременности с последующим прогрессирующим увеличением ее толщины, изменением соотношения мышечных слоев в соответствии со сроком гестации, что демонстрирует этапы морфологической зрелости органа [7]. Положительная реакция на тканевую ацетилхолинэстеразу выявлена в гладкой мускулатуре мочевого пузыря человека уже с 12-й недели беременности [8]. Возрастающее количество адренергических и холинергических рецепторов в стенке пузыря, увеличение активности мышечных сокращений на раздражение мускариновых рецепторов, полученных на моделях плодов животных, связывают с совершенствованием резервуарной и эвакуаторной функций пузыря в фетальный период [9, 10].

К сожалению, имеющиеся в настоящее время диагностические признаки и факторы риска позволяют обосновать только неблагоприятность прогноза и показания к прерыванию беременности, но не позволяют достоверно определить нозологическую форму заболевания, что является крайне важным. Проведение морфологического исследования стенки мочевого после прерывания беременности является важнейшим этапом диагностического пути, конечная цель которого — уточнение нозологического варианта патологии.

**Цель** исследования — определение морфологических особенностей строения стенки мочевого пузыря при антенатально выявленном синдроме «мегацистис» плода.

**Материалы и методы.** Проведены морфологические исследования стенки мочевого пузыря, полученных в результате прерывания беременностей 11 плодов 12–21 недели гестации с диагностированным синдромом «мегацистис». Синдром мегацистиса плода был выявлен при первичном ультразвуковом скрининге в сроки 12–13 недель гестации при увеличении продольного размера мочевого пузыря от 7 до 24 мм у восьми пациенток, в одном случае — в 17 недель и в двух случаях — на 21-й неделе гестации. Ультразвуковое исследование экспертного уровня проведено на аппарате Sonoline Versa Plus с использованием трансвагинального (6,5, 7 МГц) и трансабдоминального (5 МГц) датчиков в условиях областного перинатального центра.

В перинатальном центре были обследованы 9 из 11 женщин, плоды которых имели синдром мегацистиса, в 12–14 недель гестации с использованием программы «Астрайя», предусматривающей комплекс сертифицированных неинвазивных диагностических методов: ультразвуковой и биохимический скрининг (определение молекулярных сывороточных маркеров: свободной бета-единицы хорионического гонадотропина человеческого (ХГЧ) и ассоциированного с беременностью протеина плазмы А (ПАПП-А); а также комбинированный расчет индивидуального риска хромосомных аномалий с отнесением в группу риска беременных, чей риск составил более чем 1:100.

Возраст пациенток варьировал от 21–40 лет, в среднем составил 26,8 года. Исходные продольные размеры мочевого пузыря в сроки 12–13 недель составили 10–24 мм: у пяти плодов размеры пузыря составили 10–14 мм, у трех — 16; 24; 24 мм соответственно. Поздняя манифестация порока и позднее выявление были причиной прерывания беременности в трех случаях на 17–21-й неделе. Продольный размер мочевого пузыря этих плодов составил 40,51 и 62 мм (табл. 1).

Кариотипирование путем биопсии ворсин хориона выполнено в 9 из 11 случаев, при этом кариотип 46XY выявлен у четырех плодов, 46XX — у четырех, в одном случае выявлен 47 XY+13, у двух пациентов кариотипирование не проводилось (табл. 1).

В большинстве случаев проведение динамического наблюдения и кариотипирование заняло 3–5 недель и прерывание беременности проходило с 13-й по 18-ю неделю при прогрессировании увеличения размеров пузыря. Маловодие и гиперэхогенность почечной паренхимы наблюдались в четырех случаях, пиелозктазия регистрировалась во всех случаях, когда можно было дифференцировать почечную лоханку. В одном случае диагностирована кистозная дисплазия почки (табл. 1).

После прерывания беременностей материал направляли на морфологическое исследование. Вскрытие плодов проводилось по общепринятым методикам. Взятые для морфологического исследования кусочки стенки мочевого пузыря обрабатывали по стандартной методике с окрашиванием препаратов гематоксилином — эозином и пикрофуксиновой смесью по методу Ван-Гизона. Обзорное исследование гистологических препаратов и морфометрические измерения проводили не менее чем в 10 полях зрения каждого микропрепарата с помощью Микровизора медицинского проходящего света  $\mu$ Vizo-103 (ЛОМО, Россия). Поля зрения при подсчете не перекрывались. Для исследования использовали увеличение 246,4 и 774.

Иммуногистохимическое исследование проводили методом непрямой иммунофлуоресценции и пероксидазной техники с использованием моноклональных антител к белкам: Alpha Smooth Muscle Actin ( $\alpha$ -SMA), Desmin, anti-Neurofilament Monoclonal Antibody (NF), CD-31. Интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественным способом по формуле  $\text{Histochemical score} = \sum P(i) \cdot C_i$ , где  $i$  — интенсивность окрашивания, выраженная в баллах (0–3),  $P(i)$  — процент окрашенных клеток. Результат трактовали следующим образом: от 0 до 10 — отрицательный (0), от 10 до 100 — слаболожительный (+), от 100 до 300 — положительный (++).

При морфометрическом исследовании оценивали толщину оболочек, входящих в состав стенки мочевого пузыря: слизистой, мышечной, адвентициальной; толщину мышечных слоев детрузора (внутреннего, среднего, наружного) в абсолютных (мкм) и относительных (%) величинах; подсчитывали количество миоцитов на единице площади, равной  $1,267 \cdot 10^{-2} \text{ мм}^2$ .

Каждый показатель оценивали в соответствии с нормативными показателями с учетом абсолютных и относительных величин. Нормативные значения указанных показателей были получены при морфологическом исследовании стенки мочевого пузыря 47 плодов человека 14–40 недель гестации, вошедших в группу сравнения и не имевших пороков развития органов мочевыделительной системы, а также признаков генетической патологии [7].

Исследование проведено на базе морфологического отдела НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России с разрешения этического комитета (протокол № 3 от 07.11.2017).

**Результаты.** Анализ полученных результатов морфологического исследования стенки пузыря при синдроме «мегацистис» плода не выявил единых закономерностей. Выраженные изменения

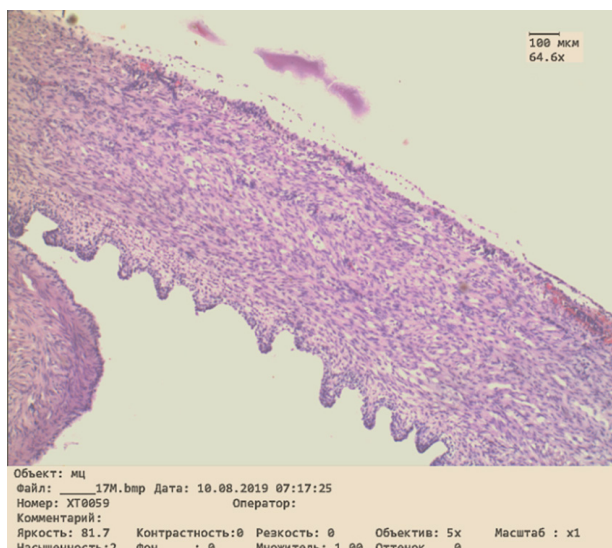
развивались во всех оболочках мочевого пузыря и максимально затрагивали мышечный слой. Разнообразные и вариабельные гистологические изменения строения стенки пузыря отмечены при анализе морфологических изменений во всех имеющихся наблюдениях. Это дает основание трактовать полученные данные как проявления дисплазии детрузора плода, проявляющиеся единым визуальным признаком, регистрируемым при ультразвуковом исследовании как «мегацистис» у плода.

В восьми случаях, когда прерывание беременности происходило в сроки от 13 до 18 недель гестации, стенка мочевого пузыря имела следующее строение: эпителиальный слой был представлен светлыми или темными слегка уплощенными клетками, напоминающих по своей структуре переходный эпителий, располагающимися в один, два или реже — в три слоя (при норме до пяти слоев). В некоторых случаях эпителиальные клетки не дифференцировались и только в отдельных полях зрения располагались единичные клетки, фенотипически напоминающие эпителий. Подслизистая основа была представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, в одном случае она не идентифицировалась. Общая толщина мышечного слоя была в 1,8 раза меньше, чем норма, и составляла 383 мкм при норме 700 мкм, то есть наблюдалась гипотрофия мышечного слоя. При проведении сравнительного анализа толщины внутреннего, среднего и наружного слоев мышечной оболочки обращало на себя внимание отсутствие четкого деления на слои. В группе сравнения соотношение слоев мышечного слоя до 18-й недели гестации было практически одинаковым и составляло 1,07:1:1,1. На большем протяжении препаратов мочевого пузыря с синдромом «мегацистис» деления на слои не наблюдалось, и только в единичных полях зрения их можно было дифференцировать, толщина которых в каждом случае была различной. В двух случаях со сроками гестации 14 и 18 недель деление на слои полностью отсутствовало. Мышечные волокна располагались хаотично, были разделены прослойками рыхлой неоформленной соединительной ткани (рис. 1а, б).

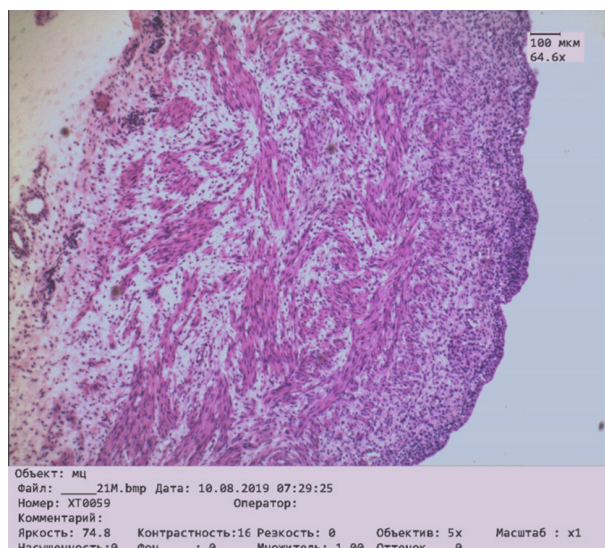
Следует отметить, что именно в этих случаях плоды имели наибольший продольный размер: 24 и 26 мм. У одного из плодов при ультразвуковом исследовании наблюдался синдром «замочной скважины» и гиперэхогенные почки. В одном случае мочевой пузырь имел только два слоя (с продольным и циркулярным ходом мышечных волокон). В данном случае при ультразвуковом исследовании была выявлена пиелозктазия 3–5 мм. В одном случае в мышечной оболочке преобладал внутренний мышечный слой, и соотношение слоев составляло 1:1,8:1,1. В остальных четырех случаях в мышечной оболочке преобладал средний мышечный слой, и соотношение слоев составило 1:3,7:1,1.

В трех случаях со сроком прерывания 21 неделя гестации слизистая оболочка была представлена эпителиальными клетками, располагавшимися в два-три слоя, но в некоторых полях зрения мы наблюдали увеличение толщины слизистой до пяти рядов. По всех случаях подслизистая основа дифференцировалась и была представлена рыхлой соединительной тканью. Общая толщина мышечного слоя составляла 2951 мкм при норме 1129 мкм, то есть мышечный слой был увеличен в 2,6 раза. Таким образом, регистрировалась гипертрофия мышечного слоя. В двух случаях увеличение мышечной



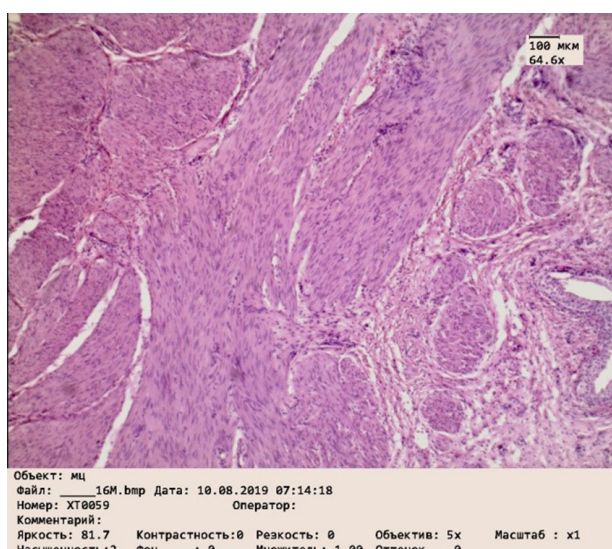


а)

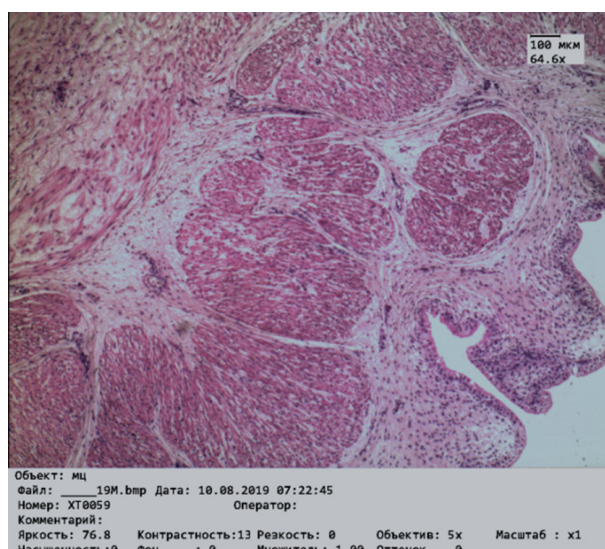


б)

Рис. 1. Стенка мочевого пузыря у плода 18 недель гестации:  
а — отсутствие слоев в мышечной оболочке; б — хаотичное расположение мышечных волокон.  
Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение 64,4



а)



б)

Рис. 2. Стенка мочевого пузыря у плодов 21 недели гестации:  
а — выраженная гипертрофия, нарушение хода мышечных волокон; б — отсутствие слоев, очаги разрастания соединительной ткани, образование «узлов». Окраска: гематоксилин и эозин. Увеличение 64,4

оболочки происходило за счет среднего слоя, и соотношение слоев составило 1:1,7:1,1, а в третьем — за счет среднего и наружного слоев 1:2,6:3,3 при норме 1:1,1:1,6 в данный период гестации. Нормальное строение слоев (продольное — циркулярное — продольное) было нарушено (рис. 2а).

Никакой системы в расположении мышечных слоев не наблюдалось. Мышечные волокна местами располагались рыхло и компактно, иногда образуя «узлы» (рис. 2б).

Во всех этих случаях плоды имели очень большие продольные размеры мочевого пузыря: 40,51 и 62 мм, во всех случаях диагностировала пиелозектазия (10–10 мм; 12–14 мм; 20–27 мм). У одного плода диагностирована кистозная дисплазия почек.

При подсчете количества ядер в мышечном слое мочевых пузырей установлено, что только в трех из 11 наблюдений количество ядер превышало возрастную норму, что свидетельствовало о том, что увеличение толщины мышечных слоев происходило за счет увеличения количества мышечных волокон. В 1,5 раза количество ядер было увеличено у одного плода 18 недель гестации с кариотипом 46XX и индивидуальным риском 1:10 по 13-й и 18-й хромосомам, продольным размером мочевого пузыря 12 мм, пиелозектазией (10–12 мм) и гиперэхогенными почками. Еще в двух случаях увеличение количества ядер в 2,3 и 1,7 раза наблюдалось у плодов 21 недели гестации с «гипертрофическим» вариантом синдрома «мегацистис». У плода с увеличением количества

ядер в 2,3 раза был нормальный кариотип, продольный размер мочевого пузыря составлял 51 см и диагностировались синдром «замочной скважины» и пиелозктазия (12–14 мм). У другого плода с увеличением количества ядер в 1,7 раза кариотип не был определен, продольный размер мочевого пузыря составил 40 мм, диагностировались пиелозктазия (20–27 мм) и кистозная дисплазия почек.

Из группы плодов с уменьшенным количеством ядер в мышечной оболочке обращал на себя случай плода 21 недели гестации с «гипертрофичным» вариантом синдрома «мегацистис». Количество ядер в мышечной оболочке было уменьшено в 2,5 раза при том, что общая толщина мышечного слоя составлял 3534 мм при норме 1129,2 мм, а продольный размер мочевого пузыря был 62 мм, то есть самой большой по объему мочевой пузырь с «гипертрофическим» вариантом развития имел самое небольшое количество мышечных волокон. При гистологическом исследовании мышечная оболочка в данном случае только в отдельных полях зрения делилась на слои. Мышечные волокна имели в основном циркулярное расположение, располагались рыхло и разделялись большим количеством рыхлой стромы, что мы расценили как появление дисплазии.

Во всех случаях наблюдалось значительное обеднение мышечной стенки кровеносными сосудами от 76 до 6% от нормы и уменьшение числа нервных волокон до 24%, что свидетельствует о циркуляторных расстройствах и дефиците иннервации, которые могут лежать в основе функциональных нарушений детрузора при синдроме «мегацистис».

Наблюдение 13-недельного плода с наличием синдрома «мегацистис», при кариотипировании которого выявлен кариотип 47XY+13, мы выделили отдельно. При скрининговом обследовании в 12 недель гестации у него были выявлены маркеры генетической патологии: увеличение толщины воротникового пространства (2,6 мм), высокий индивидуальный риск хромосомной патологии (1:16 — по 21-й; 1:10 — по 18-й; 1:8 — по 13-й хромосоме); единственная артерия пуповины. Продольный размер пузыря составил 10 мм, изменений верхних мочевых путей выявлено не было. Прерывание в данном случае было проведено в 13 недель. При морфологическом исследовании отмечено, что эпителиальный слой был представлен 2–3 рядами клеток, собственная пластинка слизистой отсутствовала. Мышечный слой был представлен примитивными мышечными волокнами и регенератами, местами прослеживалась дифференцировка в слои. Толщина общего мышечного слоя составила 45% от гестационной нормы. Отмечено наличие полиморфных клеток и образований в его составе в виде лентовидных пучков, идущих в разных направлениях с признаками дифференцировки в поперечнополосатые мышечные волокна. Данная картина трудно поддается трактовке и, по-видимому, отражает специфику тканей пузыря, ассоциированную с имеющейся хромосомной патологией.

**Обсуждение.** Попытки пренатальной дифференциации варианта патологии при синдроме «мегацистис» плода с применением ультразвуковых маркеров проведены неоднократно [3, 11]. Считается, что ультразвуковыми маркерами именно обструктивного повреждения пузыря в виде клапанов задней уретры являются наличие синдрома «замочной скважины», увеличение толщины мышечной стенки пузыря  $\geq 3$  мм, увеличение соотношения толщины стенки

пузыря к его длине, наличие маловодия [12–14]. Полученные нами данные показали, что антенатально диагностированный в 11 случаях синдром «мегацистис» сопровождается указанными изменениями.

Достоверный прогноз клапанов задней уретры при синдроме раннего мегацистиса плода (до 17 недель) был разработан F. Fontanella с соавт. с учетом продольного размера мочевого пузыря  $>12$  мм и отсутствия ультразвуковых признаков кист пуповины, что позволяет рассматривать эти случаи как теоретически приемлемые для раннего фетального вмешательства [6].

Проведенное морфологическое исследование показало, что изменение строения стенки мочевого пузыря при синдроме «мегацистис» плода происходит крайне вариабельно и разнообразно и, вероятно, является проявлением дисплазии тканей мочевого пузыря, имеющих различный генез, включая генетически наследуемые варианты. Условно можно говорить о разделении синдрома «мегацистис плода» на «гипотрофический» и «гипертрофический» варианты дисплазии детрузора, различающиеся по своим патогенетическим факторам (обязательным присутствием обструкции уретры при гипертрофическом варианте), различной сократительной способности (отсутствии сокращений при «гипотрофическом» варианте, сохранении сократительной активности при «гипертрофическом» варианте дисплазии детрузора), наличием генетически наследуемого фактора при гипотоническом варианте и отсутствием такового при гипертрофическом варианте. Объединяющим моментом указанных вариантов мегацистиса плода является их патогенетическая значимость как фактора функциональной обструкции нижних мочевых путей, обуславливающего формирование пороков верхних мочевых путей и дисплазии почечной паренхимы, объединенным между собой неблагоприятным прогнозом.

Выявленные в настоящем исследовании особенности диспластичного строения стенки мочевого пузыря при наличии синдрома «мегацистис плода» согласуются с литературными данными, в основе которых лежит различный патогенез патологических состояний и различная сократительная способность детрузора. В публикациях, посвященных изучению функционального состояния мочевого пузыря плодов при синдроме «мегацистис», осложненным «фатальными пиелозктазиями» у плодов 2-го и 3-го триместра гестации, выделено два варианта. При «обструктивном варианте», характерном для подтвержденных клапанов задней уретры, помимо увеличения объема пузыря, присуще сохранение функциональной активности детрузора в виде множественных частых сокращений до 5–15% от исходного объема с наличием остаточной мочи до 85%. При «атоническом варианте», характерном для prune-belly-синдрома и MMHS-пузыря, сокращения полностью отсутствуют [15, 16].

Немногочисленные исследования морфологических изменений стенки пузыря констатируют увеличение толщины мышечной стенки вдвое, возрастание соотношения соединительной ткани по сравнению с контрольной группой было выявлено у плодов с клапанами задней уретры. При фенотипических проявлениях синдрома prune-belly отмечено уменьшение толщины мышечного слоя, морфологические проявления дегенерации и разреженности мышечных волокон, разрастания фиброзной ткани, наличия массивных гиалиновых от-



ложений [2, 17, 18], что встречалось при изучении нашего материала.

Помимо различного патогенеза указанные варианты мегацистиса имеют различную генетическую составляющую. Отсутствию литературных данных о генетической природе синдрома клапанов задней уретры противопоставлены многочисленные публикации о выявленном рецессивном варианте наследования, наблюдаемом при висцеральной миопатии, синдроме prune-belly и MMHIS. Любые подтверждения «атоничного варианта» «мегацистиса плода» при его антенатальной ультразвуковой диагностике или же выявление «гипотрофического варианта» при морфологическом исследовании плодного материала после прерывания беременности обосновывает необходимость проведения углубленного генетического обследования триады «мать — отец — плод» с целью выделения гена ACTG2, гомозиготных мутаций LMOD1, MYLK и MYH9, кодирующих белки, участвующих в процессе сокращения гладкой мускулатуры, поддерживая миопатическую основу заболевания, что является принципиально важным для прогноза последующих беременностей [4, 19].

**Заключение.** Проведенное исследование позволило установить, что морфологическим субстратом синдрома «мегацистиса плода» является дисплазия стенки детрузора. Использование объективных морфометрических критериев позволило выделить два морфологических варианта диспластических изменений, различающихся по толщине мышечной стенки, изменению соотношения мышечных слоев, позволяющих предположить единые патогенетические механизмы их формирования. «Гипертрофический вариант» характерен для клапанной обструкции уретры в патогенезе порока, сопровождался увеличением толщины мышечного слоя, сохранением сократительной способности детрузора. «Гипотрофический вариант» характеризовался уменьшением толщины мышечного слоя, отсутствием сократительной способности детрузора.

В каждом конкретном случае морфологические изменения имели индивидуальный характер, однако совершенно очевидно, что во всех случаях мы имели дело с необратимой патологией и неблагоприятным прогнозом. Дифференциальная диагностика и уточнение варианта патологии в каждом конкретном случае, помимо широкого спектра методов пренатальной диагностики, ультразвуковой визуализации, генетических исследований ante- постнатального этапа триады «мать — отец — плод», должна использовать результаты морфологического исследования плодного материала, что позволит персонализировать диагноз, выделить варианты пороков, связанные с риском рецидива, определить прогноз течения последующих беременностей.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии «Разработка тактики постнатального лечения детей с антенатально выявленными пороками мочевого делительной системы» (регистрационный номер АААА-А18-118032190085-8).

## References (Литература)

1. Sebire N, Von Kaisenberg C, Rubio C, et al. Fetal megacystis at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; (8): 387–90.
2. Lishtvan L, Novikova I, Pribushenya O, et al. Fetal Megacystis in the first trimester of pregnancy. *Prenatal diagnostics* 2002; 1 (4): 272–7. Russian (Лиштван Л.М., Новикова И.В., Прибушения О.В. и др. Мегацистис у плодов в первом триместре беременности. *Пренатальная диагностика* 2002; 1 (4): 272–7).
3. Taghavi K, Sharpe C, Stringer MD. Fetal megacystis: A systematic review. *Journal of Pediatric Urology* 2017; (13): 7–18.
4. Qin Wang, Jianming Zhang, Hui Wang, et al. Compound heterozygous variants in MYH11 underlie autosomal recessive megacystis-microcolon-intestinal hypoperistalsis syndrome in a Chinese family. *Journal of Human Genetics* 2019; (64): 1067–73.
5. Lee J, Kimber C, Shekleton P, et al. Prognostic factors of severe foetal megacystis. *ANZ J Surg* 2011; 81: 552–5.
6. Fontanella F, Duin L, Adama van Scheltema P, et al. Antenatal Workup of Early Megacystis and Selection of Candidates for Fetal Therapy. *Fetal Diagn Ther* 2019; (45): 155–61.
7. Deryugina L, Maslyakova G, Rozshkova D, Napsheva A. The structure of the urinary bladder wall of human fetuses in the antenatal period. *Morphology* 2019; 156 (6): 51–6. Russian (Дерюгина Л.А., Маслякова Г.Н., Рожкова Д.В., Напшева А.М. Строение стенки мочевого пузыря плодов человека в антенатальном периоде. *Морфология* 2019; 156 (6): 51–6).
8. Gilpin SA, Gosling JA. Smooth muscle in the wall of the developing human urinary bladder and urethra. *J Anat* 1983; 137 (Pt 3): 503–12.
9. Lee JG, Macarak E, Coplen D, et al. Distribution and function of the adrenergic and cholinergic receptors in the fetal calf bladder during mid-gestational age. *Neurourol Urodyn* 1993; (12): 599–607.
10. Jakobsen LK, Trelborg KF, Simonsen U, et al. Development of contractile properties in the fetal porcine urinary bladder. *Pediatric Research* 2017; 83 (1-1): 148–55.
11. Osborne N, Bonilla-Musoles F, Machado L, et al. Fetal Megacystis Differential Diagnosis. *J Ultrasound Med* 2011; (30): 833–41.
12. Bernardes L, Aksnes G, Saada J, et al. Keyhole sign: how specific is it for the diagnosis of posterior urethral valves? *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009; 34 (4): 419–23.
13. Kaefer M, Barnewolt C, Retik AB, et al. The sonographic diagnosis of infravesical obstruction in children: evaluation of bladder wall thickness indexed to bladder filling. *J Urol* 1997; (157): 989–91.
14. Williams CR, Pe'rez LM, Joseph DB. Accuracy of renal-bladder ultrasonography as a screening method to suggest posterior urethral valves. *J Urol* 2001; (165): 2245–7.
15. Deryugina L, Vishnevsky E, Kazanskaya I, et al. Prenatal diagnosis of urological diseases. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics* 2007; 52 (4): 50–54. Russian (Дерюгина Л.А., Вишневский Е.Л., Казанская И.В. и др. Пренатальная диагностика урологических заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2007; 52 (4): 50–4).
16. Deryugina L. Antenatal diagnosis of congenital diseases of the urinary system and substantiation of the tactics of managing children in the postnatal period: DSc diss. Moscow, 2008; 307 p. Russian (Дерюгина Л.А. Антенатальная диагностика врожденных заболеваний мочевой системы и обоснование тактики ведения детей в постнатальном периоде: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008; 307 с.).
17. Workman SJ, Kogan BA. Fetal bladder histology in posterior urethral valves and prune belly syndrome. *J Urol* 1990; (144): 337–9.
18. Minnberg DT, Mantoya F, Okada K, et al. Subcellular muscle studies in the prune-belly syndrome. *J Urol* 1973; (109): 524–6.
19. Woolf A, Stuart H, Newman W. Genetics of human congenital urinary bladder disease. *Pediatric Nephrology* 2013; 29 (3): 353–60.

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИСТАТИНА С И TGF- $\beta$ 1 В ОЦЕНКЕ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

**А. И. Тарасенко** — ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья по инновационному развитию, заместитель директора, кандидат медицинских наук; **А. Н. Россоловский** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, заместитель директора, доцент, доктор медицинских наук; **О. Л. Березинец** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, научный сотрудник, кандидат медицинских наук; **Д. А. Дурнов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, научный сотрудник; **М. Л. Чехонацкая** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, руководитель отдела лучевой диагностики, профессор, доктор медицинских наук; **В. С. Лойко** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук; **Д. А. Бобылев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, младший научный сотрудник; **Г. Н. Маслякова** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой патологической анатомии, профессор, доктор медицинских наук; ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии.

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF CYSTATIN C AND TGF- $\beta$ 1 IN THE ASSESSMENT OF RENAL FUNCTION IN THE SURGICAL TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA

**A. I. Tarasenko** — I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Scientific Research Institute of Urology and Reproductive Health, Deputy Director for Innovative Development, PhD; **A. N. Rossolovsky** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Deputy Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Associate Professor, DSc; **O. L. Berezinets** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Research Assistant, PhD; **D. A. Durnov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Research Assistant, PhD; **M. L. Chekhonatskaya** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Head of Department of Radiation Diagnostics, Professor, DSc; **V. S. Loiko** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Urology, PhD; **D. A. Bobylev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Junior Research Assistant; **G. N. Maslyakova** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Anatomy, Professor, DSc; Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Director of Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology.

Дата поступления — 10.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Тарасенко А. И., Россоловский А. Н., Березинец О. Л., Дурнов Д. А., Чехонацкая М. Л., Лойко В. С., Бобылев Д. А., Маслякова Г. Н.** Клиническое значение цистатина С и TGF- $\beta$ 1 в оценке почечной функции при хирургическом лечении почечно-клеточного рака. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 786–792.

**Цель:** оценка возможности использования цистатина С и TGF- $\beta$  в качестве прогностических маркера ухудшения функции почек и неблагоприятных онкологических результатов хирургического лечения почечно-клеточного рака (ПКР). **Материал и методы.** Обследованы 60 пациентов с ПКР. Пациенты разделены на 3 группы: после нефрэктомии (1-я группа); после лапароскопической нефрэктомии (2-я группа); после лапароскопической резекции опухоли (3-я группа). Всем больным перед операцией 7–10-е сутки, через 1–3 года послеоперационного наблюдения методом твердофазного ИФА произведено исследование концентраций в сыворотке крови цистатина С и TGF- $\beta$ . **Результаты.** У большинства больных в группах выявлено достоверное снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по сравнению с контролем, и через три года после нефрэктомии большинство пациентов имели ХБП С<sub>3а</sub>-стадию. Содержание цистатина С во всех группах больных ПКР имело статистически значимое повышение по сравнению с контролем (2664, 3103 и 2709 нг/мл в 1, 2 и 3-й группах против 143 нг/мл соответственно) ( $p \leq 0,05$ ). **Заключение.** У большей части пациентов с ПКР, в послеоперационном периоде происходит инициация и прогрессирование «хирургической» хронической болезни почек (ХБП), сохраняющаяся через три года после оперативного лечения. Цистатин С может рассматриваться в качестве предиктора высокой противоопухолевой активности у больных ПКР и требует пристального наблюдения в отдаленный послеоперационный период.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, биомолекулярные маркеры, цистатин С, хроническая болезнь почек, функция почек.

**Tarasenko AI, Rossolovsky AN, Berezinets OL, Durnov DA, Chekhonatskaya ML, Loiko VS, Bobylev DA, Maslyakova GN.** Clinical significance of cystatin C and TGF- $\beta$ 1 in the assessment of renal function in the surgical treatment of renal cell carcinoma. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 786–792.

**Objective:** to evaluate the possibility of using cystatin C and TGF- $\beta$  as prognostic markers of renal impairment and unfavorable oncological results of surgical treatment of renal cell carcinoma (RCC). **Material and Methods.** We examined 60 patients with RCC. Patients were divided into 3 groups: with RCC after nephrectomy (group 1); after laparoscopic nephrectomy (group 2); after laparoscopic resection of the tumor (group 3). All patients before the operation on the 7<sup>th</sup>-10<sup>th</sup> day, after 1–3 years of postoperative follow-up, the concentrations of cystatin C and TGF- $\beta$  in the blood serum were studied by solid-phase ELISA. **Results.** The majority of patients in the groups showed a significant decrease in glomerular filtration rate (GFR) compared to the control, and 3 years after nephrectomy, most patients had stage C3A chronic kidney disease (CKD). The Cystatin C content in all groups of patients with RCC had a statistically significant increase compared to the control (2664, 3103, and 2709 ng/ml in groups 1, 2 and 3 versus 143 ng/ml, respectively) ( $p \leq 0.05$ ). **Conclusion.** In the majority of patients with RCC, postoperative initiation and progression of “surgical” CKD occurs, which persists 3 years after surgical treatment. Cystatin C can be considered as a predictor of high antitumor activity in patients with RCC, and requires monitoring in the long-term postoperative period.

**Keywords:** renal cell carcinoma, biomolecular markers, cystatin C, chronic kidney disease, kidney function.

**Введение.** Несмотря на значительный прогресс в направлении лекарственного и комбинированного лечения онкоурологических заболеваний, основным методом лечения ПКР остается хирургическое вмешательство. При отсутствии ограничений, связанных со стадией заболевания и особенностями гистологической характеристики опухоли, при которых резекция почки при ПКР может представлять повышенный онкологический риск или вероятность хирургических осложнений, предпочтение отдается малоинвазивной нефронсберегающей хирургии (Nephron sparing surgery (NSS)) [1].

Кроме того, согласно клиническим рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций урологов, при размере опухоли до 4 см выполнение резекции почки обязательно, при размере в пределах 4–7 см — предпочтительно [2]. При этом и резекция и нефрэктомия при ПКР связаны с потерей массы действующих нефронов, сопровождающейся снижением СКФ, что может привести к развитию ХБП [3].

Проведенные за последнее десятилетие исследования указывают на то, что при наличии технической возможности, резекция почки обеспечивает эквивалентные нефрэктомии онкологические результаты, максимально сохраняя при этом функцию почек [3–5]. Кроме того, в ряде исследований доказано преимущество резекции почки по сравнению с радикальной нефрэктомией, не только для улучшения послеоперационной функции почек, но и общей выживаемости [5, 6]. Вместе с тем все еще существуют противоречия относительно преимуществ резекции почки с точки зрения канцерспецифической выживаемости больных ПКР, включая единственное рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее два вышеуказанных вмешательства [7]. В то же время в данном исследовании не оценивалась почечная функция и ее влияние на сердечно-сосудистый риск и общую выживаемость.

В исследовании D.A. Cozzi с соавт. доказано, что потеря значительного объема функционирующей паренхимы почек связана с повышенным риском клинически значимого ухудшения почечной функции, даже у здоровых пациентов в результате донорской нефрэктомии [8]. Это согласуется с гипотезой Бреннера, которая обосновывает развитие компенсаторной гиперfiltrации сохранившихся нефронов, а также сопутствующей протеинурии и артериальной гипертензии в ответ на потерю части функциональных почечных единиц. Возникающие при этом изменения в почке, вторичные по отношению к функциональной нагрузке, могут инициировать как острую почечную дисфункцию, так и приводить к непрерывно прогрессирующему почечному повреждению на фоне имеющейся ХБП и дальнейшим неблагоприятным последствиям, которые часто становятся очевидными только через десятилетия после односторонней нефрэктомии [3].

Одним из основных направлений развития современной биомедицины, позволяющих объективировать показания к различным видам оперативного лечения, является поиск универсальных биомаркеров, позволяющих определить оптимальный баланс между онкологической безопасностью и сохранением функции почки. Несмотря на многочисленные исследования, на настоящий момент нет достоверного предиктора прогноза при ПКР, поэтому поиск новых значимых прогностических маркеров данного забо-

левания является актуальной задачей [9]. В настоящее время пристальное внимание исследователей уделяется участию матричных металлопротеиназ в опухолевом росте, а также оценке функции почек на основании определения концентрации в сыворотке крови цистатина С.

Широко экспрессируемый в жидкостных средах организма цистатин С представляет собой секретуемый ингибитор цистеиновой протеазы. Цистатин С свободно фильтруется клубочками, в связи с чем в основном используется как маркер для оценки функции почек из-за его относительно небольшой молекулярной массы и легкого обнаружения. Тем не менее последние данные свидетельствуют о том, что цистатин С напрямую связан со многими патологическими процессами через различные механизмы. Кроме того, цистатин С может предотвращать прогрессирование опухоли путем ингибирования активности семейства лизосомальных цистеиновых катепсинов. Доказано, что снижение уровня сывороточного цистатина С коррелирует с увеличением метастазов различных опухолей [10]. Кроме того, локальная сверхэкспрессия цистатина С в микроокружении ткани хозяина может привести к успешному снижению метастазирования посредством ингибирования цистеинового катепсина в экспериментальной модели опухоли [11]. Таким образом, колебания уровня цистатина С могут иметь серьезные клинические последствия, а не просто являться отражением функционального состояния почек.

Как известно, почечный фиброз является исходом многочисленных прогрессирующих заболеваний почек, а трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) играет важную роль в его развитии, регулируя синтез белков матрикса, ингибируя дегградацию матрикса и изменяя межклеточное взаимодействие [12]. Нарушение экспрессии генов, связанных с внеклеточным матриксом и адгезией, может быть универсальным признаком прогрессирования рака, в том числе ПКР. В исследовании J. Voguslowska и соавт., показано, что TGF- $\beta$  способствует измененной экспрессии внеклеточного матрикса и генов, связанных с адгезией [13].

В то же время известно, что на ранних стадиях TGF- $\beta$  подавляет пролиферацию клеток и способствует дифференцировке нормальных клеток и некоторых опухолей, таким образом выступая в качестве фактора супрессии опухолей. Однако при запущенном раке он усугубляет прогрессирование опухоли и метастазирование, тем самым действуя как онкогенный фактор [14].

**Цель:** оценка возможности использования цистатина С и TGF- $\beta$  в качестве прогностического маркера ухудшения функции почек и неблагоприятных онкологических результатов хирургического лечения ПКР.

**Материалы и методы.** В исследование проспективно включены медицинские данные 60 больных раком почки с T<sub>1-3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, получавших хирургическое лечение в клинике урологии Клинической больницы имени С.П. Миротворцева Саратовского ГМУ с 2016 по 2019 г.

Основной группой являлись 20 (33,3%) пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы, локализация и размеры которых определяли техническую сложность органосохраняющих вмешательств и соответствовали нефрометрическому индексу 4–6 баллов по шкале Padua (Padua Prediction Score for Risk of VTE) и/или 4–9 баллов по шкале RENAL ((R)adius (максимальный диаметр опухоли), (E)xophytic/endophytic (экзофитный или эндофитный рост опухоли), (N)earness (близость расположения опухоли к собирательной системе почки или ее сину-

Ответственный автор — Маслякова Галина Никифоровна  
Тел.: +7 (927) 1620316  
E-mail: gmaslyakova@yandex.ru



су), (A) nterior (a)/posterior (p)/not anterior or posterior (x) (расположение опухоли по передней, задней или не по передней или задней поверхности почки) и (L) ocation (расположение опухоли по отношению к полюсной линии)). Вторую группу (сравнения) составили 20 (33,3%) больных, которым выполнена радикальная нефрэктомия люмботомическим доступом. В 3-ю группу (сравнения) вошли 20 пациентов, которым была выполнена радикальная нефрэктомия лапароскопическим доступом. Выявленные опухоли почек у пациентов 2-й и 3-й групп соответствовали нефрометрическому индексу 4–8 баллов по шкале Padua и/или 6–11 баллов по шкале RENAL.

Медиана возраста 60 больных, вошедших в исследование, составила 57,8 (41–77) года. Соотношение мужчин и женщин — 1,2:1. При обследовании у всех пациентов были диагностированы опухоли почечной паренхимы (справа — 37 (61,6%), слева — 23 (38,4%)). В 1-й группе преобладали новообразования среднего сегмента (34 (56,7%)), опухоли верхнего и нижнего полюсов почки имелись в 14 (23,3%) и 12 (20%) наблюдениях соответственно. Пациентам, которым выполняли резекцию почки, большинство опухолей выходило за полюсную линию (12 (60%)), в том числе более чем на 50% (5 (25%)). Медиана диаметра опухолевых очагов составила 3,41 (2,0–5,2) см.

Среди больных 1-й группы категория со стадией T<sub>1a</sub> диагностирована у 14 (70%), cT<sub>1b</sub> — у 6 (30%) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни у одного больного.

Во 2-й и 3-й группах также преобладали новообразования среднего сегмента (48 (80%)), опухоли верхнего и нижнего полюсов почки наблюдались в 8 (13,3%) и 4 (6,7%) случаев соответственно. У пациентов, которым выполняли нефрэктомию, большинство опухолей располагалось интрапаренхиматозно, в непосредственной близости от магистральных сосудов. Медиана диаметра опухолевых очагов составила 4,64 (от 3,0 — до 7,7) см.

Категория больных со стадией T<sub>1</sub> составила 41 (68,2%) человек, с T<sub>2</sub>-стадией — 11 (18,2%), стадия T<sub>3</sub> диагностирована у 8 (13,6%) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни у одного больного.

Исходную функцию почек оценивали у всех больных, пациентам в предоперационном периоде определяли уровень сывороточного креатинина (сКр) и выполняли динамическую нефросцинтиграфию (ДНСГ) с отдельным аппаратным расчетом нормализованной с учетом поверхности тела СКФ.

Кроме того, всем пациентам в ранний (7–10 суток) и средне-отдаленный периоды (через 1–3 года) методом твердофазного ИФА произведено исследование концентрации в сыворотке крови цистатина С и TGF-β с использованием коммерческих наборов реагентов (производитель BioVendor (Чехия)).

Всем пациентам основной группы выполнили лапароскопическую резекцию/энуклеацию почки. В че-

тырех (20%) случаях резекционный этап производили без пережатия почечных сосудов, в 16 (60%) — в условиях теплового пережатия почечной паренхимы (путем временного пережатия почечной артерии), медиана длительности которой составила 21 мин (10–32) мин. Энуклеация выполнена в 6 (30%), резекция — в 14 (70%) случаях. Резекция элементов собирательной системы потребовалась в ходе четырех (20%) операций. Для осуществления гемостаза формировали гемостатические швы, при необходимости дополнительно использовали электрокоагуляцию и тканевой герметик. Вскрытые элементы собирательной системы герметично ушивали.

Всем пациентам групп сравнения (2-я и 3-я группы) выполнена радикальная нефрэктомия (открытая — 20, лапароскопическая — 20). У пациентов, которым было выполнено органосохраняющее оперативное лечение, чаще всего опухоли почки характеризовались преимущественно эндофитным (15 (37,5%)) или полностью эндофитным ростом (17 (42,5%)). Опухолевая инвазия собирательной системы заподозрена у 12 (30%) больных. При этом ни у одного пациента после хирургического лечения не было радиологически определяемых опухолевых очагов. Дополнительное противоопухолевое лечение не применялось ни в одном наблюдении. Осложнения по классификации Clavien — Dindo не превышали I класс во всех группах.

Степень дифференцировки опухоли (Fuhrman grade) установлена у всех больных раком почки: G1–27 (45%), G2–24 (40%), G3–3 (5%), G4–6 (10%).

Пациенты, подвергнутые радикальной нефрэктомии (люмботомическим или лапароскопическим доступом), и группа резекции почки были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления сопутствующих заболеваний, потенциально влияющих на почечную функцию, операционному риску, стороне поражения, стадии рака почки и исходной СКФ ( $p > 0,05$  для всех) (табл. 1).

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel. Рассчитывали медиану и квартильный диапазон (25%; 75%). Различия в клинических данных и клинические переменные сравнивали с помощью ранговых корреляций Спирмена и *t*-критерия. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

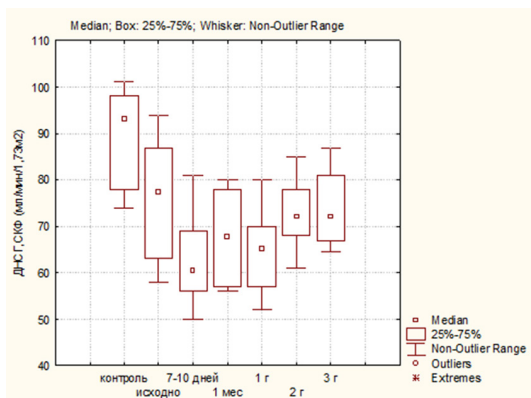
**Результаты.** Выполняемая всем пациентам исходная оценка функции почек на дооперационном этапе с применением ДНСГ не выявила существенных различий между группами больных ( $p \geq 0,05$ ). Наряду с этим у большинства больных в группах выявлено достоверное снижение СКФ по сравнению с контролем. Так, медиана СКФ составила 76, 66 и 77 ммоль/л в 1, 2 и 3-й группах соответственно и 93 ммоль/л — в группе контроля ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 1)

В ранний послеоперационный период отмечается дальнейшее снижение СКФ также во всех группах,

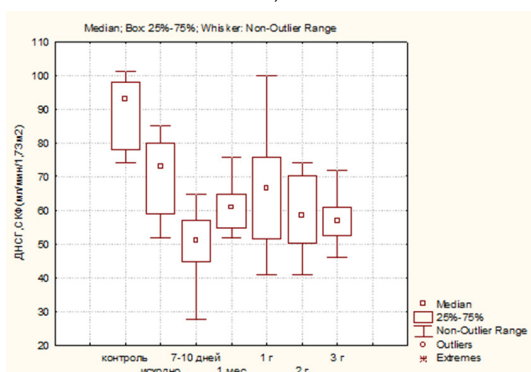
Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемых групп больных

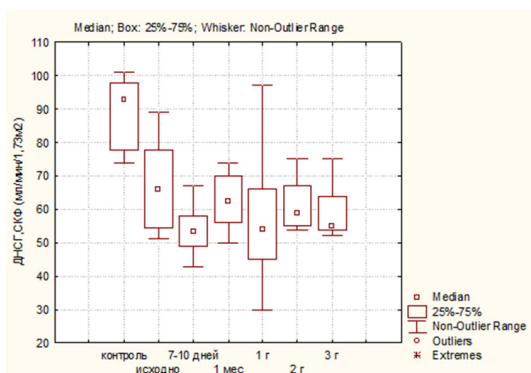
Группы больных	Пол		Средний возраст, лет	СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Оценка по шкале Padua, балл
	муж.	жен.			
Резекция почки лапароскопическим доступом	11	9	52,6	76	4–5
Нефрэктомия лапароскопическим доступом	12	8	64,3	66	5–8
Открытая нефрэктомия	13	7	58,6	77	4–8



а)



б)

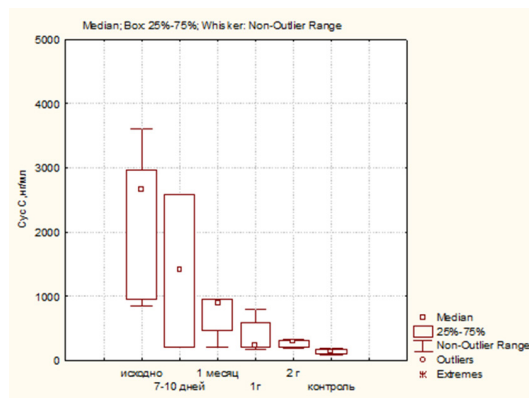


в)

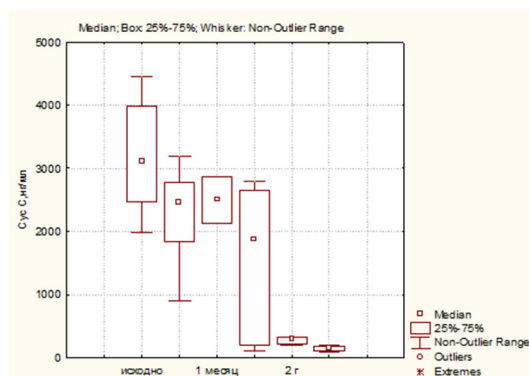
Рис. 1. Динамическая ангионофросцинтиграфия с определением скорости клубочковой фильтрации при различных видах оперативного лечения почечно-клеточного рака. Определение скорости клубочковой фильтрации: а — после лапароскопической резекции; б — после лапароскопической нефрэктомии; в — после открытой нефрэктомии

максимально выраженное у пациентов 3-й группы. При этом стабилизация функции наиболее быстро отмечалась у больных после лапароскопической резекции (ЛР). Вместе с тем через три года после вмешательства достоверно более высокие значения также были выявлены у пациентов после ЛР ( $p \leq 0,05$ ). Как видно из рис. 1, медиана СКФ-ДНСГ через три года после вмешательства составила 72, 57 и 54 ммоль/л в 1, 2 и 3-й группах соответственно.

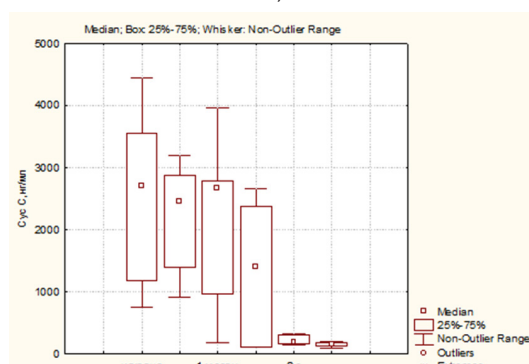
Таким образом, через три года после нефрэктомии большинство пациентов имели ХБП  $C_{3a}$ -стадии, что свидетельствует о высокой вероятности сердечно-сосудистых событий у данных пациентов в средне-отдаленном периоде.



а)



б)



в)

Рис. 2. Динамика цистатина С в группах больных ПКР в различные сроки послеоперационного периода определение цистатина С: а — после лапароскопической резекции (ЛР); б — после лапароскопической нефрэктомии (ЛН); в — после открытой нефрэктомии (ОН)

Содержание цистатина С во всех группах больных ПКР имело статистически значимое повышение по сравнению с контролем (2664, 3103 и 2709 нг/мл в 1, 2 и 3-й группах против 143 нг/мл соответственно) ( $p \leq 0,05$ ). При этом в ранний послеоперационный период и в последующем отмечается постепенное снижение уровней цистатина С во всех группах, в то же время после ЛР отмечается наиболее быстрое снижение показателя и уже через год после операции его значения сопоставимы с контрольными. После нефрэктомии концентрация цистатина С в сыворотке крови сохраняется высокой и более года после операции, а через два года его значения сопоставимы с группой контроля (рис. 2).

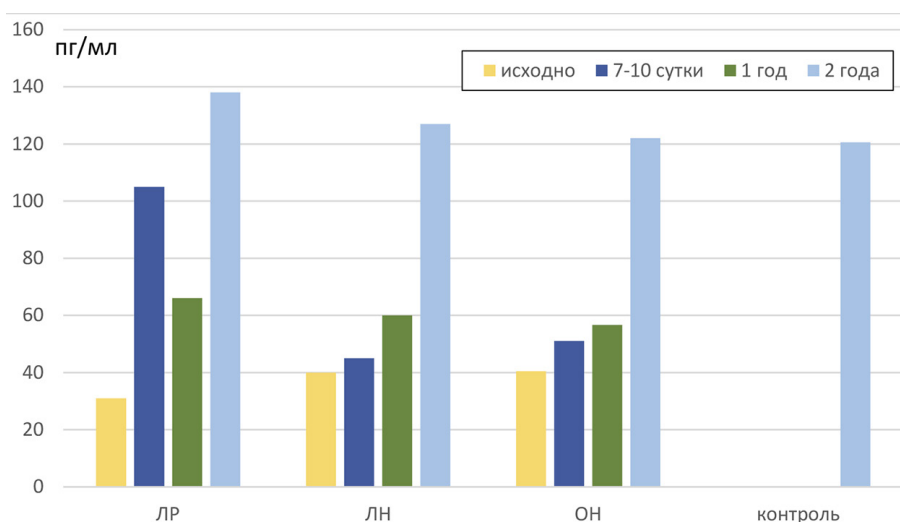


Рис. 3. Динамика TGF-β в группах больных почечно-клеточным раком в различные сроки послеоперационного периода: после лапароскопической резекции (ЛР); лапароскопической нефрэктомии (ЛН); «открытой» нефрэктомии (ОН)

При этом обращает на себя внимание отсутствие четкой зависимости между концентрацией цистатина С в сыворотке крови и СКФ у больных ПКР. Кроме того, имеется обратная корреляция между размерами опухоли и величиной цистатина С ( $r=0,6$ ;  $p<0,05$ ).

Значения TGF-β в сыворотке крови исходно во всех группах больных были сопоставимы и не превышали контрольные значения (рис. 3). В ранний послеоперационный период отмечался наиболее значимый прирост данного показателя у больных 1-й группы ( $p\geq 0,05$ ), который в последующем (через два года наблюдения) сохранялся, но также не имел статистически значимых различий по сравнению с контролем.

**Обсуждение.** Хотя резекция почки, несомненно, приводит к сохранению значительной массы действующих нефронов и более высокой послеоперационной функции почек в среднем, все еще существуют противоречия относительно преимуществ данного объема оперативного вмешательства с точки зрения результатов выживания. Так, и резекция и нефрэктомия при ПКР приводят к определенному функциональному дефициту и хирургической травме с немедленной активацией механизмов прогрессирования нефросклероза, что служит морфологическим проявлением почечного повреждения. Почечное повреждение после хирургического лечения ПКР, как правило, сопровождается острым нарушением функции почек/почки в ранний послеоперационный период, а впоследствии может привести к формированию ХБП, сопровождающейся развитием атрофических и склеротических процессов в паренхиме и строме [15].

Немаловажное значение для принятия решения относительно объема оперативного лечения имеет исходная функция почек у больного ПКР. В проведенном исследовании у большинства больных ПКР в группах выявлено достоверное снижение СКФ по сравнению с контролем. Однако СКФ  $<60$  мл/мин на  $1,73\text{ м}^2$  выявлялась у незначительного числа больных 2-й и 3-й групп. Учитывая, что потеря части действующей паренхимы почки в результате хирургического вмешательства должно рассматриваться как фактор риска ухудшения функции почек с течением времени, проведенная работа является весьма актуальной в эпоху роста ХБП и должна способство-

вать привлечению внимания к оценке функции почек у больных ПКР как в ранний послеоперационный, так и в средне-отдаленный периоды. Известно, что инцидентная ХБП, определяемая как СКФ  $<60$  мл/мин на  $1,73\text{ м}^2$ , сохраняющаяся в течение трех месяцев или более, имеет клиническое значение независимо от основной причины ее возникновения [3].

В последних рекомендациях международной организации, занимающейся проблемами ХБП и ее исходов во всем мире (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)), подчеркивается, что не все ХБП одинаковы и что ХБП следует определять не только по расчетной СКФ, но также по этиологии и степени альбуминурии. При этом ХБП, возникающая в первую очередь за счет хирургического удаления нефронов — так называемая «хирургическая» ХБП, может иметь лучший прогноз, чем ХБП вследствие непрерывно прогрессирующего ХБП любой другой этиологии [16]. Аргумент, который часто приводится для сведения к минимуму риска развития ХБП после нефрэктомии, заключается в том, что нет убедительных доказательств последующего снижения СКФ (прогрессирующей ХБП) у пациентов с «хирургической» ХБП. В проведенном исследовании продемонстрировано, что в ранний послеоперационный период отмечается дальнейшее постепенное снижение СКФ во всех группах пациентов, максимально выраженное у больных 3-й группы. Потеря части действующей паренхимы почки в результате хирургического вмешательства должна рассматриваться как фактор риска ухудшения функции почек с течением времени. В данной работе проводилось наблюдение за пациентами не только в ранний послеоперационный период, но и на протяжении трех лет после вмешательства. Через три года после вмешательства медиана СКФ-ДНСГ у исследованных больных составила 72, 57 и 54 ммоль/л в 1, 2 и 3-й группах соответственно. Таким образом, в данной работе доказано, что у большей части пациентов с ПКР, даже не имеющих исходно значимого снижения СКФ на дооперационном этапе, происходит развитие и дальнейшее прогрессирование «хирургической» ХБП через три года после оперативного лечения.

Ряд фундаментальных исследований подтверждают мнение о том, что ХБП, развившаяся у больных ПКР после нефрэктомии, связана с большим ри-



ском смертности по сравнению с пациентами после операции, имеющими СКФ > 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>. В частности, на основании исследования, проведенного в Кливлендской клинике и включившего 4246 пациентов с ПКР, доказано, что если оперативное вмешательство при ПКР может привести к развитию «хирургической» ХБП, то, вероятно, лучше выбрать хирургический подход, который сохранит новую исходную СКФ на относительно высоком уровне, т.е. более 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, если это возможно [17].

Наряду с этим резекция почки обеспечивает специфическую выживаемость при раке, эквивалентную радикальной нефрэктомии, и технически осуществима как минимум у 50% пациентов с опухолями с T<sub>1b</sub>. При этом сохранение почечной функции было значительно лучше у пациентов с резекцией почки [1]. Эти данные согласуются с результатами проведенного исследования. В данной работе у пациентов 1-й группы после лапароскопической резекции отмечалась достаточно быстрая стабилизация функции почки и ее последующее сохранение через три года после операции.

Несмотря на то, что многие пациенты, имеющие ХБП после оперативного лечения ПКР, не будут иметь дальнейшего значительного снижения СКФ, сохраняя стабильную функцию почек на протяжении длительного времени, данные пациенты имеют более высокие показатели смертности и риск сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами без ХБП [3]. Потому важно соотносить послеоперационную СКФ с тяжелыми клиническими конечными точками. Как видно из проведенного исследования, через три года после нефрэктомии большинство пациентов 2-й и 3-й групп имели нарушение функции почек, соответствующее ХБП С<sub>3a</sub>, что свидетельствует о высокой вероятности сердечно-сосудистых событий у данных пациентов в средне-отдаленный период после операции.

Несмотря на то, что считается доказанной тесная связь концентрации цистатина С в сыворотке крови с СКФ (обратная корреляция), в проведенном исследовании не получено четкой зависимости между данными величинами. Значительное повышение концентрации цистатина С у больных ПКР в данном случае обусловлено другими механизмами. В частности, повышение циркулирующего цистатина С может быть обусловлено активацией провоспалительных механизмов в послеоперационный период. Кроме того, как известно, высокие уровни цистатина С противодействуют передаче сигналов TGF-β, замедляя раковую инвазию, опухолевый рост и метастазирование [18, 19].

В проведенном исследовании концентрации TGF-β были сопоставимы в группах и не превышали референсные значения, в связи с чем не отмечено четкой взаимосвязи между данными показателями. Отсутствие значимого повышения уровня TGF-β может служить благоприятным прогностическим признаком в отношении канцерспецифической выживаемости. При этом нарушение экспрессии генов, участвующих в адгезии и ремоделировании внеклеточного матрикса, коррелирует с плохой выживаемостью при ПКР [13].

Учитывая, что локальная сверхэкспрессия цистатина С может привести к успешному снижению метастазирования в экспериментальной модели опухоли, более высокие исходные значения цистатина С, сохраняющиеся через год после операции, полученные в исследовании у больных 2-й и 3-й групп, вероятно,

обусловлены необходимостью высокой противоопухолевой активности данного маркера у больных ПКР [11]. Подобная находка должна обращать внимание клиницистов в плане дальнейшего более интенсивного наблюдения за больными, имеющими высокие уровни данного маркера в отдаленный послеоперационный период. Кроме того, у пациентов после нефрэктомии отмечалось более значимое снижение функции почек и низкие показатели СКФ через три года после лечения, что также может приводить к повышению цистатина С как маркера почечного повреждения.

Таким образом, почечная травма, возникающая при резекции почки, менее выражена, по сравнению с нефрэктомией, независимо от вида доступа, и в последующем не приводит к развитию нефрофиброза в оперированной почке. Низкие значения TGF-β в сыворотке крови обследованных больных также демонстрируют низкий риск дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса и метастазирования у пациентов во всех группах.

Что касается результатов единственного рандомизированного исследования EORTC для доказательства того, что ХБП после хирургического сокращения массы нефрона имеет меньшее клиническое значение, чем ХБП по другим причинам [7], то проведенная работа также опровергает полученные в ней результаты и подтверждает отсутствие убедительной доказательной базы.

В данной работе обоснована необходимость проведения дальнейших исследований, учитывающих, помимо стандартных параметров, возраст пациента и исходную функцию почек, а также поиск дальнейших показателей, позволяющих индивидуализировать подход к хирургическому лечению больных ПКР

**Заключение.** У большей части пациентов с ПКР, даже не имеющих исходно клинически значимой ХБП, в послеоперационный период происходит инициация и дальнейшее прогрессирование «хирургической» ХБП, сохраняющиеся через три года после оперативного лечения, менее выраженное у больных после лапароскопической резекции почки.

В функциональном отношении нефронсберегающая хирургия предпочтительнее радикальной нефрэктомии. Однако для оценки канцер- и кардиоспецифической выживаемости при различных видах хирургического вмешательства требуется более длительное наблюдение.

Цистатин С, являющийся признанным маркером почечной дисфункции, может рассматриваться в качестве предиктора высокой противоопухолевой активности у больных ПКР и требует более пристального наблюдения в отдаленный послеоперационный период.

Оценка уровня TGF-β в сыворотке крови не продемонстрировала значимых изменений в зависимости от вида и объема оперативного лечения, а также стадии опухолевого процесса, в связи с чем его использование у пациентов ПКР не имеет клинического значения.

Определение показаний к резекции почки при наличии опухоли стадии T<sub>2</sub> будет более обосновано при детальном изучении исходного функционального состояния почечной паренхимы.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках государственного задания НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии «Молекулярные маркеры и золотые наночастицы: применение для целей тераностики в экспериментальной и кли-

нической онкологии» (номер государственной регистрации 0203042330329).

### References (Литература)

1. Liu X, Huang X, Zhao P, Zhang P. Survival benefit of nephron-sparing surgery for patients with pT1b renal cell carcinoma: A population-based study. *Oncol Lett* 2020; 19 (1): 498–504.
2. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol* 2017; 198 (3): 520–9.
3. Ellis RJ. Chronic kidney disease after nephrectomy: a clinically-significant entity? *Transl Androl Urol* 2019; 8 (2): S 166-S174.
4. Patel HD, Pierorazio PM, Johnson MH. Renal Functional Outcomes after Surgery, Ablation, and Active Surveillance of Localized Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 (7): 1057–69.
5. Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol* 2017; 71 (4): 606–17.
6. Kim SP, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Comparative effectiveness for survival and renal function of partial and radical nephrectomy for localized renal tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2012; (188): 51–7.
7. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; (59): 543–52.
8. Cozzi DA, Ceccanti S, Cozzi F. Renal function up to the 5th decade of life after nephrectomy in childhood: a literature review. *Nephrology* 2018; (23): 397–404.
9. Cherdantseva TM, Bobrov IP, Varlamov SV, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma. *Cancer Urology* 2018; 14 (3): 17–24. Russian (Черданцева Т.М., Бобров И.П., Варламов С.В. и др. Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы-9 при почечно-клеточном раке. *Онкоурология* 2018; 14 (3): 17–24).
10. Kolwijck E, Kos J, Obermajer N, et al. The balance between extracellular cathepsins and cystatin C is of importance for ovarian cancer. *Eur J Clin Invest* 2010; (40): 591–9.
11. Xu Y, Ding Y, Li X, Wu X. Cystatin C is a disease-associated protein subject to multiple regulation. *Immunol Cell Biol* 2015; 93 (5): 442–51.
12. Isaka Y. Targeting TGF- $\beta$  Signaling in Kidney Fibrosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (9): 2532.
13. Bogusiawska J, Rodzik K, Popiawski P. TGF- $\beta$ 1 targets a microRNA network that regulates cellular adhesion and migration in renal cancer. *Cancer Lett* 2018; (412): 155–69.
14. Ning J, Zhao Y, Ye Y. Opposing roles and potential antagonistic mechanism between TGF- $\beta$  and BMP pathways: Implications for cancer progression. *E Bio Medicine* 2019; (41): 702–10.
15. Tarasenko AI, Rossolovsky AN, Berezinets OL, et al. Biomarkers of renal damage and immunohistochemical detection of oncogenesis in the surgical treatment of renal cell carcinoma. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (3): 420–6. Russian (Тарасенко А.И., Россоловский А.Н., Березинетс О.Л. и др. Экспрессия биомаркеров почечного повреждения и иммуногистохимическая детекция онкогенеза при хирургическом лечении почечно-клеточного рака. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (3): 420–6).
16. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH, et al. Survival and functional stability in chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: importance of the new baseline glomerular filtration rate. *Eur Urol* 2015; (68): 996–1003.
17. Wu J, Suk-Ouichai C, Dong W, et al. Analysis of survival for patients with chronic kidney disease primarily related to renal cancer surgery. *BJU Int* 2018; (121): 93–100.
18. Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res* 2004; 2 (3): 183–95.
19. Jakoš T, Pišlar A, Jewett A, Kos J. Cysteine Cathepsins in Tumor-Associated Immune Cells. *Front Immunol* 2019; (10): 2037.

## ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ ФЕРМЕРСКИХ И ЛИЧНЫХ ПОДСОБНЫХ ХОЗЯЙСТВ НА ТЕРРИТОРИЯХ ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПОЛУЧНЫХ РАЙОНОВ

**С. Ю. Чехомов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, ассистент кафедры эпидемиологии; **Ю. В. Елисеева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры общей гигиены и экологии, доцент, кандидат медицинских наук; **Н. Н. Пичугина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры общей гигиены и экологии, кандидат медицинских наук; **Ю. Ю. Елисеев** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой общей гигиены и экологии, профессор, доктор медицинских наук.

## HYGIENIC ASSESSMENT OF THE CONTENT OF HEAVY METALS IN FOOD OF FARMING AND PERSONAL HELP FACILITIES IN THE TERRITORIES OF ECOLOGICALLY UNFAVORABLE AREAS

**S. Yu. Chekhomov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Assistant of Department of Epidemiology; **Yu. V. Eliseeva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of General Hygiene and Ecology, PhD; **N. N. Pichugina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of General Hygiene and Ecology, PhD; **Yu. Yu. Eliseev** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of General Hygiene and Ecology, Professor, DSc.

Дата поступления — 16.06.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Чехомов С. Ю., Елисеева Ю. В., Пичугина Н. Н., Елисеев Ю. Ю.** Гигиеническая оценка содержания тяжелых металлов в продуктах питания фермерских и личных подсобных хозяйств на территориях экологически неблагоприятных районов. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 793–799.

**Цель:** сравнительный анализ загрязнения тяжелыми металлами местной пищевой продукции, производимой на экологически неблагоприятных территориях фермерскими и личными подсобными хозяйствами. **Материал и методы.** Отбор проб местной пищевой продукции проводили в летне-осенние периоды 2017–2019 гг. на территориях фермерских и личных подсобных хозяйств ряда районов Саратовской области. Определение содержания в пробах продуктов питания металлов: свинца, кобальта и мышьяка — проводили с использованием адсорбционной инверсионной вольтамперометрии на анализаторе «ИВА-5». Содержание ртути определяли методом беспламенной атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара на анализаторе «РА 915 М». **Результаты.** Установлено, что медианные концентрации содержания ртути и кадмия в пищевой продукции Энгельсского, Федоровского, Саратовского, Балаковского и Марковского районов, вне зависимости от формы хозяйственной собственности, и определяемые на уровне 90-го перцентилля, были максимально приближены к предельно допустимому уровню (ПДУ). Наиболее уязвимыми местными продуктами при совокупном комплексе загрязнения тяжелыми металлами являлись хлеб и мясо. **Заключение.** Медианные концентрации содержания тяжелых металлов в образцах пищевых продуктов, выращенных на территориях фермерских и личных подсобных хозяйств и используемых в качестве местной пищи, не имели значимых достоверных различий в отношении их количественной контаминации.

**Ключевые слова:** гигиеническое изучение, содержание тяжелых металлов, сельскохозяйственная продукция, фермерские хозяйства, личные подсобные хозяйства.

**Chekhomov SYu, Eliseeva YuV, Pichugina NN, Eliseev YuYu.** Hygienic assessment of the content of heavy metals in food of farming and personal help facilities in the territories of ecologically unfavorable areas. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 793–799.

**Objective:** Comparative study of heavy metal contamination of local food products produced in ecologically unfavorable areas by farmers and personal subsidiary farms. **Material and Methods:** Sampling of local food products was carried out in the summer and autumn periods of 2017–19 on the territories of farms and personal subsidiary farms in a number of districts of the Saratov region. Determination of the content of metals in food samples: lead, cobalt and arsenic was performed using adsorption inversion voltammetry on the analyzer "IVA-5". The mercury content was determined by the method of flame-free atomic absorption spectrometry of cold steam on the analyzer "RA 915 M". **Results:** It is found out that the median concentration of mercury and cadmium in foods by Engels, Fedorovsky, Saratov, Balakovo and Marks areas, regardless of the form of business ownership, and determine the 90-percentile was closest to the remote control. Bread and meat were the most vulnerable local products when combined with heavy metal contamination. **Conclusion:** Median concentrations of heavy metals in food samples grown on the territories of farms and private farms and used as local food had no significant differences in their quantitative contamination.

**Keywords:** hygienic study, heavy metal content, agricultural products, farms, personal subsidiary plots.



**Введение.** В настоящее время одним из основных условий в области здорового питания населения Российской Федерации является обеспечение гигиенической безопасности продовольственного сырья и продуктов питания [1]. Обширная территория Саратовской области, расположенная в средне-нижней части реки Волги, традиционно используется в качестве сельскохозяйственных угодий для аграрного производства и позволяет успешно обеспечить население региона местными продуктами питания.

Вместе с этим в регионе отмечается динамика роста топливной, химической, нефтехимической, нефтеперерабатывающей и металлургической промышленности. В результате значительная часть территории области испытывает негативное воздействие от ряда тяжелых металлов как на окружающую среду в целом, так и на пищевое сырье и продукцию в частности [2]. Постоянно проводимый Управлением Роспотребнадзора по Саратовской области гигиенический мониторинг оценки качества факторов окружающей среды 38 районов региона позволяет выявить ряд административных территорий наиболее неблагоприятных по санитарно-химическим показателям загрязнения проб атмосферного воздуха, почвы и воды водоемов. В таких районах, как Балаковский, Дергачевский, Ершовский, Марковский, Перелюбский, Романовский, Саратовский, Федоровский, Энгельский на протяжении последних пяти лет отмечались превышения предельно допустимой концентрации в 13,5% случаев при отборе проб воды из системы хозяйственно-питьевого водоснабжения, в 4,23% проб при оценке качества атмосферного воздуха и также наличие в почве свыше 24 млн тонн промышленных отходов [3]. В результате в почве экологически неблагоприятных агропромышленных территорий региона стабильно регистрируются превышения по содержанию тяжелых металлов, составляющие от 1,1 до 2,3 предельно допустимой концентрации [4]. Аналогичные данные по содержанию тяжелых металлов в воде, почве, донных отложениях ряда районов области были получены в совместных исследованиях сотрудников Саратовского государственного медицинского университета и Саратовского научно-исследовательского института сельской гигиены [5].

Однако регулярно проводимый Роспотребнадзором и областной ветеринарной службой контроль содержания химических загрязнителей в отдельных видах местных продуктов, выращенных на экологически неблагоприятных территориях фермерскими хозяйствами и реализуемых в розничной сети, не выявляет превышения допустимых концентраций исследуемых загрязнителей. Кроме того, местное население, владеющее личными подсобными хозяйствами, использует в пищу собственно выращенную продукцию, остающуюся, как правило, вне контроля (тем более, систематического мониторинга) содержания загрязнителей, в том числе и тяжелых металлов со стороны федеральных и региональных органов [6].

**Цель:** сравнительное изучение загрязнения тяжелыми металлами местной пищевой продукции, производимой на экологически неблагоприятных территориях фермерскими и личными подсобными хозяйствами.

**Материал и методы.** Исследования проводились в летне-осенние периоды 2017, 2018 и 2019 гг. в ряде экологически неблагоприятных районов Саратовской области (Балаковском, Дергачевском, Ершовском,

Марковском, Перелюбском, Романовском, Саратовском, Федоровском и Энгельском). Пробы из местных продуктов питания, включающие хлеб, мясо (говядина), коровье молоко, овощи (картофель, капуста, морковь, свекла, огурцы, кабачки), отбирались массой от 300,0 до 500,0 г. Отобранные пробы хлебной, мясной и овощной продукции упаковывались в полиэтиленовые мешки, молоко — в стерильную стеклянную посуду. Транспортировка образцов продукции в лабораторию филиала ООО ЦЭП «Экомир» осуществлялась в охлажденном виде в термоконтейнерах не позднее 36 часов после отбора проб. Химический анализ пищевых проб включал исследования содержания в них четырех металлов свинца (Pb), кадмия (Cd), ртути (Hg) и мышьяка (As). Определенные содержания металлов свинца, кобальта, мышьяка в продуктах питания проводили с использованием адсорбционной инверсионной вольтамперометрии на анализаторе «ИВА-5». Содержание ртути в исследуемых образцах продуктов определяли методом беспламенной атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара с предварительной минерализацией пробы под давлением на анализаторе «РА 915 М» с пиролитической приставкой РП-92.

Параллельно аналитическим исследованиям нами было проведено анкетирование 142 местных жителей, использующих личные подсобные хозяйства на предмет частоты употребления собственно производимой пищевой продукции.

Анализируемые концентрации тяжелых металлов в местной исследуемой продукции имели значительный разброс данных, распределение которых было ассиметричным, что не укладывалось в использование параметрических критериев. В связи с этим исследуемые пробы местных продуктов питания анализировались не только по среднему содержанию в них тяжелых металлов, но и рассчитывались медиана, а также как параметр вариативности — уровень загрязнения в пробах, превышающий 90%, что соответствовало 90-му перцентилю. Для сравнения содержания тяжелых металлов в продуктах различных районов области, выращенных на личных участках и фермерских полях хозяйств, применяли критерий Манна — Уитни. Критический уровень статистической значимости принимался равным 0,05. Анализ данных проводился с помощью программного обеспечения SPSS 18.0 для Windows.

**Результаты.** Анализ анкетирования местных жителей из фермерских и личных подсобных хозяйств свидетельствовал о высокой частоте использования в пищу жителями Саратовской области продуктов собственного производства. Местный хлеб ежедневно употребляли 100%, а мясо и овощи с высокой частотой — от 3 до 5 раз в неделю — до 69% опрошенных. Напротив, местное молоко использовало 37% респондентов, из которых 99% были дети семейных домохозяйств, употреблявшие молоко ежедневно. В то же время молочную продукцию: масло, сыр, брынзу, сметану, кефир и тому подобное, — употребляли ежедневно почти все анкетированные. Из местных овощей, выращенных как фермерами, так и частниками, чаще всего (от 3 до 7 раз в неделю) в пищу, респонденты использовали картофель и капусту (соответственно 98 и 82% опрошенных). Реже, в свежем виде (от 1 до 3 раз в неделю), морковь и свеклу. Свежие огурцы и кабачки служили продуктами у 73% опрошенных, но в основном только в летний период.

Результаты анализа содержания тяжелых металлов в местных продуктах питания экологически неблагоприятных районов Саратовской области представлены в табл. 1–5.

Ответственный автор — Елисеев Юрий Юрьевич  
Тел.: +7 (919) 8315008  
E-mail: yeliseev55@mail.ru

Представленные в табл. 1 – 4 данные по изучению наличия четырех металлов (Pb, As, Cd, Hg) в отобранных пробах свежих местных пищевых продуктов свидетельствовали об отсутствии превышения ПДУ содержания в них контаминантов. Более того, концентрации изучаемых тяжелых металлов не только соответствовали действующим в РФ гигиеническим нормативам, но и, практически, были идентичны как в продуктах питания (хлебе, овощах, мясе и молоке коров), произведенных на полях фермерских хозяйств, так и выращенных на участках личных подсобных хозяйств в экологически неблагополучных районах Саратовской области. Вместе с этим следует отметить, что само присутствие тяжелых металлов в образцах свежих пищевых продуктов свидетельствовало о наличии постоянного экологического загрязнения контаминантами территорий, используемых для производства сельскохозяйственной продукции вне зависимости от форм хозяйственной деятельности (крупные агрофирмы, или личные подсобные хозяйства).

Исследованиями установлено, что средние концентрации Hg на уровне медианных значений во всей фермерской и продукции личных подсобных хозяйств (хлебе, мясе, молоке, картофеле и других овощах), выращенной и отобранной в Балаковском, Марксовском, Саратовском и Энгельском районах, была в 2–8 раз выше чем в остальных экологически неблагополучных районах Саратовской области ( $p < 0,001$ ), однако не превышала допустимых уровней, установленных для изучаемых продуктов на территории Российской

Федерации (табл. 1). Средние концентрации содержания Hg в продукции четырех указанных районов, вне зависимости от формы хозяйственной собственности, и определяемые на уровне 90-го перцентиля, были максимально приближены к ПДУ и составляли для хлеба — 0,229–0,299 мг/кг, мяса — 0,188–0,401 мг/кг, молока — 0,076–0,099 мг/кг, картофеля — 0,165–0,271 мг/кг, овощей — 0,134–0,284 мг/кг. Следует отметить, что показатели содержания тяжелых металлов в хлебной продукции личных подсобных хозяйств были аналогичными представленным в табл. 1–4 по их содержанию в хлебе, выращенному из зерна фермерских хозяйств, т.к. в личных подсобных хозяйствах зерновое производство отсутствовало. Напротив, отсутствие воспроизводства крупного рогатого скота и молока фермерскими хозяйствами Перелюбского района, культивирующимися на производстве баранины, не означало, что население, работающее в личных подсобных хозяйствах данного района, не получало молоко и молочные продукты от местных коров.

Показатели сравнительного анализа содержания средних медианных концентраций Cd в различной местной продукции, полученной из 9 различных экологически неблагополучных районах области были одинаковыми как у фермеров, так и в личных хозяйствах и широко варьировали, оставаясь при этом в 20–200 раз ниже допустимых уровней контаминанта, установленного в РФ для каждого вида исследуемых пищевых продуктов (табл. 2). Вместе с тем медианная концентрация содержания Cd в мясе фермерско-

Таблица 1

**Сравнительное содержание свинца, мг/кг (медиана и 90-й перцентиль), в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами экологически неблагополучных районов Саратовской области**

Район области	Содержание свинца в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами									
	хлеб ПДУ — 0,3		мясо ПДУ — 0,5		молоко ПДУ — 0,1		картофель ПДУ — 0,5		овощи ПДУ — 0,5	
	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%
Балаковский	<b>0,143*</b>	0,280	<b>0,122*</b>	0,398	<b>0,071*</b>	0,099	<b>0,091*</b>	0,271	<b>0,083*</b>	0,284
Дергачевский	0,034	0,122	0,032	0,167	0,017	0,085	0,024	0,123	0,022	0,111
Ершовский	0,028	0,117	0,030	0,135	0,034	0,086	0,029	0,119	0,029	0,123
Марксовский	<b>0,114*</b>	0,229	<b>0,110*</b>	0,401	<b>0,048*</b>	0,098	<b>0,053*</b>	0,144	<b>0,047*</b>	0,134
Перелюбский	0,074	0,186	0,06	0,186	НД		0,018	0,130	0,022	0,110
Романовский	0,023	0,087	0,045	0,134	0,019	0,079	0,013	0,111	0,011	0,122
Саратовский	<b>0,150*</b>	0,298	<b>0,084*</b>	0,188	<b>0,067*</b>	0,099	<b>0,069*</b>	0,201	<b>0,067*</b>	0,198
Федоровский	0,017	0,112	0,053	0,176	0,017	0,088	0,017	0,088	0,015	0,074
Энгельский	<b>0,110*</b>	0,244	<b>0,114*</b>	0,302	<b>0,052*</b>	0,076	<b>0,055*</b>	0,165	<b>0,045*</b>	0,157

Примечание: ПДУ — предельно допустимый уровень; Me — медиана; 90% — 90-й доверительный интервал (перцентиль); \* — медианы содержания свинца в фермерском продукте при наличии статистически значимой разницы с учетом района производства; НД (нет данных) — отсутствие производства в районе коровьего молока в фермерских хозяйствах (культивируется производство баранины).

Таблица 2

**Сравнительное содержание кадмия, мг/кг (медиана и 90-й перцентиль), в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами экологически неблагополучных районов Саратовской области**

Район области	Содержание кадмия в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами									
	хлеб ПДУ — 0,05		мясо ПДУ — 0,05		молоко ПДУ — 0,03		картофель ПДУ — 0,03		овощи ПДУ — 0,03	
	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%
Балаковский	0,0017	0,0054	0,00017	0,00064	0,00018	0,00067	0,00018	0,00076	0,00018	0,00074
Дергачевский	0,0016	0,0040	0,00015	0,00060	0,0015	0,0072	0,00015	0,00078	0,00016	0,00067
Ершовский	0,0012	0,0036	0,00016	0,00063	0,0024	0,0083	0,00016	0,00066	0,00017	0,00068

Район области	Содержание кадмия в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами									
	хлеб ПДУ — 0,05		мясо ПДУ — 0,05		молоко ПДУ — 0,03		картофель ПДУ — 0,03		овощи ПДУ — 0,03	
	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%
Марковский	0,0015	0,0060	0,00015	0,00065	0,00016	0,00072	0,00015	0,00040	0,00015	0,00062
Перелюбский		0,0054			НД	НД		0,00035	0,00014	0,00032
Романовский	0,0009	0,0027	0,00016	0,00054	0,00016	0,00067	0,00017	0,00055	0,00017	0,00066
Саратовский			0,00017	0,00065	0,00017	0,00049	0,00016	0,00056	0,00016	0,00055
Федоровский	0,0011	0,0033	<b>0,0155*</b>	0,0486	0,0015	0,0065	0,00017	0,00070	0,00017	0,00067
Энгельсский	0,0015	0,0047	0,0015	0,0071	0,0015	0,0077	0,00015	0,00065	0,00015	0,00055

Примечание: ПДУ — предельно допустимый уровень; Me — медиана; 90% — 90-й доверительный интервал (процентиль); \* — медианы содержания кадмия в фермерском продукте при наличии статистически значимой разницы с учетом района производства; НД (нет данных) — отсутствие производства в районе коровьего молока в фермерских хозяйствах (культивируется производство баранины).

Таблица 3

**Сравнительное содержание ртути, мг/кг (медиана и 90-й процентиль), в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами экологически неблагополучных районов Саратовской области**

Район области	Содержание ртути в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами									
	хлеб ПДУ — 0,01		мясо ПДУ — 0,03		молоко ПДУ — 0,005		картофель ПДУ — 0,02		овощи ПДУ — 0,02	
	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%
Балаковский		0,008		0,019						
Дергачевский		0,007		0,018						
Ершовский	0,001		0,0011	0,023	0,001	0,003				
Марковский		0,008		0,021				0,003		0,003
Перелюбский				0,018	НД	НД	0,001		0,001	
Романовский	0,002	0,009		0,017				0,003		
Саратовский	0,001	0,008	0,0045	0,019	0,001					
Федоровский	<b>0,010*</b>	0,015	<b>0,0100*</b>	0,029		0,004		0,004		0,004
Энгельсский										

Примечание: ПДУ — предельно допустимый уровень; Me — медиана; 90% — 90-й доверительный интервал (процентиль); \* — медианы содержания ртути в фермерском продукте при наличии статистически значимой разницы с учетом района производства; НД (нет данных) — отсутствие производства в районе коровьего молока в фермерских хозяйствах (культивируется производство баранины).

го, составлявшая 0,0155 мг/кг, и личного подсобных хозяйств, составлявшая 0,0148 мг/кг, Федоровского района была в 100 раз выше средних медиан данного загрязнителя в говядине, полученной в других районах области, но в 3 раза меньше установленного ПДУ (0,05 мг/кг). Верхняя граница содержания Cd в мясе из Федоровского района на уровне 90-го процентиля вне зависимости от формы предпринимательства была одинакова, составляла 0,049 мг/кг и почти соответствовала границе допустимого уровня содержания тяжелого металла в мясе.

Медианные значения концентраций Hg в мясе из Федоровского и Энгельсского районов Саратовской области фермерских и частных хозяйств были в 3 раза меньше допустимого уровня, а в хлебе — на уровне ПДУ (табл. 3). При этом концентрация Hg на уровне 90-го процентиля в мясе была на границе ПДУ (0,029 мг/кг), а в хлебе превышала ПДУ (0,01 мг/кг), составляя 0,015 мг/кг. В остальных экологически неблагополучных районах области во всей исследуемой продукции фермерских и частных хозяйств медианные концентрации Hg были значимо ниже, чем в Федоровском и Энгельсском районах ( $p < 0,001$ ) и в 5–30 раз ниже допустимых величин.

Высокие медианные концентрации содержания As, составляющие 36–56% от ПДУ содержания металла в мясе и 53–58% допустимого уровня в хлебе были выявлены в Балаковском, Марковском, Федоровском и Энгельсском районах области. Концентрации As на уровне 90-го процентиля в хлебе и мясе из данных районов были на границе допустимого уровня (0,1 мг/кг), составляя 0,093–0,098 мг/кг. Медианные концентрации As в остальных экологически неблагополучных районах области во всей исследуемой продукции фермерских и частных хозяйств были значимо ниже, чем в Федоровском, Энгельсском, Балаковском и Марковском районах ( $p < 0,001$ ) и в 10–50 раз ниже допустимых величин (табл. 4).

**Обсуждение.** Гигиеническая оценка изучения содержания в местных пищевых продуктах четырех тяжелых металлов (Pb, As, Hg и Cd) объяснялась действующими в настоящее время в Российской Федерации санитарными нормативами, распространяющимися на конкретное нахождение данных металлов в пище [7, 8].

Проведенными нами исследованиями, направленными на выявление остаточных количеств тяжелых металлов в исследуемых образцах местных пищевых продуктов, было установлено, что средин-



Таблица 4

**Сравнительное содержание мышьяка, мг/кг (медиана и 90-й процентиль), в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами экологически неблагополучных районов Саратовской области**

Район области	Содержание мышьяка в местных продуктах питания, произведенных фермерскими хозяйствами									
	хлеб ПДУ — 0,1		мясо ПДУ — 0,1		молоко ПДУ — 0,05		картофель ПДУ — 0,2		овощи ПДУ — 0,2	
	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%	Me	90%
Балаковский	<b>0,0580*</b>	0,0970	<b>0,0375*</b>	0,0987	0,0050	0,0094	0,0050	0,0095	0,0050	0,0098
Дергачевский	0,0050	0,0087	0,0050	0,0098		0,0089		0,0088		0,0086
Ершовский	0,0020	0,0078		0,0097		0,0095		0,0097		0,0097
Марковский	<b>0,0550*</b>	0,096	<b>0,0560*</b>	0,0905		0,0088		0,0089		0,0095
Перелюбский		0,0082		0,0098	НД		0,0050	0,0096	0,0050	0,0088
Романовский	0,0020	0,0080	0,0050	0,0089	0,0050	0,0097		0,0097		0,0098
Саратовский		0,0089		0,0095		0,0089	0,0095	0,0095	0,0097	
Федоровский	<b>0,0530*</b>	0,0960	<b>0,0360*</b>	0,0934		0,0096	0,0088	0,0089		
Энгельсский	<b>0,0560*</b>	0,0970	<b>0,0450*</b>	0,0987	0,0086	0,0095	0,0095	0,0097		

Примечание: ПДУ — предельно допустимый уровень; Me — медиана; 90% — 90-й доверительный интервал (процентиль); \* — медианы содержания мышьяка в фермерском продукте при наличии статистически значимой разницы с учетом района производства; НД (нет данных) — отсутствие производства в районе коровьего молока в фермерских хозяйствах (культивируется производство баранины).

Таблица 5

**Комбинации содержания тяжелых металлов в местных продуктах питания в максимальных медианных концентрациях при наличии статистически значимой разницы между экологически неблагополучными районами производства Саратовской области**

Экологически неблагополучные районы области, содержащие максимальные медианные концентрации тяжелых металлов	Комбинации содержание тяжелых металлов в местных продуктах питания в максимальных медианных концентрациях				
	хлеб	мясо	молоко	картофель	овощи
Балаковский	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">Pb, As</div> <div style="text-align: center;">Pb</div> <div style="text-align: center;">Pb, As, Cd</div> </div>				
Марковский					
Саратовский					
Федоровский					
Энгельсский					

Примечание: Pb — свинец, As — мышьяк, Hg — ртуть, Cd — кадмий.

ные медианы концентраций содержания контаминантов не превышали допустимых величин, однако значения концентраций поллютантов на уровне 90-го процентилля в продукции ряда обследуемых районов, фактически соответствовали ПДУ и даже его превышали. Установленные концентрации металлов в местных продуктах питания свидетельствовали о наличии загрязнения токсичными соединениями как самой окружающей среды, так и используемых сельскохозяйственных угодий.

Аналогичные результаты, связанные с контаминацией тяжелыми металлами местных продуктов питания, были выявлены исследователями, изучавшими последствия производственной деятельности медно-никелевого комбината, расположенного в Печенгском районе Мурманской области [6].

Неравномерное распределение содержания тяжелых металлов в местной продукции экологически неблагополучных районов Саратовской области напрямую было связано с количественным содержанием данных загрязнителей в региональных объектах окружающей среды, и прежде всего в почве [2].

Нами выявлено, что наибольшую опасность в отношении загрязнения местных продуктов питания тяжелыми металлами представляли пять районов области: Энгельсский, Федоровский, Балаковский,

Марковский и Саратовский (табл. 5). В данных районах медианное содержание концентраций Pb в местных продуктах питания, вне зависимости от формы ведения хозяйственной деятельности, определялось в максимальных статистически значимых количествах в сравнении с другими экологически неблагополучными районами области. В четырех районах области: Балаковском, Марковском, Энгельсском и Федоровском, наряду с Pb в местных продуктах питания (хлебе и мясе) в максимальных медианных концентрациях в сравнении с другими районами, обнаруживался As, а в Энгельсском и Федоровском районах в тех же продуктах дополнительно в максимальных медианных концентрациях выявлялась Hg; Cd в максимальных медианных концентрациях был обнаружен только в мясе, производимом фермерскими и личными подсобными хозяйствами Федоровского района. При этом в хлебе фермерских хозяйств данного района высоких медианных концентраций Pb выявлено не было. В Саратовском районе области, напротив, во всех местных продуктах в максимальных медианных концентрациях обнаруживался только Pb, а концентрации остальных тяжелых металлов (As, Hg и Cd) были значительно меньшими (табл. 5).

Высокое содержание Pb в медианных концентрациях и концентрациях на уровне 90-го процентилля

в местных продуктах питания независимо от формы собственности, производимых в Энгельском, Балаковском, Марксовском и Саратовском районах, можно объяснить тем, что указанные районные центры являются крупнейшими агропромышленными районами области, с населением более 500 тыс. человек, использующие в личных и производственных целях почти 250 тыс. единиц транспорта. Данные районы соединены с областным центром крупными, средними и мелкими разветвленными автомобильными трассами, являющимися постоянными накопителями автотранспортных выбросов, содержащих Pb, аккумуляция которого происходит в почве, воде, воздухе, с последующим осаждением на фермерских полях и частных подсобных участках.

Актуальность присутствие As, в хлебе и мясе в значительных медианных концентрациях, а также в концентрациях на уровне 90-го перцентиля Энгельского, Балаковского, Марксовского и Федоровского района области на наш взгляд объясняется рядом причин. Прежде всего, длительной работой в поселке Горном предприятия по уничтожению химического оружия (УХО). В общей сложности на котором было уничтожено более 500 тонн химического оружия, прежде всего люизита и адамсита, созданных на основе As. Затем в 2011 г. на объект в пос. Горный, содержащий 1 тыс. тонн жидких реакционных масс, на переработку из Камбарки (Удмуртия) поступило еще 10,7 тыс. тонн сухих солей реакционных масс арсенида. При этом если за год в мире в обороте находится 18 тыс. тонн оксида мышьяка, то Россия потребляет всего 2,5 тыс. тонн. Сегодня Федеральное казенное предприятие по уничтожению химического оружия «Горный» располагает базой более 10 тыс. тонн арсенида галлия (стоимость 1 кг металлического мышьяка составляет около 2 тыс. долларов), который может использоваться в микроэлектронике, производстве фотоэлементов, солнечных батарей. Однако в связи с отсутствием дефицита в России природных ресурсов источников As его выделение из вторичного сырья практически не производится, хотя в США используют регенерации малых количеств «чистого мышьяка» при рециклинге арсенида галлия [9].

Накопление As в почве сельскохозяйственных районов могло быть связано с ранее интенсивным использованием на полях, запрещенных сегодня мышьяк содержащих ядохимикатов, в том числе для проведения дезинсекции и дератизации (инсектициды и фунгициды на основе арсенатов кальция и натрия).

Присутствие As в объектах среды можно объяснить также наличием на территории Энгельского района военной части 06987 с базированием стратегических бомбардировщиков ТУ-160 и мастерских военной электронной промышленности, а на территории Балаковского района — металлургического комбината, использующих соединения мышьяка при получении антикоррозийных сплавов.

Наконец, нельзя исключать выхода из подземных слоев As, в результате частого бурения скважин глубиной более 150 м, особенно на землях Марксовского района, удаленных от централизованной системы водоснабжения, с целью дальнейшего перспективного использования в виде питьевых скважин. Однако добываемая межпластовая высокоминерализованная вода часто несет в своем составе и мышьяк, который в дальнейшем попадает в другие водоемы и почву. Проблемы, связанные с подъемом As при бурении скважин с последующим загрязнением метал-

лом природной среды и опасности для здоровья населения, описаны на примере использования воды Бангладешских колодцев [10].

Наличие высоких медианных концентраций Hg как на полях фермерских, так и личных подсобных хозяйств Энгельского и Федоровского районов можно объяснить присутствием антропогенных источников поступления, связанных с повторной мобилизацией исторических антропогенных выбросов, отложившихся в почвах, водных объектах, мусорных свалках. Так, на территории Федоровского района, с одной стороны, для хранения зерна до сих пор повсеместно используют разрешенный ртутьсодержащий инсектофунгицид гранозан, основным действующим началом которого является этилмеркурихлорид, с другой стороны, обширные участки в районе занимают нелегальные мусорные свалки и полигоны захоронения твердых бытовых отходов, с повсеместным наличием ртутных ламп, что не может не сказаться на загрязнении почвы и водоемов тяжелым металлом.

Значительное место среди отходов при добыче, переработке нефти и газа занимают выбросы, содержащие шлакообразователи тяжелых металлов, в том числе Hg. Подобные работы на территории Энгельского района Саратовской области ведутся уже на протяжении более 70 лет и продолжают сегодня компанией ОАО «Саратовнефтегаз». Более того, на территории этого района имеется большой накопитель шлама гальванических отходов, содержащих соединения Hg производства и переработки электронного оборудования батарей транспортных средств ОАО «9 центральный автомобильный ремонтный завод» Минобороны России.

Происхождения загрязнения высокими медианными концентрациями Cd мяса, производимого в Федоровском районе как фермерскими, так и частными хозяйствами, связано с использованием кормовых белоксодержащих растений (клевера, люцерны, рапса, сои), удобряемых дешевыми фосфатными удобрениями и в дальнейшем идущих на корм скоту. Насыщенные Cd фосфаты провоцируют способность поглощать этот элемент из почвы, накапливаться в кормах, а затем и в мясе животных [11].

К наиболее уязвимым продуктам питания по комплексному загрязнению тяжелыми металлами были отнесены хлеб и мясо. Полученный результат объясняется избирательным отношением изучаемых тяжелых металлов к способности аккумулировать данными видами продовольственного сырья: растительного — зерно — хлеб и животного происхождения — мясо. Аналогичные результаты были получены ранее в результате экологической оценки содержания тяжелых металлов в продуктах питания Томской области, когда именно в мясной продукции было выявлено максимальное количество кадмия, а свинца — как в продукции растительного, так и животного происхождения [12].

#### **Выводы:**

1. Сельскохозяйственные продукты, полученные в условиях воспроизводства на землях фермерских и личных подсобных хозяйств, расположенных в экологически неблагополучных районах Саратовской области, составляют значительную долю в рационе питания местного населения.

2. Медианные концентрации содержания тяжелых металлов в образцах пищевых продуктов, выращенных на экологически неблагополучных территориях фермерских и личных подсобных хозяйств и исполь-

зуемых в качестве местной пищи, не имело значимых достоверных различий в отношении их загрязнения данными контаминантами.

3. Содержание тяжелых металлов на уровне 90-го перцентиля в исследуемых образцах пищевых продуктов, выращенных в Энгельском, Федоровском, Саратовском, Балаковском и Марксовском районах на фермерских и личных подсобных хозяйствах, было значимо выше по сравнению с другими экологически неблагоприятными районами Саратовской области.

4. Установлено, что наиболее уязвимыми местными продуктами питания при совокупном комплексе загрязнения тяжелыми металлами являлись хлеб и мясо.

5. Присутствие тяжелых металлов в образцах свежих пищевых продуктов свидетельствовало о наличии постоянного экологического загрязнения контаминантами территорий, используемых для производства сельскохозяйственной продукции вне зависимости от форм хозяйственной деятельности (крупные агрофирмы или личные подсобные хозяйства).

**Конфликт интересов отсутствует.**

### References (Литература)

1. Eliseeva YuV, Istomin AV, Eliseev YuYu, Pichugina NN. Problems of ensuring hygienic food safety in the Saratov region. Saratov: Publishing House of the Saratov State Medical University, 2014; 160 p. Russian (Елисеева Ю.В., Истомин А.В., Елисеев Ю.Ю., Пичугина Н.Н. Проблемы обеспечения гигиенической безопасности питания населения в Саратовском регионе. Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2014; 160 с.)
2. Kleshchina YuV, Eliseev YuYu. Monitoring of contamination of food raw materials and food products with toxic elements. Hygiene and sanitation 2013; (1): 81–2. Russian (Клещина Ю.В., Елисеев Ю.Ю. Мониторинг за контаминацией продовольственного сырья и пищевых продуктов токсичными элементами. Гигиена и санитария 2013; (1): 81–2).
3. Kozhanova OI. Social and hygienic monitoring in the public health management system of the Saratov region: Information and analytical collection of the Office of Rospotrebnadzor in the Saratov region for 2012–2017. Saratov: Publishing House of the Saratov Rospotrebnadzor, 2018; 82 p. Russian (Кожанова О.И. Социально-гигиенический мониторинг в системе управления здоровьем населения Саратовской области: Информационно-аналитический сборник Управления Роспотребнадзора по Саратовской области за 2012–2017 гг. Саратов: Изд-во Саратов. Роспотребнадзора, 2018; 82 с.)
4. Istomin AV, Eliseev YuYu, Eliseeva YuV. Conditionality of risks to children's health by chemical contamination of food products in the region. Public health and habita 2014; (2): 18–21. Russian (Истомин А.В., Елисеев Ю.Ю., Елисеева Ю.В. Обусловленность рисков здоровью детского населения химической контаминацией пищевых продуктов в регионе. Здоровье населения и среда обитания 2014; (2): 18–21).
5. Musaev ShZh, Eliseev YuYu, Lutsevich IN. The problem of public health risk of the processes of concentration of chemical pollution in small rivers of the Saratov region. Hygiene and sanitation 2012; (5): 101–3. Russian (Мусаев Ш.Ж., Елисеев Ю.Ю., Луцевич И.Н. Проблема риска для здоровья населения процессов концентрирования химических загрязнений в малых реках Саратовской области. Гигиена и санитария 2012; (5): 101–3).
6. Dudarev AA, Dushkina EV, Chupahin VS, et al. The content of metals in local food products of the Pechenga district of the Murmansk region. Occupational medicine and industrial ecology 2015; (2): 35–40. Russian (Дударев А.А., Душкина Е.В., Чупахин Ю.Н. и др. Содержание металлов в местных продуктах питания Печенгского района Мурманской области. Медицина труда и промышленная экология 2015; (2): 35–40).
7. SanPiN 2.3.2.1078–01 "Hygienic requirements for safety and nutritional value of food" with amendments and additions 2002–2011. Russian (СанПиН 2.3.2.1078–01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» с изменениями и дополнениями 2002–2011 гг.)
8. TR TS 021/2011. Technical Regulation of the Customs Union "On Food Safety" No. 880 of December 9, 2011. Russian (ТР ТС 021/2011. Технический регламент таможенного Союза «О безопасности пищевой продукции» №880 от 9 декабря 2011 г.)
9. Hasanov AA, Naumov AV, Petrov IM. Russia on the world market for arsenic and its compounds. Russia's Mineral Resources. Economy and governance 2016; 1 (2): 90–5. Russian (Гасанов А.А., Наумов А.В., Петров И.М. Россия на мировом рынке мышьяка и его соединений. Минеральные ресурсы России. Экономика и управление 2016; 1 (2): 90–5).
10. Datta S, Neal AW, et al. Perennial ponds are not an important source of water or dissolved organic matter to groundwaters with high arsenic concentrations in West Bengal, India Geophysical Research Letters 2011; 38 (20): 1–5.
11. Butyrin MV, Husnidinov SK, Sosnitskaya RV, et al. Assessment of the dangers of pollution of the natural environment by heavy metals in the Irkutsk region. Fertility 2017; (6): 45–8. Russian (Бутырин М.В., Хуснидинов Ш.К., Сосницкая Р.В. и др. Оценка опасности загрязнения окружающей природной среды тяжелыми металлами в условиях Иркутской области. Плодородие 2017; (6): 45–8).
12. Gladyshev VP, Mordvinova NM, Kovaleva SV, et al. The content of heavy metals in vegetable crops of the Tomsk region. Hygiene and sanitation 2002; (2): 43–7. Russian (Гладышев В.П., Мордвинова Н.М., Ковалева С.В. и др. Содержание тяжелых металлов в овощных культурах Томской области. Гигиена и санитария 2002; (2): 43–7).

# ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

УДК 614.88:911.375+338.24

Оригинальная статья

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЕЧНОГО ФОНДА РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В УСЛОВИЯХ КРУПНОГО ГОРОДА

**К. С. Ключковкин** — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, доктор медицинских наук; **Л. В. Кочорова** — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, доктор медицинских наук; **С. А. Кожин** — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением; **М. В. Окулов** — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением, кандидат медицинских наук.

## THE USE OF HOSPITAL RESUSCITATION AND INTENSIVE CARE BEDS IN PROVISION OF MEDICAL CARE IN A CITY

**K. S. Klyukovkin** — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Professor of Department of Public Health with a Course in Economics and Health Management, DSc; **L. V. Kochorova** — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Professor of Department of Public Health with a Course in Economics and Health Management, DSc; **S. A. Kozhin** — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Postgraduate Student of Department of Public Health with a Course in Economics and Health Management; **M. V. Okulov** — Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Associate Professor of Department of Public Health with a Course in Economics and Health Management, PhD.

Дата поступления — 10.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Ключковкин К. С., Кочорова Л. В., Кожин С. А., Окулов М. В.** Использование коечного фонда реанимации и интенсивной терапии при оказании медицинской помощи в условиях крупного города. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 800–804.

**Цель:** выявление на примере системы здравоохранения крупного города недостатков и резервов использования коечного фонда реанимации и интенсивной терапии. **Материал и методы.** Проанализировано использование коечного фонда реанимации и интенсивной терапии в 75 стационарах Санкт-Петербурга. Данные статистически обработаны, рассчитаны средние величины, экстенсивные и интенсивные показатели с оценкой достоверности их разности, показатели динамического ряда, проведен корреляционный анализ. **Результаты.** Обеспеченность койками в Санкт-Петербурге в 2015–2019 гг. снизилась с 775,7 до 706,9 на 100 тыс. населения, при этом доля коек реанимации и интенсивной терапии стабильна (4,5–6,1%). Это не соответствует росту экстренной госпитализации на 14,5%, количеству операций — на 14,0%, высокотехнологичных операций — на 54,5%). Потребность в анестезиолого-реаниматологической помощи возросла: с 1387 до 1524 случаев на 100 тыс. населения, в то время как среднее число дней занятости таких коек значительно не изменилось (в 2015 г. —  $245 \pm 4,8$ , в 2019 г. —  $241 \pm 5,5$  ( $t < 2$ ). Обеспеченность койками реанимации и интенсивной терапии влияет на снижение летальности ( $p = -0,7$ ,  $p < 0,05$ ). **Заключение.** Койки реанимации и интенсивной терапии в Санкт-Петербурге, несмотря на интенсивное использование, работают эффективно, к тому же выявлены резервы, которые могут быть использованы при чрезвычайных ситуациях и неблагоприятной эпидемиологической обстановки.

**Ключевые слова:** использование коечного фонда реанимации и интенсивной терапии, анестезиология-реаниматология, стационарная медицинская помощь.

**Klyukovkin KS, Kochorova LV, Kozhin SA, Okulov MV.** The use of hospital resuscitation and intensive care beds in provision of medical care in a city. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 800–804.

**Objective:** To identify the shortcomings and reserves of the use of the resuscitation and intensive care bed Fund on the example of the health care system of a city. **Material and Methods.** The use of resuscitation and intensive care beds in 75 hospitals in Saint Petersburg was analyzed. The data were statistically processed, average values, extensive and intensive indicators were calculated with an assessment of the reliability of their difference, indicators of a dynamic series, and a correlation analysis was performed. **Results:** The availability of beds in Saint Petersburg in 2015–2019 decreased from 775.7 to 706.9 per 100 thousand population, while the share of intensive care and intensive care beds is stable (4.5–6.1%). This does not correspond to an increase in emergency hospitalization by 14.5%, the number of operations by 14.0%, and high-tech operations by 54.5%. The need for anaesthetic and resuscitation care has increased: from 1387 to 1524 cases per 100 thousand population, while the average number of days of employment of such beds has not changed significantly (in 2015,  $245 \pm 4.8$ , in 2019,  $241 \pm 5.5$  ( $t < 2$ ). The availability of intensive care



and intensive care beds affects the reduction of hospital mortality ( $p=0.7$ ,  $p<0.05$ ). **Conclusion:** Intensive care and intensive care beds in Saint Petersburg, despite their intensive use, work effectively, while reserves have been identified that can be used in emergency situations and adverse epidemiological conditions.

**Keywords:** use of resuscitation and intensive care beds, anesthesiology-resuscitation, inpatient medical care.

**Введение.** В настоящее время мир столкнулся с новой реальностью — пандемией новой коронавирусной инфекции, диктующей не только особые правила жизни в обществе, но и особые условия оказания медицинской помощи, предполагающие, в том числе, значительную гибкость структур здравоохранения, возможность оперативной перестройки работы, применения врачами универсальных лечебных навыков, включая навыки реанимации и интенсивной терапии [1]. Сложившаяся ситуация показала высокую значимость службы анестезиологии-реаниматологии в процессе оказания медицинской помощи больным новой коронавирусной инфекцией, а также необходимость повышенного внимания к организации использования коечного фонда реанимации и интенсивной терапии [2].

Организаторы здравоохранения считают показатели работы отделений реанимации и интенсивной терапии одними из ключевых оценочных показателей деятельности системы здравоохранения [3–5]. Безусловно, особенности работы отделений реанимации и интенсивной терапии определены структурой общего коечного фонда конкретного стационара, зависят от оказания в нем различных видов специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи. Приказом Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология»» установлено, что количество коек для реанимации и интенсивной терапии в медицинской организации определяется ее руководителем в зависимости от потребностей и составляет не менее 3% общего коечного фонда в стационаре на 200–400 коек, не менее 5% — в стационаре более 400 коек и не менее 6 коек — в стационаре менее чем на 200 коек. По данным отдельных авторов, этот показатель в стационарах широко варьирует и может составлять от 1 до 50% от общего коечного фонда [3]. В условиях работы, сформированных неблагоприятной эпидемиологической обстановкой, оценка возможного потенциала коечного фонда подразделений реанимации и интенсивной терапии и органи-

зации его работы приобретает особую актуальность для дальнейшего планирования деятельности медицинских организаций.

**Целью** настоящего исследования является выявление на примере системы здравоохранения крупного города недостатков и резервов использования коечного фонда реанимации и интенсивной терапии.

**Материал и методы.** Анализ деятельности коечного фонда реанимации и интенсивной терапии стационаров Санкт-Петербурга проведен на основе данных, содержащихся в официальной отчетной форме № 30 «Сведения о деятельности медицинской организации», утвержденной приказом Федеральной службы государственной статистики от 4 сентября 2015 г. № 412, соответствующих медицинских организаций за период с 2015 по 2019 г. Всего были проанализированы сведения о 75 медицинских организациях, оказывавших медицинскую помощь в Санкт-Петербурге в условиях стационара в изученный период. Полученные путем выкопировки из отчетных форм данные за пятилетний период были статистически обработаны, произведен расчет средних величин, экстенсивных и интенсивных показателей. Для оценки статистической значимости различий показателей использовался  $t$ -критерий Стьюдента. Оценка динамики коечного фонда реанимации и интенсивной терапии и его деятельности за пятилетний период произведена путем расчета показателей динамического ряда. Оценка взаимосвязи ряда параметров деятельности стационара проведена с использованием корреляционного анализа.

**Результаты.** Проведенная оценка среднегодового коечного фонда реанимации и интенсивной терапии в Санкт-Петербурге показала относительно стабильные показатели в течение последних пяти лет (табл. 1). Отчетливый рост коечного фонда анестезиологии и реаниматологии наблюдался только в период с 2015 по 2017 г.: показатель наглядности в 2017 г. к уровню 2015 г. составил 112,9%. В последующие годы произошло некоторое снижение: на 4,3% с 2017 по 2019 г., что, однако, не является статистически значимым ( $t<2$ ). Снижение в основном происходило за счет коек интенсивной терапии кардиологического

Таблица 1

**Динамика среднегодового количества коек реанимации и интенсивной терапии в медицинских организациях Санкт-Петербурга, 2015–2019 гг.**

Год	Среднегодовое количество коек			Доля всех коек реанимации и интенсивной терапии в общем коечном фонде стационаров, %
	всего	реанимации и интенсивной терапии	кардиологические и неврологические интенсивной терапии	
2015	1794	1645	149	4,5
2016	1935	1697	238	4,9
2017	2027	1683	344	6,1
2018	1924	1684	240	5,0
2019	1939	1706	233	5,1

**Ответственный автор** — Кочорова Лариса Валерьяновна  
Тел.: +7 (921) 9339590  
E-mail: [pospelovav@mail.ru](mailto:pospelovav@mail.ru)

Таблица 2

## Динамика обеспеченности населения Санкт-Петербурга койками реанимации и интенсивной терапии, на 100 тыс. населения

Год	Койки реанимации и интенсивной терапии	Все койки
2015	34,6	775,7
2016	37,0	753,3
2017	43,9	724,1
2018	35,9	714,0
2019	36,0	706,9

Таблица 3

## Динамика хирургической работы стационаров Санкт-Петербурга, 2015–2019 гг.

Год	Всего проведено хирургических операций		В том числе с использованием высоких медицинских технологий		
	абсолютное значение	показатель наглядности, %	абсолютное значение	доля среди всех хирургических операций, %	показатель наглядности, %
2015	493223	—	81272	16,5	—
2016	530037	107,5	100837	19,0	124,1
2017	527838	107,0	106087	20,1	130,5
2018	544848	110,4	118221	21,7	145,5
2019	562455	114,0	125552	22,3	154,5

и неврологического профилей, численность которых уменьшилась в изучаемый период на 32,3%.

Доля коек реанимации и интенсивной терапии в общем коечном фонде стационаров Санкт-Петербурга также оставалась в период 2015–2019 гг. относительно стабильной и составляла от 4,5 до 6,1%. Не отмечено и существенных колебаний показателя обеспеченности населения койками указанного профиля (табл. 2), который составил от 34,5 на 100 тыс. населения в 2015 г. до 36,0 на 100 тыс. населения в 2019 г. ( $t < 2$ ). Максимальный рост показателя наблюдался в 2017 г. — 43,9 на 100 тыс. населения, но указанная тенденция в последующие годы не сохранилась.

Устойчивое количество коек реанимации и интенсивной терапии сохранялось на фоне падения обеспеченности населения стационарными койками всех профилей в целом, которая составила в 2015 г. 775,7 на 100 тыс. населения, тогда как в 2019 г. — только 706,9 на 100 тыс. населения ( $t = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ).

На фоне отсутствия роста обеспеченности населения койками для предоставления медицинской помощи по профилю «реанимация и интенсивная терапия» в изучаемый период наблюдалась возросшая потребность в их использовании. Отмечен рост численности пациентов, поступивших в стационары Санкт-Петербурга по экстренным показаниям с 2015 по 2019 г. на 14,5%, с 605724 пациентов в 2015 г. до 693666 пациентов — в 2019 г. Такие пациенты составляли большую долю среди всех больных, получающих специализированную медицинскую помощь во все годы изученного периода (от 56,1 до 60,6%,  $t < 2$ ).

Наряду с ростом численности экстренных пациентов, в стационарах существенно возросло и число проведенных хирургических вмешательств, что также требовало активного использования коек рассматриваемого профиля (табл. 3).

В период с 2015 по 2019 г. общее количество хирургических операций увеличилось на 14,0%, при-

чем значительно увеличилось количество оперативных вмешательств, проводимых с использованием высоких медицинских технологий — рост на 54,5%. В 2019 г. их доля среди всех хирургических вмешательств составляла 22,3%.

С учетом непрерывно возрастающего в последние годы потока пациентов, нуждающихся в оказании экстренной медицинской помощи, а также увеличения объемов хирургической активности в условиях, не сопровождающихся увеличением коечного фонда реанимации и интенсивной терапии, помощь на этих койках ежегодно оказывалась все большему числу пациентов. Если в 2015 г. на койках реанимации и интенсивной терапии было пролечено 72030 пациентов, то в 2019 г. — уже 82032 пациента, что выше показателя 2015 г. на 13,8%. Прирост обеспечен за счет всех возрастных групп пациентов: показатель роста пролеченного детского населения составил 25,8%, а увеличение численности взрослого населения, получившего профильную медицинскую помощь, — на 38,9%. Увеличение численности пролеченных на койках анестезиологии и реанимации пациентов не связано с ростом числа населения Санкт-Петербурга, а обусловлено планомерно возрастающей потребностью в медицинской помощи соответствующего профиля. Показатель получения населением Санкт-Петербурга специализированной анестезиолого-реаниматологической медицинской помощи в изучаемый период существенно возрос: с 1387 случаев на 100 тыс. населения в 2015 г. до 1524 случаев на 100 тыс. населения в 2019 г. ( $t = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что в период с 2015 по 2019 г. в целом наблюдается интенсификация использования коечного фонда стационаров, среднее количество койко-дней, проводимых пациентами в стационарах, сократилось на 21,7%: с  $12,4 \pm 2,2$  в 2015 г. до  $9,7 \pm 1,7$  в 2019 г. ( $t = 4,0$ ,  $p < 0,05$ ). Однако на этом фоне средняя длительность пребывания больных на койках реанимации и интенсивной терапии суще-

ственно не изменилась и составила в 2015 г.  $6,1 \pm 0,7$  дня, в 2019 г.  $5,7 \pm 0,7$  дня ( $t < 2$ ). Наиболее продолжительны в среднем используются реанимационные койки для новорожденных (средняя длительность пребывания  $10,0 \pm 1,1$  дня), что обусловлено все большим совершенствованием подходов к выхаживанию недоношенных маловесных новорожденных детей, требующих особых условий пребывания. Значительная продолжительность лечения пациентов также отмечается на койках интенсивной терапии общего профиля для взрослых (средняя длительность пребывания —  $5,3 \pm 0,7$  дня). Значительно меньшая продолжительность пребывания пациентов отмечена на койках интенсивной терапии, выделенных в рамках профильных отделений кардиологии и неврологии ( $2,7 \pm 0,5$  и  $3,4 \pm 0,7$  дня соответственно), что обусловлено высокой степенью преемственности оказания медицинской помощи пациентам с кардиологической и неврологической патологиями в рамках соответствующих отделений.

С учетом достаточно непродолжительного пребывания пациентов, нуждающихся в реанимации и интенсивной терапии на койках, среднее число дней занятости коек реанимации и интенсивной терапии оказалось ниже значений показателей, характеризующих в целом работу стационаров. В 2019 г. койка реанимации и интенсивной терапии использовалась в среднем  $241 \pm 5,5$  дня в год, а в целом койки стационаров —  $334 \pm 6,7$  дня ( $t = 4,7$ ,  $p < 0,05$ ). Наряду с этим в период с 2015 по 2019 г. среднее число занятости коек стационаров Санкт-Петербурга в целом возросло с  $326 \pm 6,4$  дня в году до  $334 \pm 6,7$  дня ( $t = 4,7$ ,  $p < 0,05$ ), а по койкам реанимации и интенсивной терапии такой тенденции не отмечалось ( $245 \pm 5,0$  в 2015 г. и  $241 \pm 5,5$  в 2019 г. соответственно,  $t < 2$ ). Таким образом, на основные показатели работы койки реанимации и интенсивной терапии в стационарах Санкт-Петербурга в целом показатели работы коек в стационарах влияния не оказывали.

Наибольшая занятость коек наблюдалась при их использовании для оказания медицинской помощи профильным пациентам кардиологических и неврологических отделений. Среднее число дней занятости коек в этих случаях составило  $271 \pm 6,6$  и  $323 \pm 7,1$  дня в году соответственно. Вместе с тем, независимо от наибольшего значения средней продолжительности пребывания на койке, недостаточно активно используются реанимационные койки для новорожденных ( $238 \pm 4,4$  дня в году) и койки интенсивной терапии новорожденных ( $188 \pm 6,2$  дня в году). Простой имеющихся коек интенсивной терапии характерны также и для выделенных мест для взрослого населения. Среднее число занятости коек в этих случаях составляет только  $169 \pm 5,5$  дня.

Интенсивное использование коек реанимации и интенсивной терапии позволяет обеспечить должных уход за пациентами, находящимися в тяжелых и терминальных состояниях, а также предотвратить больничную летальность. Показатели летальности в стационарах Санкт-Петербурга, несмотря на увеличение потока пациентов, нуждающихся в экстренной медицинской помощи и увеличение числа проведенных хирургических вмешательств, существенно снизились: с  $2,54\%$  в 2015 г. до  $2,33\%$  в 2019 г., темп снижения составил  $8,3\%$ , при этом показатели реанимационной летальности в указанный период увеличились только на  $1,7\%$ : с  $22,9\%$  в 2015 г. до  $23,3\%$  в 2019 г., что не является статистически значимым различием ( $t < 2$ ).

**Обсуждение.** Проведенный анализ использования коечного фонда отделений реанимации и интенсивной терапии в Санкт-Петербурге показал, что на фоне снижения обеспеченности населения койками для оказания специализированной медицинской помощи, обеспеченность койками для проведения мероприятий по реанимации и интенсивной терапии остается в последние годы стабильной.

Тем не менее в крупных городах ежегодно возрастает потребность населения в реанимационной помощи, поскольку сложившиеся тенденции системы организации медицинской помощи не позволяют сократить поток пациентов, поступающих в стационары по экстренным показаниям, в том числе при их самостоятельном обращении в медицинские организации. Кроме того, возрастающие объемы предоставления высокотехнологичной медицинской помощи требуют все большего участия при ее оказании специалистов в области реаниматологии и анестезиологии и, соответственно, выделенных специализированных коек.

Оценка в динамике количества коек реанимации и интенсивной терапии в медицинских организациях Санкт-Петербурга позволяет указать на их несоответствие приросту количества пациентов, требующих участия в оказании медицинской помощи врачей анестезиологов-реаниматологов. Установлена умеренная обратная корреляционная связь между объемами проведенных пациентам в динамике за пять лет хирургических вмешательств и показателями обеспеченности коечного фонда отделений реанимации и интенсивной терапии ( $\rho = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ).

Имеющиеся койки реанимации и интенсивной терапии в медицинских организациях Санкт-Петербурга работают в достаточно напряженном режиме. Ежегодно количество пролеченных на них пациентов возрастает, при этом на фоне снижения показателей среднего койко-дня, проводимого пациентами стационаров на койках всех профилей, тяжесть состояния пациентов, требующих проведения реанимационных мероприятий, в том числе в связи с необходимостью жизнеобеспечения важнейших органов и систем, не позволяет существенно интенсифицировать их лечение, ввиду чего в целом средняя длительность пребывания больных на койках реанимации и интенсивной терапии в годы изучаемого периода оставалась постоянной.

Несмотря на основания для выводов о достаточно интенсивной работе службы анестезиологии и реаниматологии, выполненное нами исследование показало, что имеющийся коечный фонд соответствующего профиля не используется в полной мере. Показатели его использования существенно отстают от показателей, характеризующих в целом оказание специализированной медицинской помощи в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга. В течение последних пяти лет на фоне практически неизменного коечного фонда подразделений реанимации и интенсивной терапии и увеличивающейся потребности населения в койках, тенденций к увеличению занятости имеющихся коек не установлено: в 2015 г. среднее число дней занятости койки в году составляло  $245 \pm 4,8$  дня, а в 2019 г. —  $241 \pm 5,5$  дня, что не является статистически значимым различием ( $t < 2$ ).

Показатели средней занятости в году коек реанимации и интенсивной терапии свидетельствуют о достаточно емком резерве в использовании коечного фонда этого профиля, поскольку достаточно значительное количество дней в году такие койки, на которых проходит лечение как взрослое, так и детское

население, остаются свободными. Наличие резерва коек реанимации и интенсивной терапии следует считать благоприятным фактором, позволяющим использовать их для оказания медицинской помощи в период чрезвычайных ситуаций, а также при развитии неблагоприятной эпидемиологической обстановки при проведении соответствующего перепрофилирования стационаров.

Между тем широкий диапазон варьирования значения показателя по числу дней занятости реанимационной койки в году, сформированный особенностями оказания экстренной и неотложной медицинской помощи в стационарах различных профилей (стационары экстренной медицинской помощи, осуществляющие госпитализации пациентов в режиме 24/7, федеральные стационары, оказывающие преимущественно плановую медицинскую помощь и пр.), не позволяет считать его достаточно информативным и однозначно рассматривать как характеристику, свидетельствующую о простое коек реанимации и интенсивной терапии в крупном городе. Анализ показателя должен производиться отдельно для каждого медицинского учреждения, с учетом особенностей организации его работы.

Важнейшими показателями, характеризующими эффективность использования коечного фонда реанимации и интенсивной терапии, следует считать показатели внутрибольничной летальности, и в частности показатели летальности на реанимационных койках, напрямую зависящие от обеспеченности населения койками реанимации и интенсивной терапии и увеличения числа реанимационных госпитализаций [2].

Проведенный методом ранговой корреляции анализ не позволил установить взаимосвязи между обеспеченностью койками реанимации и интенсивной терапии и уровнем реанимационной летальности ( $\rho = -0,5$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о стабильной эффективности работы койки реанимации и интенсивной терапии. В то же время, несмотря на незначительное увеличение коечного фонда реанимации и интенсивной терапии в Санкт-Петербурге в период с 2015 по 2019 г., проведение лечебных мероприятий на выделенных койках позволило достичь в целом снижения показателя больничной летальности в стационарах Санкт-Петербурга: увеличение коэффициента обеспеченности коечного фонда стационаров койками реанимации и интенсивной терапии с высокой степенью статистической значимости влияет в целом на снижение больничной летальности ( $\rho = -0,7$ ,  $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что нагрузка на койки реанимации и интенсивной терапии ежегодно в стационарах такого крупного города, как Санкт-Петербург, увеличивается как по числу пациентов, нуждающихся в оказании экстренной медицинской и хирургической помощи, так и по все большему преобладанию больных, проходящих в стационарах комплексное лечение с использованием высокотехнологичных методов оказания медицинской помощи.

Вместе с тем, несмотря на достаточно высокую интенсивность использования реанимационных коек, это не оказывает влияния на эффективность их работы, выражающуюся в стабильных показателях реанимационной летальности и снижении в последние годы показателей больничной летальности. В условиях интенсивной и эффективной работы простой коек реанимации и интенсивной терапии, о котором свидетельствуют невысокие показатели по среднему количеству использования коек в году, не должен рассматриваться как показатель, негативно характеризующий работу отделений реанимации и интенсивной терапии, поскольку его значение существенно зависит от типа медицинской организации и спектра патологий пациентов, лечение которых в них проводится, а также свидетельствует о некотором резерве соответствующего коечного фонда, который может быть задействован при чрезвычайных ситуациях и развитии неблагоприятной эпидемиологической обстановки.

**Конфликт интересов** не заявляется.

### References (Литература)

1. Dubel E, Chernjakova E. How to organize an Observatory in a hospital. Step-by-step algorithm and documents to work with. *Health care* 2020; (8): 64–80. Russian (Дубель Е., Чернякова Е. Как организовать обсерватор в стационаре. Пошаговый алгоритм и документы для работы. *Здравоохранение* 2020; (8): 64–80).
2. Kozhin SA. The development potential of the anesthesiological and intensive care service of St. Petersburg at the present stage. *Nikiforov Readings — 2019: Advanced Medical Technologies: Collection of Materials of the Scientific and Practical Conference of Young Scientists and Specialists, All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine. A. M. Nikiforov EMERCOM of Russia, September 12, 2019. St. Petersburg: Polytechnic service, 2019; pp. 63–65. Russian (Кожин С. А. Потенциал развития анестезиолого-реаниматологической службы Санкт-Петербурга на современном этапе. Никифоровские чтения — 2019: передовые медицинские технологии: сб. материалов науч.-практ. конференции молодых ученых и специалистов, Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова МЧС России, 12 сентября 2019 г. СПб.: Политехника-сервис, 2019; 63–65).*
3. Karasev NA, Kurilin BL, Kisluhina EV, et al. Current trends in the development of resuscitation beds in multi-specialty hospitals in Moscow and its impact on the results of medical activities. *EMC* 2012; (1): 27–31. Russian (Карасев Н. А., Курилин Б. Л., Кислухина Е. В. и др. Современные тенденции развития реанимационного коечного фонда в многопрофильных стационарах г. Москвы и его влияние на результаты лечебной деятельности. *НМП* 2012; (1): 27–31).
4. Levit AL. Organization of work of the resuscitation and anesthesiological service of the Sverdlovsk region in the XXI century. *Problems solved and unsolved. ICJ* 2005; (1): 3–7. Russian (Левит А. Л. Организация работы реанимационно-анестезиологической службы Свердловской области в XXI веке. Проблемы решенные и нерешенные. *Интенсивная терапия* 2005; (1): 3–7).
5. Gorbachev VI. Some issues of regulatory regulation of the organization of resuscitation care in medical organizations. *Manager of Health Care* 2014; (4): 32–7. Russian (Горбачев В. И. Некоторые вопросы нормативного регулирования организации реанимационной помощи в медицинских организациях. *Менеджер здравоохранения* 2014; (4): 32–7).



## АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С КОЛОПРОКТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НА РЕГИОНАЛЬНОМ УРОВНЕ

**А. Л. Лисичкин** — ООО «МЦ «Евромедсервис» г. Пермь, директор Центра колопроктологии, кандидат медицинских наук; **В. А. Самарцев** — ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, заведующий кафедрой общей хирургии № 1, профессор, доктор медицинских наук; ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница № 4», заместитель главного врача по хирургической помощи.

### ANALYSIS OF THE PROVISION OF SPECIALIZED MEDICAL CARE TO PATIENTS WITH COLOPROCTOLOGICAL DISEASES AT THE REGIONAL LEVEL

**A. L. Lisichkin** — Perm Euromedservice, Director of Center of Coloproctology, PhD; **V. A. Samartsev** — Perm State Medical University n. a. Academician E. A. Wagner, Head of Department of General Surgery No. 1, Professor, DSc; City Clinical Hospital No. 4, Deputy Chief Physician for Surgical Care.

Дата поступления — 25.05.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Лисичкин А. Л., Самарцев В. А.** Анализ оказания медицинской помощи больным с колопроктологическими заболеваниями на региональном уровне. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 805–809.

**Цель.** Анализ региональной первичной заболеваемости и потребности в медицинской помощи по профилю «колопроктология». **Материал и методы.** Отслежена и проанализирована динамика показателей региональной первичной колопроктологической заболеваемости в Пермском крае за 15-летний период с 2004 по 2018 г. **Результаты.** Болезни, относящиеся к профилю «колопроктология», в 2018 г. впервые зафиксированы в регионе в 47171 случае, однако было проведено только 30900 амбулаторных колопроктологических приемов, при которых выполнено 10324 ригидных ректоскопии и 4582 фиброколоноскопии. Таким образом, рутинное исследование колопроктолога — ректоскопия — не была проведена 78% пациентов, обратившимся впервые с колопроктологическими проблемами. Среднее значение показателя региональной первичной колопроктологической заболеваемости составило  $21,57 \pm 0,54$  на тысячу человек. Общее уменьшение уровня заболеваемости составило 21,0%. Наряду с анализом заболеваемости по всей совокупности болезней, относящихся к колопроктологии, отдельно выделены группы с онкологическими проблемами толстой кишки и с доброкачественными новообразованиями последней. Доля онкологических заболеваний в общей колопроктологической заболеваемости оказалась значительной — 9,3–21,0%. Рост заболеваемости в этой группе за весь исследуемый период составил 89,0%. Доля доброкачественных новообразований в общей колопроктологической заболеваемости колебалась незначительно (от 4,4 до 6,1%). Уровень заболеваемости в группе с доброкачественными заболеваниями толстой кишки практически не изменился. **Заключение.** Объем специализированной медицинской помощи, оказываемый региональной колопроктологической службой пациентам с заболеваниями толстой кишки, не соответствует потребностям в ней. Для повышения качества и доступности медицинской помощи необходимо достоверное прогнозирование потребности в ней и оптимизации самой структуры профильной службы.

**Ключевые слова:** колопроктология, структура заболеваемости, планирование объемов медицинской помощи.

**Lisichkin AL, Samartsev VA.** Analysis of the provision of specialized medical care to patients with coloproctological diseases at the regional level. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 805–809.

**Objective:** analysis of the regional incidence of diseases and needs of medical care on the profile of coloproctology. **Material and Methods.** A study of the dynamics of regional coloproctological morbidity was monitored over a 15-year period from 2004 to 2018. **Results.** Diseases related to the coloproctology profile were recorded in 47171 cases in 2018, however, only 30900 outpatient coloproctological procedures were performed in the region, in which 10324 rigid rectoscopies were performed, and 4582 fibrocolonoscopy. The average value of the regional primary coloproctological incidence rate was  $21.57 \pm 0.54$  per thousand people. The total decrease in the incidence rate for the entire study period was 21.0%. The share of cancer in the total coloproctological morbidity is 9.3–21.0%. The total increase in the incidence of colon cancer over the entire study period was 89.0%. The proportion of benign neoplasms in the total coloproctological morbidity slightly varied from 4.4% to 6.1%. The incidence rate of benign diseases of the colon practically did not change + 5.45%. **Conclusion.** The volume of specialized medical care provided by the regional coloproctological service to patients with diseases of the colon does not correspond to the needs for it. To improve the quality and availability of medical care, it is necessary to reliably predict the need for it and optimize the structure of the specialized service itself.

**Keywords:** coloproctology, structure of primary incidence, planning of amounts of medical care.

**Введение.** Анализ общественного здоровья и, как следствие, мероприятия, направленные на повышение его уровня, необходимо основывать на точном определении состояния, структуры и динамики заболеваемости населения. Одна из основополагающих задач государства по повышению уровня здоровья населения состоит в поддержании для своих граждан адекватной степени доступности медицинской помощи [1, 2]. Уровень эффективности работы механизма общественного здравоохранения во многом определяется точным прогнозированием объемов потребности населения в различных видах медицинского обслужи-

вания. Оценку потребности необходимого объема медицинской помощи определенного профиля и эффективности его реализации наиболее оптимально основывать на причинах обращений за медицинской помощью, а не по врачебным специальностям. Крайне весомое значение имеет и динамика изменения потребности в зависимости от возраста, что существенно влияет на прогнозирование на определенной территории, население которой обладает конкретными демографическими особенностями [3–5].

Современные подходы и методики планирования не дают возможность предсказать с приемлемой точностью адекватный заболеваемости объем медицинского обслуживания населения. В то же время дивергенция между запланированными и востребованными в реальности объемами медицинской по-

мощи не только понижает степень ее доступности, но и отражается на качестве последней. Применяемый в наши дни и рекомендуемый нормативными документами механизм планирования абстрагируется от динамически изменяемых факторов (состав населения с точки зрения возрастно-половых характеристик, тренда заболеваемости, степень актуальности тех или иных предикторов). [5, 6]. К тому же расчеты потребности основываются на обращениях, где решение о его необходимости было принято самим пациентом. Однако ряд заболеваний с большой социальной значимостью и высоким уровнем потенциальных негативных последствий бессимптомны до почти необратимого периода.

Таким образом, наиболее оптимальный вариант прогнозирования потребности — такой подход, когда планируемый региональный объем определенной медицинской помощи основывается на динамических медицинских и социально-демографических характеристиках территории и в качестве базового инструмента используется анализ потребности по причинам обращения.

Заболевания, относящиеся к колопроктологическому профилю, являются одной из значимых проблем современного здравоохранения. И в России, и в подавляющем большинстве зарубежных стран отмечается стойкая тенденция к увеличению числа пациентов с заболеваниями толстой кишки. Данные патологии стабильно занимают 3–4-ю позиции в статистике первичной и общей заболеваемости населения Российской Федерации. Рак толстой кишки стал одной из самых распространенных злокачественных опухолей (2-е место после рака молочной железы для женщин и рака легких для мужчин) [7, 8].

Оптимизация организационной структуры как лечебно-диагностической помощи, так и самой профильной службы немыслима без ясного представления о распределении и динамике заболеваемости наиболее значимых нозологий. Прогнозирование уровня заболеваемости и потребности в специализированной медицинской помощи в комплексе с анализом детерминант на основе демографических, социальных, экономических показателей региона позволяет сделать специализированную колопроктологическую помощь населению эффективнее и доступнее.

**Цель:** анализ региональной первичной заболеваемости и потребности в медицинской помощи по профилю «колопроктология».

**Материалы и методы.** Произведено исследование степени распространения среди взрослого населения Пермского края патологий, перечисленных в разных классах Международной классификации болезней 10-го пересмотра — МКБ-10, но относящихся к профилю «колопроктология». Показатели первичной заболеваемости взяты из опубликованных региональным Росстатом официальных статистических отчетов и отчета главного специалиста края. Изменения показателей отслеживались за 15-летний период (2004–2018 гг.), также использованы данные территориального фонда обязательного медицинского страхования в отношении количества зарегистрированных обращений и данные территориального управления Росстата в отношении численности населения. Динамика частоты обращений моделировалась математической функцией, имеющей наибольшую величину коэффициента аппроксимации.

Статистический анализ выполнен в НЦ БИОСТАТИСТИКА. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.4, Statistica 12 и IBM-SPSS-24. Предварительная обработка материала включала в себя проверку критериев «нормальности» распределения, для чего были рассчитаны показатели асимметрии и эксцесса для каждой группы. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05 или 0,01. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза результатов. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических ( $M$ ) и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего ( $m$ ), среднеквадратического отклонения среднего значения, коэффициента вариации.

**Результаты.** Пермский край — регион с населением 2,6 млн человек. Заболеваемость населения в регионе в настоящее время составляет 1783,1 на 1000 населения, заболеваемость ЗНО колеблется около уровня 370–380 на 1000 населения. Болезни, относящиеся к профилю колопроктология (табл. 1), в 2018 г. зафиксированы в 47171 случае, однако в крае было

Таблица

Заболеваемость патологиями, относящимися к профилю колопроктология, на 1000 населения (2004–2018 гг.)

Нозология, шифр МКБ-10	Заболеваемость ( $M \pm m$ )	Динамика, %
Геморрой I84.0-I84.9	6,878±0,080	-37
Анальная трещина K60.0–60.2	1,248±0,016	-33
Свищ ПК K60.3-K60.5	0,249±0,002	-25
Абсцесс K61.0-K61.6	0,025±0,002	-16
Полип анального канала K62.0	0,060±0,001	-24
Полип прямой кишки K62.1	0,314±0,002	32
Выпадение заднего прохода K62.2	0,0096±0,0002	-45
Выпадение прямой кишки K62.3	0,0612±0,005	-37
Стеноз заднего прохода K62.4	0,0189±0,002	-42
Язва заднего прохода и прямой кишки K62.6	0,0016±0,0001	-47
Лучевой проктит K62.7	0,0370±0,0007	-15
Недостаточность сфинктера K62.8	0,2961±0,0027	-40

Окончание табл.

Нозология, шифр МКБ-10	Заболеваемость ( $M \pm m$ )	Динамика, %
Эпителиальный копчиковый ход L05.9	0,2183±0,0017	-21
Пресакральная киста L05.0	0,2918±0,0035	-31
Ректоцеле N81.6	0,2984 ±0,0018	0
Ректовагинальный свищ N82.3	0,0124±0,0002	-44
Перианальные кондиломы A63	0,2701±0,0032	48
Болезнь Крона K50-50.9	0,1037±0,0016	39
Язвенный колит K51.0-51.9	0,6287±0,0062	-35
Ангиодисплазия ободочной кишки K55.2	0,00027±0,00002	7
Дивертикулярная болезнь K57.2-K57.9	0,6425 ±0,0021	-10
Синдром раздраженной толстой кишки K58.0-K58.9	4,425±0,035	-32
Функциональные нарушения K59.0-59.2	2,290±0,016	-27
Мегаколон K59.3	0,0618±0,0004	-12
Болезнь Гиршпрунга Q43.1	0,0336±0,0003	-11
Эндометриоз кишечника N80.5	0,00040±0,00005	0
Псевдомембранозный колит K62.8	1,245±0,014	-42
Злокачественное новообразование ободочной кишки C18.0-C18.9	1,571±0,037	37
Злокачественное новообразование анального канала C21	0,0754±0,0016	89
Злокачественное новообразование прямой кишки C20	1,1231±0,0168	58
Карцинома <i>in situ</i> D01.0-D01.3	0,0355±0,0014	414
Доброкачественные новообразование ободочной кишки D12.0-D12.7	0,5560±0,0556	33
Доброкачественные новообразование прямой кишки D12.8	0,2737±0,0019	-8
Семейный аденоматоз прямой кишки D12.6	0,0920±0,0014	1
Недержание кала K62.8	0,0792±0,0005	3
Долихоколон R93.3	0,0005±0,0001	0
Дисбиоз R19.5	0,0356±0,0015	-85
Инородное тело T18.5	0,0058±0,0002	-70

проведено только 30900 амбулаторных колопроктологических приемов (11,7 приема на 1000 населения), при которых выполнено 10324 ригидных ректоскопии (3,9 на 1000 населения в год), и 4582 фиброколоноскопии. В специализированном колопроктологическом отделении за тот же год пролечено 1115 больных.

Среднее значение показателя региональной первичной колопроктологической заболеваемости в течение рассматриваемого 15-летнего периода составило  $21,57 \pm 0,54$  на тысячу человек. Среднеквадратическое отклонение среднего значения — 2,03, а коэффициент вариации — 9,0%. Показатели для данных параметров позволяют сделать вывод, что первичная заболеваемость является величиной довольно стабильной.

Общее уменьшение уровня заболеваемости за весь исследуемый период составило 21,0%, что дает нам среднюю убыль за год в размере -1,47%. В то же время необходимо отметить высокий уровень вариации средней величины прироста: в абсолютных показателях она составила 6,48, а в относительных — 324,6%. По этой причине объективно оценить динамику процесса за рассматриваемый период достаточно сложно.

Чтобы снизить влияние фактора случайности на основную тенденцию, было применено сглаживание базовых показателей по методу скользящей

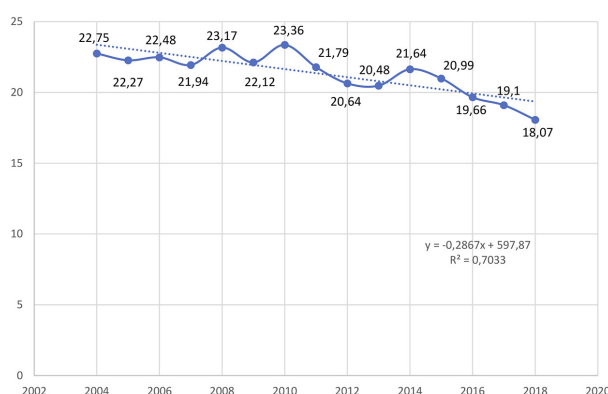


Рис. 1. Динамика показателя региональной заболеваемости по нозологиям, относящимся к профилю колопроктологии за период 2004–2018 гг. (на 1000 населения в возрасте старше 18 лет), показатели заболеваемости сглажены методом скользящей средней

средней. Полученный динамический ряд достаточно точно (с коэффициентом аппроксимации = 0,70) иллюстрируется линейной функцией (рис. 1). Поначалу она имеет возрастающий характер, но с 2012 г. наблюдается существенное отклонение от изначальной линии в сторону снижения значений забо-

леваемости, и это может говорить о наметившемся переломе тренда на возрастание.

Сравнение изменений значений первичной заболеваемости по выбранным шифрам нозологий из МКБ-10 и по всем классам дало следующие результаты: средний ежегодный прирост общего значения опередил прирост по выбранным заболеваниям на 83%.

Касательно уровня относительной вариации первичной заболеваемости по всем классам заболеваний она составила 26,3 против 324,6% по выбранным шифрам, то есть ниже практически в 13 раз.

Доля онкологических заболеваний в общей колоректальной заболеваемости не была стабильной в течение всего срока исследования — 9,3–21,0% (рис. 2). При этом ее наибольший показатель зафиксирован в 2018 г., наименьший — в 2004 г.

Среднее значение показателя заболеваемости колоректальным раком в течение исследуемого периода составило  $3,02 \pm 0,19$  на 1000 человек. Среднеквадратическое отклонение среднего значения  $-0,70$ , коэффициент вариации — 23,0%. Общее увеличение уровня онкологической заболеваемости толстой кишки за весь исследуемый период составило 89,0%, что дает нам средний прирост за год в размере 6,4%. Уровень вариации средней величины прироста: в абсолютных показателях она составила 1,94, а в относительных — 30,3%. Для объективной оценки динамики процесса также было применено сглаживание базовых показателей по методу скользящей средней. Полученный динамический ряд достаточно точно (с коэффициентом аппроксимации = 0,94) иллюстрируется линейной функцией и описывается формулой  $y = 0,1582x - 315,07$ . Прямая на всем протяжении имеет стабильный восходящий тренд.

Отдельно представляет интерес изучение заболеваемости доброкачественными новообразованиями толстой кишки. В настоящее время доказано, что предиктором колоректального рака, особенно прямой кишки и левой половины ободочной, являются полипы, своевременное выявление и удаление которых в настоящее время считается единственной действенной мерой профилактики злокачественных новообразований толстой кишки.

Доля доброкачественных новообразований в колоректальной заболеваемости незначительно колебалась от 4,4 до 6,1%, среднее значение  $5,05 \pm 0,14$ , стандартное отклонение составляло 0,5, коэффициент вариации 11%. Уровень заболеваемости доброкачественными заболеваниями толстой кишки за весь исследуемый период практически не изменился, прибавив 5,45% (рис. 3).

**Обсуждение.** Как было показано в ранее опубликованных [7] работах и по данным ряда авторов [8–12], при скрининговых колоноскопиях полипы толстой кишки выявляются в 7–60% случаев, а рак в 0,9–6,3%. Экстраполируя эти данные, а также данные по заболеваемости колоректальным раком в США, где их количество последнее десятилетие продолжает снижаться, можно предположить, что реальная заболеваемость доброкачественными новообразованиями толстой кишки не в 2 раза ниже онкологической, а в 2–5 раза выше ее.

**Заключение.** Выполненный анализ статистических данных о динамике заболеваемости показывает отсутствие связи между объемами специализированной колоректальной медицинской помощи и реальной потребностью населения в ней. С одной стороны, пациенты с колоректальными про-

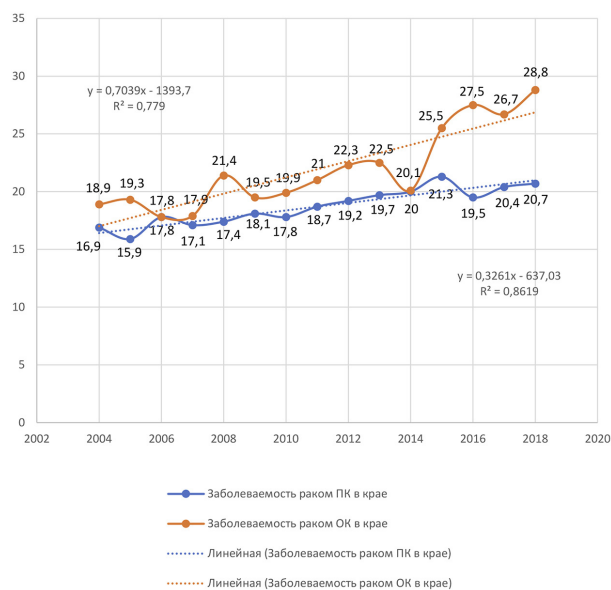


Рис. 2. Динамика показателя первичной региональной заболеваемости раком прямой и ободочной кишок за период 2004–2018 гг. (на 100000 населения в возрасте старше 18 лет), показатели заболеваемости сглажены методом скользящей средней: ПК — прямая кишка; ОК — ободочная кишка

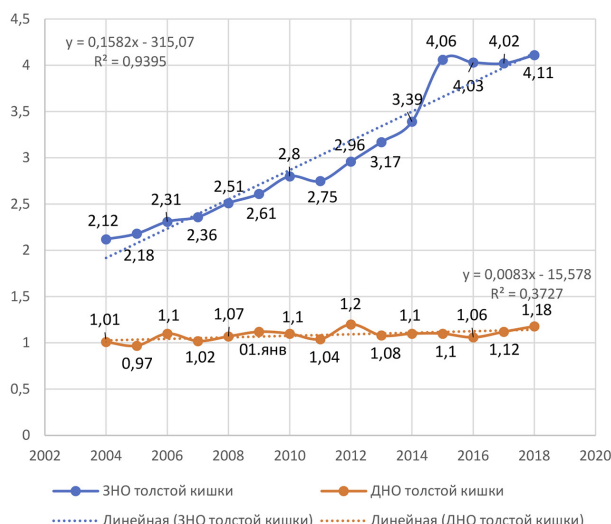


Рис. 3. Динамика показателей первичной региональной заболеваемости злокачественными и доброкачественными заболеваниями толстой кишки за 2004–2018 гг. (на 1000 населения в возрасте старше 18 лет), показатели заболеваемости сглажены методом скользящей средней: ЗНО — злокачественное новообразование; ДНО — доброкачественное новообразование

блемами в 32% случаев лечатся у врачей других специальностей. Структура колоректальной службы такова, что даже ригидная ректоскопия не является рутинной процедурой каждого первичного колоректального приема, не говоря уже о фиброколоноскопии. С другой стороны, получение специализированной колоректальной помощи только в случаях самостоятельного принятия решения пациентом о необходимости обращения недостаточно, чтобы переломить тренд роста онкологической заболеваемости.

Достоверность данных о первичной колоректальной заболеваемости, представленных в офи-



циальной статистической отчетности, вызывает сомнения. Вероятная первичная заболеваемость выше на 20% (нейтральный тренд) — 83% (по заболеваемости по всем классам). Это можно рассматривать как один из факторов, обусловленных недостаточной доступностью и эффективностью региональной системы оказания колопроктологической помощи. Распределение и динамика заболеваемости наиболее значимых нозологий позволяет судить об эффективности планирования потребности в специализированной медицинской помощи.

Пути совершенствования достоверного прогнозирования объема потребности жителей региона в специализированной колопроктологической помощи требуют дальнейшего изучения.

**Конфликт интересов** не заявляется.

### References (Литература)

1. Khabriev RU, Lindenbraten AL, Komarov YuM. Strategies for protecting public health as the basis of state social policy. Problems of social hygiene, public health and history of medicine 2014; (3): 3–5. Russian (Хабриев Р.У., Линденбратен А.Л., Комаров Ю.М. Стратегии охраны здоровья населения как основа социальной политики государства. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины 2014; (3): 3–5).
2. Egiazaryan KA, Cherkasov SN, Attaeva LZ. Monitoring the effectiveness of measures taken within the framework of state policy in the field of injury prevention in Russia. Health care standardization problems 2016; (9-10): 19–25. Russian (Егизарян К.А., Черкасов С.Н., Атаева Л.Ж. Мониторинг эффективности мероприятий, проводимых в рамках государственной политики в сфере профилактики травматизма в России. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2016; (9-10): 19–25).
3. Cherkasov SN, Kurnosikov MS, Sopova IL. Possibilities of modeling the volume of medical care according to demographic analysis. V sbornike: Nauka i praktika: partnerstvo v realizatsii strategii natsional'nogo zdravookhraneniya v regione. Interregional conference dedicated to the 25th anniversary of the Department of public health and public health of the Institute of professional education GBOU VPO Samara State Medical University. Russian Federation. Samara, 2015; pp. 309–12. Russian (Черкасов С.Н., Курносиков М.С., Сопова И.Л. Возможности моделирования объемов медицинской помощи по данным демографического анализа. В сб.: Наука и практика: партнерство в реализации стратегии национального здравоохранения в регионе. Межрегиональная конференция, посвященная 25-летию кафедры общественного здоровья и здравоохранения института профессионального образования ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России. Самара, 2015; с. 309–12).
4. Cherkasov SN, Kudryashova LV, Egiazaryan KA. Needs analysis as the basis for planning the volume of high-tech types of medical care for patients with diseases of the musculoskeletal system in Moscow. Bulletin of Semashko national research institute of public health 2015; (4-5): 199–204. Russian (Черкасов С.Н., Кудряшова Л.В., Егизарян К.А. Анализ потребности как основа планирования объемов высокотехнологичных видов медицинской помощи пациентам с заболеваниями костно-мышечной системы в городе Москве. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья им. Н.А. Семашко 2015; (4-5): 199–204).
5. Egiazaryan KA, Lalabekova MV, Cherkasov SN, Attaeva LZ. Territorial features of planning the necessary volume of medical care in the field of traumatology and orthopedics. Health care standardization problems 2016; (11-12): 23–9. Russian (Егизарян К.А., Лалабекова М.В., Черкасов С.Н., Атаева Л.Ж. Территориальные особенности планирования необходимого объема медицинской помощи по профилю травматология и ортопедия. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2016; (11-12): 23–9).
6. Cherkasov SN, Egiazaryan KA, Kurnosikov MS, et al. Approaches to planning the need for specialized in patient care. Bulletin of Semashko national research institute of public health 2017; (5): 78–86. Russian (Черкасов С.Н., Егизарян К.А., Курносиков М.С. и др. Подходы к планированию потребности в специализированной стационарной медицинской помощи. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко 2017; (5): 78–86).
7. Ivashkin VT. Colorectal cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology 1999; (9): 67–72. Russian (Ивашкин В.Т. Колоректальный рак. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 1999; (9): 67–72).
8. Rivkin VL. Polyps of the stomach and colon. Consilium Medicum 2014; (2): 41–2. Russian (Ривкин В.Л. Полипы желудка и толстой кишки. Consilium Medicum 2014; (2): 41–2).
9. Lisichkin AL, Busyrev YuB. Scientific and organizational aspects of the coloproctology clinic. In: Sbornik materialov bol'shoy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii 2019; pp. 42–9. Russian (Лисичкин А.Л., Бусырев Ю.Б. Научно-организационные аспекты работы колопроктологической клиники. В кн.: Сборник материалов большой международной научно-практической конференции 2019; с. 42–9).
10. Kashin SV, Nekhaykova NV, Zav'yalov DV, et al. Colorectal cancer screening: global situation and recommended quality standards for colonoscopy. Russian journal of Evidence-based gastroenterology 2017; 6 (4): 32–52. Russian (Кашин С.В., Нехайкова Н.В., Завьялов Д.В. и др. Скрининг колоректального рака: общая ситуация в мире и рекомендованные стандарты качества колоноскопии. Доказательная гастроэнтерология 2017; 6 (4): 32–52).
11. Hüppe D, Hartmann H, Felten G, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in a community-based study. Z Gastroenterol 2008; 46 (2): 193–200. DOI: 10.1055/s-2007-963539.
12. Idigoras I, Arrospide A, Portillo I, et al. Evaluation of the colorectal cancer screening Programme in the Basque Country (Spain) and its effectiveness based on the Miscan-colon model. Evaluation of the colorectal cancer screening Programme in the Basque Country (Spain) and its effectiveness based on the Miscan-colon model. BMC Public Health 18,78 (2018). URL: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4639-3> (7 May 2020).

## РЕАКТИВНОСТЬ КЛЕТОК ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

**А. П. Годовалов** — ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории, кандидат медицинских наук; **И. А. Морозов** — ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, студент; **Т. И. Карпунина** — ФГБОУ ВО «Пермский ГМУ им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, доктор биологических наук.

## PERITONEAL FLUID CELLS REACTIVITY IN MODELING OF ASEPTIC INFLAMMATION

**A. P. Godovalov** — Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University, Leading Research Assistant of Central Scientific Laboratory, PhD; **I. A. Morozov** — Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University, Student; **T. I. Karpunina** — Acad. E. A. Wagner Perm State Medical University, Professor of Department of Microbiology and Virology, DSc.

Дата поступления — 23.03.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Годовалов А. П., Морозов И. А., Карпунина Т. И.** Реактивность клеток перитонеальной жидкости при моделировании асептического воспаления. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2020; 16 (3): 810–813.

**Цель:** оценить особенности ответной реакции перитонеальных лейкоцитов и тучных клеток (ТК) крыс при воспроизведении экспериментального асептического воспаления в апробируемой модели. **Материалы и методы.** Крысам 1-й группы ( $n=7$ ) внутрибрюшинно вводили 1%-й тиогликолевый бульон, животным 2-й ( $n=7$ ) — тот же бульон, предварительно разведенный 1:10. Крысы контрольной группы ( $n=8$ ) получали равный объем физиологического раствора. После выведения животных из эксперимента в перитонеальной жидкости подсчитывали количество лейкоцитов и оценивали их жизнеспособность. Дегрануляцию ТК детектировали в препаратах, окрашенных толуидиновым синим. Все ТК делили по степени дегрануляции. **Результаты.** С помощью раствора тиогликолята натрия воспроизведена модель асептического воспаления брюшины. Установлено, что число лейкоцитов перитонеальной жидкости, особенно количество нежизнеспособных клеток, повышается более чем в 2 раза при увеличении концентрации элизирующего агента ( $p<0,05$ ). У экспериментальных животных число ТК-с признаками дегрануляции увеличилось до  $89,5\pm 2,2\%$  по сравнению с их уровнем в контрольной группе ( $49,0\pm 3,9\%$ ;  $p<0,05$ ). **Заключение.** При введении тиогликолевого бульона в брюшную полость крыс воспроизводится адекватная модель воспаления, пригодная для изучения активности разных типов клеток и гуморальных факторов. Клиническая картина воспаления меняется в зависимости от степени дегрануляции ТК, что подтверждает их участие в развитии патологического процесса.

**Ключевые слова:** тучные клетки, дегрануляция, перитонеальная полость, воспаление.

**Godovalov AP, Morozov IA, Karpunina TI.** Peritoneal fluid cells reactivity in modeling of aseptic inflammation. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2020; 16 (3): 810–813.

**The aim** of investigation was to evaluate the characteristics of the response of rat peritoneal leukocytes and mast cells (MC) when using experimental aseptic inflammation. **Material and Methods:** Rats of the 1<sup>st</sup> group ( $n=7$ ) were intraperitoneally injected with 1% thioglycolate broth, animals of the 2<sup>nd</sup> ( $n=7$ ) — the same broth, diluted 1:10. Control group rats ( $n=8$ ) received an equal volume of saline. After removing animals from the experiment in the peritoneal fluid, the number of leukocytes was counted and their viability was evaluated. MC degranulation was detected by toluidine blue technique. All MCs were divided according to the degree of degranulation. **Results:** A model of aseptic inflammation of the peritoneum was reproduced. It was found that the number of leukocytes of peritoneal fluid, especially the number of non-viable cells, increases by more than 2 times with an increase in the concentration of the eluting agent ( $p<0.05$ ). In experimental animals, the number of MCs with signs of degranulation increased to  $89.5\pm 2.2\%$  compared with their level in the control group ( $49.0\pm 3.9\%$ ;  $p<0.05$ ). **Conclusion:** With the introduction of thioglycolate broth into the rats peritoneal cavity, an adequate model of inflammation is reproduced, suitable for studying the activity of different types of cells and humoral factors. The clinical picture of inflammation varies depending on the degree of degranulation of MC, which confirms their participation in the development of the pathological process.

**Keywords:** mast cells, degranulation, peritoneal cavity, inflammation.

**Введение.** В настоящее время в патогенезе инфекций и более чем 80% соматических заболеваний существенная роль отводится воспалению. Между

тем с каждым годом увеличивается встречаемость воспалительных заболеваний, при которых симптоматика выражена слабо или стерта, в связи с чем несвоевременность обращения пациентов за специализированной медицинской помощью усложняет выявление основного этиологического фактора, об-

**Ответственный автор** — Годовалов Анатолий Петрович  
Тел.: +7 (912) 9815100  
E-mail: AGodovalov@gmail.com

условившего воспалительный процесс. Хотя патогенез воспалительных заболеваний инфекционной этиологии описан достаточно подробно, в то же время исключить действие асептического компонента, который часто возникает при травмах и аллергизации, представляет определенные трудности. Интенсивность ответной реакции организма коррелирует со степенью активности ряда иммунокомпетентных клеток, среди которых ключевое место отводится моноцитарно-макрофагальному звену [1, 2]. Вместе с тем относительно мало внимания уделяется роли ТК при развитии асептического воспаления, хотя в исследованиях [3] указывается на их способность реагировать на микробные клетки и метаболиты путем секреции медиаторов без дегрануляции, что предполагает участие ТК в иммунном ответе.

В настоящее время разработано несколько моделей экспериментального воспаления у лабораторных животных. Привлекают внимание модели с использованием элистирующих агентов, основанных на методике [4], когда, например, крахмал или пептон вводят животным в брюшную полость. В экспериментальной фармакологии чаще используют в качестве раздражителя 3%-ю тиогликоловую среду [5], преследуя цель получения большого количества макрофагов для оценки их функциональной активности. Во всех случаях применение такого приема прежде всего рассчитано на получение в достаточном количестве клеток моноцитарно-макрофагального звена и нейтрофилов. Однако при этом практически не оценивают активность ТК, которую традиционно анализируют с помощью гистологической техники и приготовления серийных срезов, что не позволяет получить клетки в виде суспензии и изучить их активность в разных, в том числе экспериментальных условиях. В настоящем исследовании реализован подход с введением в брюшную полость экспериментальных крыс тиогликолята натрия, в том числе для накопления и получения в достаточном количестве ТК, с возможностью их дальнейшего изучения.

**Цель исследования** — оценить особенности ответной реакции перитонеальных лейкоцитов и ТК крыс при воспроизведении экспериментального асептического воспаления в апробируемой модели.

**Материал и методы.** Все исследования проведены на 22 белых крысах-самцах, средняя масса которых составляет  $313 \pm 4$  г. Работа проводилась с учетом требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в научных целях, Хельсинкской декларации 1975 г. (пересмотр 1983 г.). Крысам первой экспериментальной группы ( $n=7$ ) внутривентриально вводили 10 мл 1%-го тиогликолевого бульона, животным 2-й группы ( $n=7$ ) — равный объем тиогликолевого бульона, предварительно разведенного 1:10. Крысы контрольной группы ( $n=8$ ) получали 10 мл физиологического раствора NaCl. Все исследования проводили с соблюдением правил обращения с экспериментальными животными в условиях вивария. Выведение животных из эксперимента осуществляли передозировкой эфирного наркоза по истечению пяти дней, когда наблюдается максимально выраженный воспалительный ответ [6, 7]. В перитонеальную полость крыс вводили 10 мл раствора Хенкса без фенолового красного с добавлением гепарина (40 ЕД/мл), после чего собирали жидкость в пробирки. В перитонеальной жидкости подсчитывали количество лейкоцитов в камере Горяева. Жизнеспособность клеток определяли в тесте окраски трипа-

новым синим. Для оценки состава отдельных типов лейкоцитов готовили препараты для микроскопии, которые фиксировали раствором Май-Грюнвальда и окрашивали по методу Романовского — Гимзы. Дегрануляцию ТК детектировали в препаратах, окрашенных толуидиновым синим. Все ТК делили по степени дегрануляции — без признаков дегрануляции, с частичной и полной дегрануляцией.

Статистический анализ проводился с помощью программного пакета Statistica 6.0. Вычислялась средняя арифметическая величина ( $M$ ) и стандартная ошибка средней арифметической ( $m$ ). Для проверки нормальности распределения использован критерий Шапиро — Уилка. В случае распределения, приближенного к нормальному, использовали  $t$ -критерий Стьюдента, в остальных — применяли критерий Манна — Уитни для оценки значимости различий. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Результаты.** С помощью тиогликолевого бульона воспроизведена модель асептического воспаления брюшины. У первой группы экспериментальных животных наблюдали развитие острого воспалительного процесса с резким снижением двигательной активности, нарушением груминга, изменением пищевого поведения в виде снижения объема потребляемой пищи, а также гипертермией, напряженностью брюшной стенки, болезненностью при пальпации. При вскрытии серозные покровы брюшины гиперемизированы, сосуды полнокровны, близлежащие ткани отечны с явлениями лейкоцитарной инфильтрации. Отмечается увеличение Пейеровых бляшек и визуализация брыжеечных лимфатических узлов. У крыс 2-й группы отмечена менее выраженная клиническая картина — симптомы проявлялись только частично и в умеренной степени. Так, объем съеденной пищи существенно не отличался от такового в контрольной группе, не установлено снижения двигательной активности и болезненности при пальпации брюшной стенки. В контрольной группе симптомов воспаления не выявлено.

Установлено статистически значимое увеличение числа лейкоцитов в перитонеальной жидкости экспериментальных животных при введении элистирующего агента. У крыс 1-й группы число клеток составило  $23,2 \pm 1,6$ , у животных 2-й группы —  $14,6 \pm 3,1$ , а в контроле —  $8,1 \pm 0,3$  тыс. в 1 мкл ( $p < 0,05$  к 1-й и 2-й группам). Кроме этого, с увеличением тяжести воспаления увеличивалось число нежизнеспособных лейкоцитов (рис. 1). Состав клеток перитонеальной жидкости у крыс 2-й группы статистически значимо не отличался от такового в контрольной группе, одна-

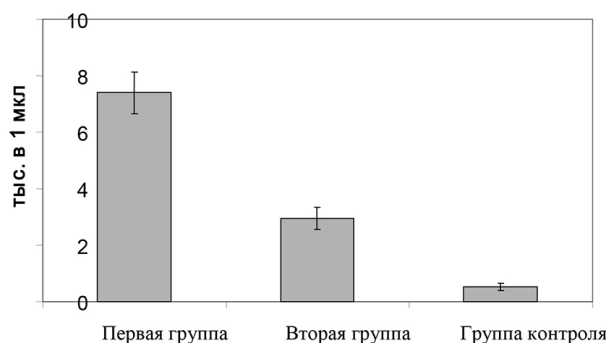


Рис. 1. Число нежизнеспособных перитонеальных лейкоцитов крыс при разной степени асептического воспаления

ко выявлена тенденция к снижению числа макрофагов (рис. 2). У крыс 1-й группы происходило значимое повышение числа ТК более чем в 3 раза ( $35,5 \pm 4,6\%$ , а в контроле —  $9,0 \pm 2,2\%$ ;  $p < 0,05$ ), макрофагов и нейтрофилов, а также снижение в 2 раза количества лимфоцитов ( $p < 0,05$ ; рис. 2). У экспериментальных животных количество ТК, и особенно с признаками дегрануляции, статистически значимо увеличивалось более чем в 2 раза по мере увеличения тяжести воспалительного процесса ( $p < 0,05$ ; рис. 3).

**Обсуждение.** В ходе экспериментальных исследований апробирована эффективная модель, пригодная для создания воспалительного процесса, когда можно регулировать его тяжесть, что особенно важно для изучения заболеваний, протекающих субклинически или с минимумом клинических признаков. Кроме того, такая модель позволяет получить относительно большое количество клеток перитонеальной жидкости для изучения их функциональной активности (жизнеспособности или фагоцитарной способности), что практически не реализуемо при гистологических или цитохимических исследованиях.

Показано, что с увеличением тяжести воспаления растет число лейкоцитов в жидкости брюшной полости, а также содержание этих клеток с поврежденной мембраной, что указывает на утерю ими не только функциональной активности, но и жизнеспособности. Полученные данные о количественной и качественной характеристиках клеточной популяции в очаге асептического воспаления (перитонеальная жидкость) совпадают с результатами ряда исследований [6, 8], где использовали другие модели асептического воспалительного процесса, что дает основания утверждать об адекватности использованной нами модели и однозначности результатов.

Секреция медиаторов ТК при асептическом воспалении, как можно предположить, занимает одно из ключевых мест в патогенезе, и ее степень коррелирует с выраженностью клинической картины. Известно, что триптаза и химаза гранул ТК оказывают влияние на нервные окончания, вызывая чувство боли, а гистамин участвует в развитии сосудистых реакций и отека. Высвобождаемые в результате экзоцитоза биогенные амины, лизосомальные ферменты, протеазы, нейромедиаторы и нейропептиды раздражают брюшную стенку и оказывают влияние на различные типы рецепторов [2, 3]. Все эти феномены характерны и для воспалительных процессов неаллергической природы. В конечном итоге именно эти процессы формируют описанную клиническую картину у экспериментальных животных. Примечательно, что во 2-й группе животных с не столь выраженным клинически воспалением и дегрануляция ТК соответственно была ниже. Все это свидетельствует о существенном вкладе медиаторов ТК в развитие клинической картины воспалительного процесса. Более того, поскольку в одной и той же клетке наблюдали гранулы разных размеров, что обусловлено их одновременным формированием, можно предположить, что выраженность воспалительного процесса зависит не только от числа ТК, но и от степени зрелости их гранул. Согласно данным литературы о том, что рецепторы ТК  $Fc\gamma R$  обладают сравнительно меньшей афинностью, чем  $Fc\epsilon RI$ , можно предположить, что активация через  $Fc\gamma R$  краткосрочно и обратимо меняет функциональное состояние и реактивность ТК [9, 10]. В целом представляется, что при асептическом воспалении ТК активируются по IgE-независимому пути, когда сигнализация идет

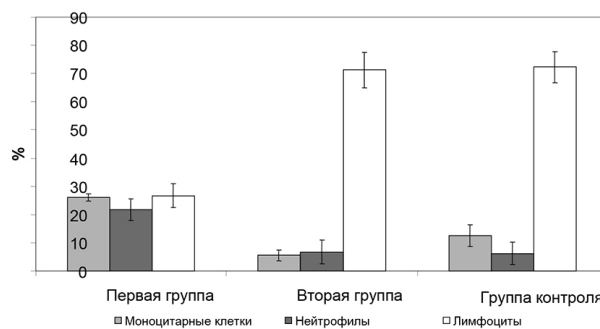


Рис. 2. Состав клеток перитонеальной жидкости крыс с экспериментальным асептическим воспалением

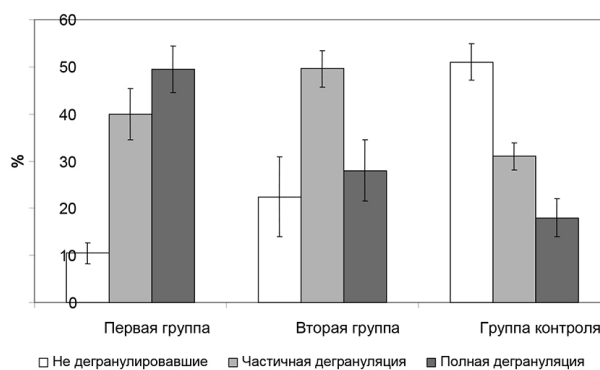


Рис. 3. Распределение тучных клеток перитонеальной жидкости крыс по степени дегрануляции

через  $Fc\gamma R$  и PRRs, которая, в свою очередь, не приводит к полной дегрануляции и цитолизу ТК, а наоборот, к более медленной секреции и частичной дегрануляции.

**Заключение.** Таким образом, варьируя концентрацию тиогликолята натрия в бульоне при введении в брюшную полость экспериментальных животных можно воспроизвести модель асептического воспаления разной степени выраженности и получить достаточный объем клеток и жидкости для их дальнейшего изучения. Увеличение тяжести воспалительного процесса приводит к повышению числа лейкоцитов, особенно нежизнеспособных. Клиническая картина воспалительного процесса нарастает с увеличением степени дегрануляции ТК, что отражает их участие в развитии патологического процесса. Поскольку перитонеальная жидкость содержит в большом количестве разнообразные клетки иммунной системы и целый спектр гуморальных факторов, которые доступны для исследователя, представляется целесообразным расширение области использования апробированной экспериментальной модели.

**Конфликт интересов** отсутствует.

## References (Литература)

- Morozov IA, Karpunina TI, Godolov AP. Cadaverine as a regulator of the activity of pro — and eukaryotic cells. *Allergy and immunology journal* 2018; 3 (19): 149–50. Russian (Морозов И.А., Карпунина Т.И., Годовалов А.П. Кадаверин как регулятор активности про- и эукариотических клеток. *Аллергология и иммунология* 2018; 3 (19): 149–50).
- Melnicoff MJ, Horan PK, Morahan PS. Kinetics of changes in peritoneal cell populations following acute inflammation. *Cellular Immunology* 1989; 118 (1): 178–91.



3. Laurin L, Brissette M, Lepage S, Cailhier J. Regulation of Experimental Peritonitis: A Complex Orchestration. *Nephron Experimental Nephrology* 2012; (120): 41–6.
  4. Hogg N, Parish C. Surface antigens of the murine cytostatic peritoneal macrophage. *Immunology* 1980; 41 (1): 187–9.
  5. Kastornova AE, Kryshen KL, Muzhikyan AA, et al. Acute inflammation model: carrageenin air sac. *International Journal of Veterinary Medicine* 2015; (2): 78–87. Russian (Касторнова А.Е., Крышень К.Л., Мужикян А.А. и др. Модель острого воспаления: каррагениновый воздушный мешочек. *Международный вестник ветеринарии* 2015; (2): 78–87).
  6. Serebryanikova SV, Seminskij IZh, Klimenkov IV, Semenov NV. There are cell's reactions and regulatory mechanisms at the experimental aseptic inflammation. *Acta biomedica scientifica* 2012; (3): 309–11. Russian (Серебряникова С.В., Семинский И. Ж, Клименков И.В., Семенов Н.В. Клеточные реакции и механизмы их регуляции в очаге экспериментального асептического воспаления. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН* 2012; (3): 309–11).
  7. Lebedeva AI, Muslimov SA, Musina LA. Experimental model of chronic inflammation and fibrosis. *Biomedicine* 2013; (4): 114–23. Russian (Лебедева А.И., Муслимов С.А., Мусина Л.А. Экспериментальное моделирование хронического воспаления и фиброза. *Биомедицина* 2013; (4): 114–23).
  8. Jiang YC, Ye F, Tang ZX. Research progress of mast cell activation-related receptors and their functions. *Sheng Li Xue Bao* 2019; 71 (4): 645–56.
  9. Seneviratne S, Maitland A, Afrin L. Mast cell disorders in Ehlers-Danlos syndrome. *Am.J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet* 2017; 175 (1): 226–36.
  10. Xu L, Cai Z, Yang F, Chen M. Activation-induced upregulation of MMP9 in mast cells is a positive feedback mediator for mast cell activation. *Mol.Med. Rep* 2017; 15 (4): 1759–64.
-

# НАУЧНЫЕ ШКОЛЫ, ПАМЯТНЫЕ ДАТЫ

УДК 616.001–617.3 (470.44–21 Саратов): 929 Ковалева И. Д. (045)

Оригинальная статья

## ВКЛАД САРНИИТО В ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОБЛЕМ БИОМЕХАНИКИ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА (К 100-ЛЕТИЮ И. Д. КОВАЛЕВОЙ)

**С. Е. Гришин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, начальник отдела библиографической информации и документального обеспечения, доктор политических наук; **Д. М. Пучиньян** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинично-экспериментальных исследований, профессор, доктор медицинских наук; **В. Ю. Ульянов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заместитель директора по научной и инновационной деятельности, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, доктор медицинских наук; **В. В. Островский** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, директор НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, кандидат медицинских наук; **И. А. Норкин** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заместитель директора по развитию, профессор, доктор медицинских наук.

## SARATOV SCIENTIFIC RESEARCH INSTITUTE OF TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS CONTRIBUTION TO THE RESEARCH OF BIOMECHANICAL PROBLEMS IN MUSCULOSKELETAL SYSTEM (ON I. D. KOVALEVA'S 100<sup>TH</sup> ANNIVERSARY)

**S. E. Grishin** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head Department of Bibliographic Information and Documentation Support, DSc; **D. M. Puchinyan** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head Department of Bibliographic Information and Documentation Support, Chief Researcher in the Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, Professor, DSc; **V. Yu. Ulyanov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head Department of Bibliographic Information and Documentation Support, Deputy Director for Science and Innovations, DSc; **V. V. Ostrovskij** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head Department of Bibliographic Information and Documentation Support, Director, PhD; **I. A. Norkin** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head Department of Bibliographic Information and Documentation Support, Deputy Director for Development, Professor, DSc.

Дата поступления — 06.08.2020 г.

Дата принятия в печать — 03.09.2020 г.

**Гришин С. Е., Пучиньян Д. М., Ульянов В. Ю., Островский В. В., Норкин И. А.** Вклад СарНИИТО в исследовании проблем биомеханики опорно-двигательного аппарата (к 100-летию И. Д. Ковалевой). Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 814–819.

В статье описывается творческий путь заведующей лабораторией биомеханики СарНИИТО Ирины Дмитриевны Ковалевой — старейшего сотрудника института, проработавшего в нем свыше 60 лет. И. Д. Ковалева внесла большой вклад в биомеханическое обоснование отечественных конструкций эндопротезов тазобедренного сустава. Результаты ее исследований нашли воплощение в создании эндопротезов Шершера, протеза надвертлужной области. Новизна исследований была подтверждена авторскими свидетельствами СССР, патентами России и зарубежных стран, в т. ч. США, Великобритании, Франции, ФРГ.

**Ключевые слова:** история медицины, травматология, ортопедия, биомеханика, И. Д. Ковалева.

**Grishin SE, Puchinyan DM, Ulyanov VYu, Ostrovskij VV, Norkin IA.** Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics contribution to the research of biomechanical problems in musculoskeletal system (on I. D. Kovaleva's 100<sup>th</sup> anniversary). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 814–819.

The study follows the career of the head of biomechanical laboratory in Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics Irina D. Kovaleva, the oldest employee of the institute who worked over 60 years in it. I. D. Kovaleva's contribution to biomechanical rationalization of Russian designs of hip joint endoprosthesis was great. The results of her research were implemented into endoprostheses designed by Shersher and Saratov Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics, and overacetabular prosthesis. The novelty of her research was proven by the USSR inventor's certificates, patents of Russia and foreign countries including USA, UK, France, and West Germany.

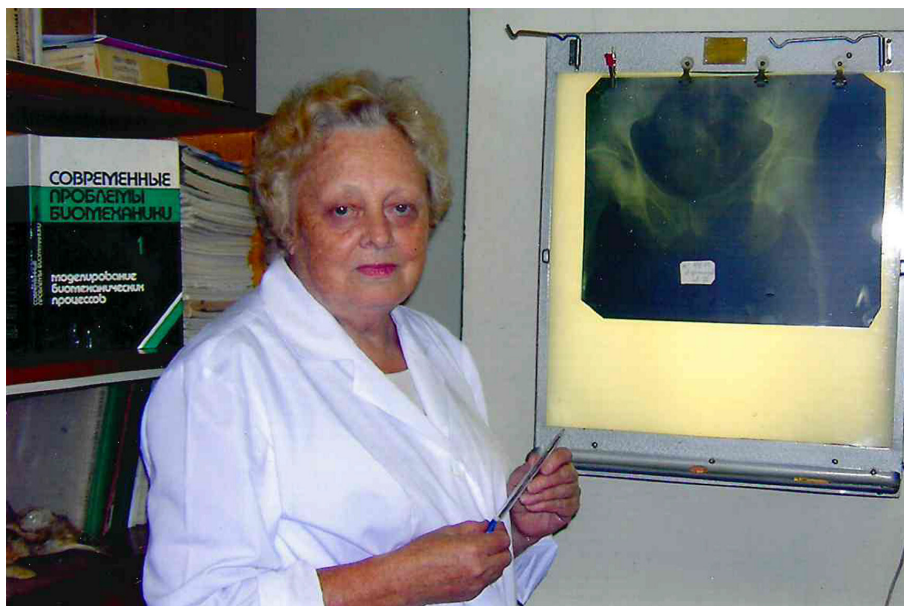
**Keywords:** history of medical science, traumatology, orthopedics, biomechanics, I. D. Kovaleva.

27 июля исполнилось 100 лет со дня рождения Ирины Дмитриевны Ковалевой — кандидата медицинских наук, ученого-биомеханика, травматолога-

ортопеда, старшего научного сотрудника СарНИИТО, внесшей весомый вклад в развитие не только Саратовской, но и отечественной травматолого-ортопедической школы.

Ирина Дмитриевна Ковалева родилась в 1920 г. в селе Сосновоборское (ранее — Грязнуха) Петровского района Саратовской области. С 1358 по 1942 г.

**Ответственный автор** — Гришин Сергей Евгеньевич  
Тел.: +7 (927) 1222498  
E-mail: bib@sarniito.com

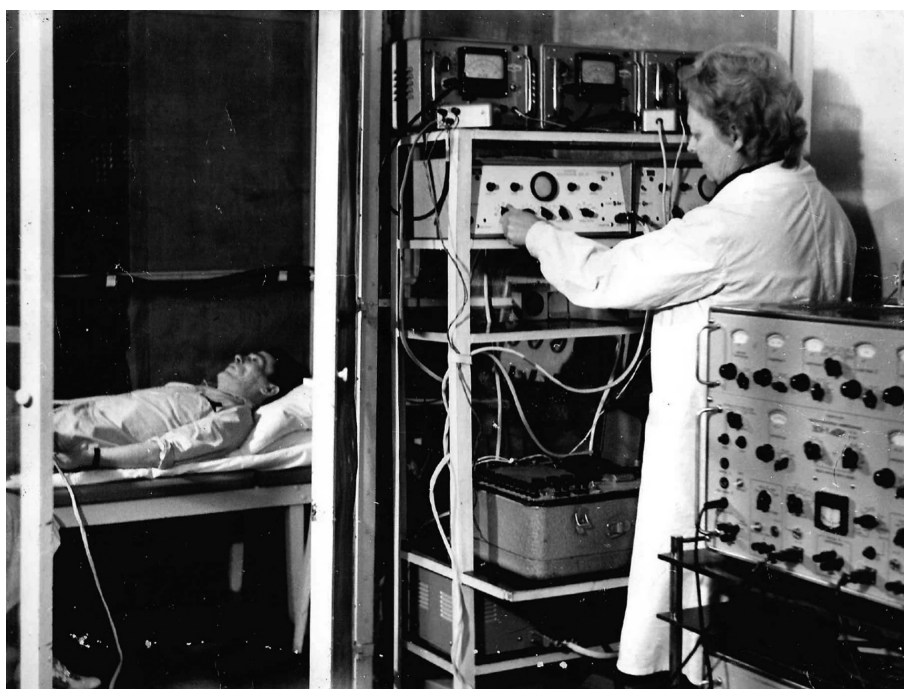


Ирина Дмитриевна Ковалева

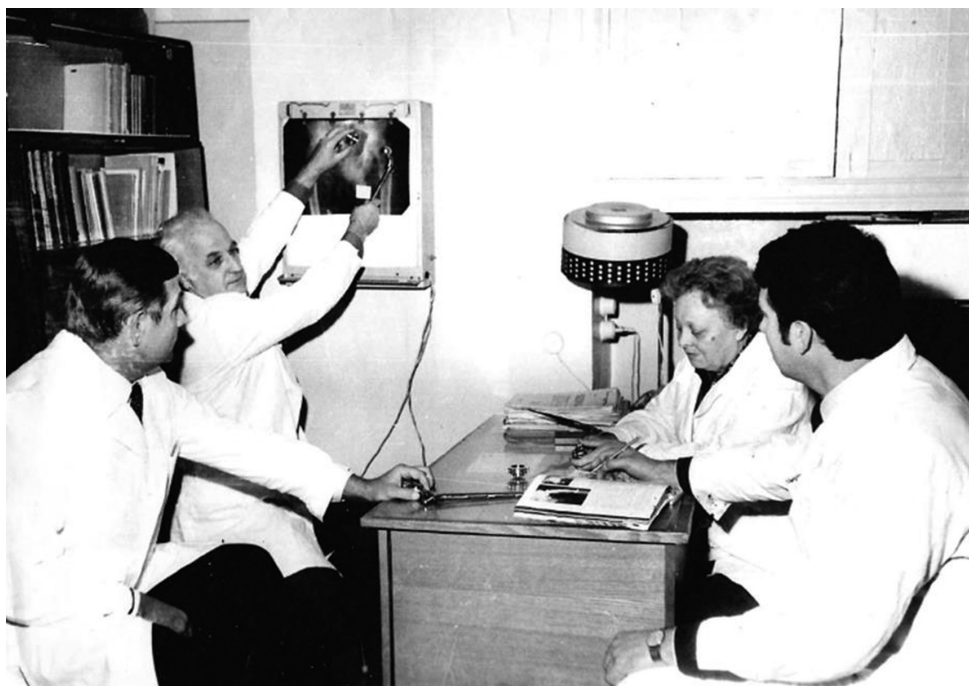
училась на физико-математическом факультете Саратовского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского. Свободное от учебы время она проводила в госпиталях, помогая раненым бойцам. Была направлена на работу на оборонный завод № 250 (Саратовский авиационный завод), а в 1943 г. переведена на преподавательскую работу в Саратовский авиационный техникум, где вела курсы математики и физики. Атмосфера в госпиталях переориентировала И.Д. Ковалева в выборе специальности. Как писала сама Ирина Дмитриевна, «мне приходилось довольно часто по вечерам дежурить в госпиталях в качестве помощницы среднего и младшего медицинского персонала. При этом мне приходилось выполнять медицинские манипуляции, присутство-

вать в операционной. С тех пор у меня возникло упорное желание получить медицинское образование» [1]. Работая в техникуме, она параллельно стала учиться на лечебном факультете Саратовского медицинского института, который окончила в 1949 г. С декабря 1949 г. приступила к обучению в ординатуре при Саратовском НИИ восстановительной хирургии, травматологии и ортопедии (ВОСХИТО). Во время учебы она часто ассистировала на операциях, освоила методику обследования больных с последствиями повреждения опорно-двигательного аппарата, гипсовую технику, различные методы анестезии [2].

После обучения в трехгодичной клинической ординатуре при ВОСХИТО по просьбе администрации института заместителем директора по научной рабо-



И.Д. Ковалева проводит электронейромиографическое исследование (фотография публикуется впервые)



Творческая группа по разработке эндопротеза тазобедренного сустава.  
Слева направо: В. М. Иванов, И. И. Жаденов, И. Д. Ковалева и В. Ф. Потехин (фотография публикуется впервые)

те А. А. Крыловым И. Д. Ковалева была направлена распоряжением Саратовского горздраотдела на работу в ВОСХИТО [3]. С 1 января 1953 г. она приступила к выполнению обязанностей в должности младшего научного сотрудника. С этого времени и до конца своей жизни ее профессиональная и творческая судьба была связана с институтом.

С 1953 по 1954 г. И. Д. Ковалева заведовала приемным отделением института, с 1954 по 1956 г. — исполняла обязанности главного врача. С 1956 по 1959 г. она работала младшим научным сотрудником в отделении травматологии, а с 1959 г. — в отделении восстановительной хирургии.

24 марта 1964 г. Ирина Дмитриевна успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Интрамедуллярный остеосинтез металлом и эффективность его в зависимости от формы фиксатора при лечении диафизарных переломов» [4], выполненную под научным руководством директора института доцента Я. Н. Родина. В диссертации автор обосновала целесообразность использования интрамедуллярного остеосинтеза длинных костей конечностей. На тот период, когда доминирующим способом лечения пациентов с переломами костей конечности была технология скелетного вытяжения с последующей гипсовой иммобилизацией, она доказала эффективность хирургического метода, который позволял сократить сроки лечения. Ею в эксперименте на животных было доказано, что «устойчивая фиксация отломков бедренной кости приводит к более совершенному мозолеобразованию» [4]. Было установлено, что стабильность фиксации отломков является определяющим фактором в успешности интрамедуллярного остеосинтеза. Этому способствует адекватный строению костномозгового канала выбор формы стержня. Полученный клинический опыт свидетельствовал о том, что при переломе бедренной кости лучшие результаты дает использование четырехлопастного металлического стержня, при переломах большеберцовой и плечевой костей — двухстержневая фиксация стержнями

Богданова, при переломах ключицы — четырехгранным стержнем с квадратным профилем поперечного сечения, при переломах предплечья — стержнем Богданова. Необходимость достижения соответствия форм костномозгового канала и стержня обусловила внесение модификаций в конструкции применяемых фиксаторов, что положительно сказалось на результатах лечения. Особое внимание в работе привлекают результаты интрамедуллярного остеосинтеза при нерассосредившихся переломах и ложных суставах. Здесь автор допускала с целью стимуляции репаративного остеогенеза дополнительное проведение экстремедуллярной пластики ауто- или гомотрансплантатами. Конечно, следует признать, что проблема стабильности фиксации решалась в 60–70-х гг. XX в. путем дополнительного наложения гипсовой повязки.

В 1964 г. И. Д. Ковалева была назначена заведующей экспериментальным хирургическим отделением института. В этом же году приступила к организации научно-практической лаборатории биомеханики и внедрению биомеханического подхода в клиническую практику и научно-исследовательскую работу института. В 1965 г. Ирина Дмитриевна была избрана на должность старшего научного сотрудника отдела патофизиологии и биомеханики опорно-двигательного аппарата. В этот период она занималась вопросами патофизиологии процесса отторжения ауто-трансплантатов при кожной пластике [5, 6].

В 1967 г. И. Д. Ковалева была утверждена Высшей аттестационной комиссией в ученом звании старшего научного сотрудника по специальности «травматология-ортопедия».

В кабинете биомеханики под руководством И. Д. Ковалевой проводились исследования всех основных компонентов механических функций человека: статической (степень опорности), кинематической (электроподография) и динамической (электродинамография); в основу предоперационного планирования ортопедических операций были внедрены биомеханические принципы [7–9].

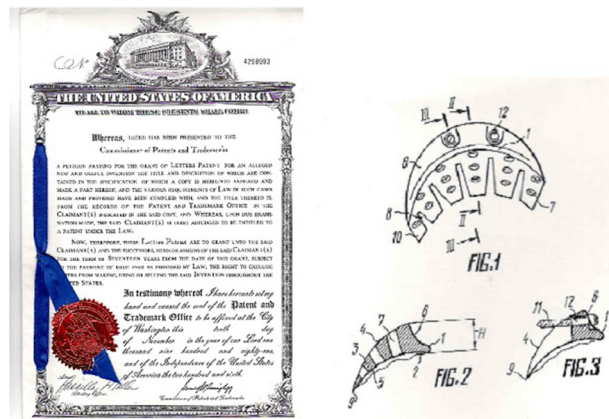




Творческая группа по разработке протеза надацетабулярной области вертлужной впадины. Слева направо: Л. А. Тыщенко, И. Д. Ковалева и В. Ф. Потехин (фотография публикуется впервые)

И. Д. Ковалева внесла значительный вклад в разработку и создание эндопротезов тазобедренного сустава Шершера в СарНИИТО. Следует отметить, что СарНИИТО стоял у истоков создания отечественных эндопротезов тазобедренного сустава [10]. Над разработкой этих эндопротезов в институте трудилась две творческие группы. Одну из них, занимавшуюся созданием эндопротеза тазобедренного сустава, изначально возглавлял Я. И. Шершер, которого после перехода на заведование кафедрой травматологии и ортопедии факультета повышения квалификации Саратовского медицинского института заменил директор СарНИИТО И. И. Жаденов. В группу вошли кандидат медицинских наук Ирина Дмитриевна Ковалева (биомеханик), Валерий Федорович Потехин (инженер-конструктор) и кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, травматолог-ортопед Вячеслав Михайлович Иванов. Вторая творческая группа занималась созданием конструкции, предназначенной для хирургической профилактики диспластического коксартроза у молодых людей с завершённым ростом. Руководителем данной группы была кандидат медицинских наук старший научный сотрудник И. Д. Ковалева, в состав группы входили кандидат медицинских наук старший научный сотрудник Вениамин Константинович Рабов и Людмила Александровна Тыщенко (травматологи-ортопеды), Валерий Федорович Потехин (инженер-конструктор). Все проводимые экспериментальные и макетные исследования были научно обоснованы с позиций биомеханики статики и динамики опорно-двигательного аппарата. Результатом работы обеих групп было создание эндопротеза тазобедренного сустава СарНИИТО [11], разборного эндопротеза [12], бедренного компонента тазобедренного сустава [13] и протеза надвертлужной области [14]. Эндопротез для внесуставной коррекции диспластической крыши вертлужной впадины был построен на принципиально новом подходе, базирующемся на создании конгруэнтности суставных поверхностей тазобедренного сустава с учетом дефицита объема и формы безымянной кости. По сути,

предложенная И. Д. Ковалевой конструкция эндопротеза позволяет решить главные задачи при диспластическом коксартрозе, связанные с недоразвитием крыши вертлужной впадины: адекватно возместить ее костный дефицит и одновременно корригировать патологическую, еще податливую форму впадины в направлении создания максимальной конгруэнтности и центрированности сустава в целом. Разработанные эндопротезы получили признание и были защищены авторскими свидетельствами СССР, патентами России и зарубежных стран, в т. ч. США, Великобритании, Франции, ФРГ.



Патент США (ноябрь 1981 г.) на изобретение эндопротеза тела безымянной кости (надвертлужной области) и внешний вид устройства



Разборный эндопротез тазобедренного сустава

Следующим важным этапом в творческой биографии И. Д. Ковалевой стало теоретическое осмысление результатов клинико-рентгенологической, экспериментальной, конструкторской работы по созданию эндопротезов тазобедренных суставов. В 2000 г. вышла монография И. И. Жаденова и И. Д. Ковалевой «Биомеханические аспекты эндопротезирования при коксартрозах», в которой были обобщены результаты тридцатилетних исследований авторов в области биомеханики эндопротезирования [15]. В ней были представлены результаты поиска оптимальных форм эндопротезов по принципу биомеханической адекватности, описаны биологические реакции тканей надацетабулярной области и проксимального отдела бедренной кости в ответ на имплантацию металлоконструкций. Одной из нерешенных проблем эндопротезирования в травматологии и ортопедии является профилактика нестабильности имплантированной конструкции, приводящей к необходимости ревизионного эндопротезирования. Изучение вопроса нестабильности эндопротеза продолжается в основном с позиций биологии репаративного остеогенеза и реакций иммунной системы организма на чужеродный материал. Заслуга И. Д. Ковалевой заключается в том, что она обратила внимание на аспект биомеханического соответствия/несоответствия между имплантатом и костной тканью.

И. Д. Ковалева является автором около 100 научных работ, в том числе 12 изобретений, защищенных авторскими свидетельствами и патентами.

Вклад И. Д. Ковалевой в развитие отечественной травматологии и ортопедии был отмечен государственными наградами. Ирина Дмитриевна — кавалер ордена Почета, удостоена звания «Заслуженный изобретатель РСФСР». Свидетельством признания в профессиональной среде стали золотые медали ВДНХ и Лейпцигской ярмарки.

В коллективе института Ирина Дмитриевна пользовалась заслуженным авторитетом. В памяти сотрудников она осталась доброжелательным, отзывчивым человеком, высококвалифицированным специалистом, неутомимым тружеником.

И. Д. Ковалева прожила долгую и интересную жизнь. Ирины Дмитриевны не стало 14 октября 2016 г.

**Конфликт интересов.** Работа выполнена в рамках темы инициативного плана НИР НИИТОН СГМУ «Комплексный анализ становления и развития травматологии, ортопедии и нейрохирургии в России» (номер государственной регистрации НИОКТР АААА-А20-120022190006-9).

#### References (Литература)

1. Archive of Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V. I. Razumovsky Saratov State Medical University», the Russian Federation Ministry of Healthcare. List 1 front, case 905, sheet 38–38 reverse. Russian (Архив НИИТОН СГМУ, Оп. 1 л / д, д. 905, л. 38–38 об).
2. Archive of Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V. I. Razumovsky Saratov State Medical University», the Russian Federation Ministry of Healthcare. List 1 front, case 905, sheet 6, 8, 8 reverse, 16. Russian (Архив НИИТОН СГМУ, Оп. 1 л/д, д. 905, л. 6, 8, 8 об., 16).
3. Archive of Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V. I. Razumovsky Saratov State Medical University», the Russian Federation Ministry of Healthcare. List. 1 front, case 905, sheet 28. Russian (Архив НИИТОН СГМУ, Оп. 1 л/д, д. 905, л. 28).
4. Kovaleva ID. Intramedullary fixation with metal and its efficiency depending on the fixator shape for shaft fracture management. PhD diss. Saratov, 1963; 361 p. Russian (Ковалева И. Д. Интрамедуллярный остеосинтез металлом и эффективность его в зависимости от формы фиксатора при лечении диафизарных переломов: дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 1963; 361 с.).
5. Kovaleva ID. Plasmocytic response in plasty of recent wound defects of skin with free autografts in sensitized animals. Writings of Saratov Medical Institute 1969; (61): 149–53. Russian (Ковалева И. Д. Плазмоцитарная реакция при пластике свежих раневых дефектов кожи свободным и аутоотрансплантатами у сенсibilизированных животных. Труды Саратовского медицинского института 1969; (61): 149–53).
6. Kovaleva ID. On involvement of nucleus hypothalamicus posterior in the mechanism of delayed-type hypersensitivity development in transplantations of homologous skin grafts. In: Proceedings of the conference on Prof. AD. Ado's anniversary. Moscow, 1969; p. 89–91. Russian (Ковалева И. Д. К участию задних ядер гипоталамуса в механизме развития аллергических реакций замедленного типа при трансплантации гомологических кожных лоскутов. В кн.: Труды научной конференции, посвященной юбилею профессора А. Д. Адо. М., 1969; с. 89–91).
7. Kovaleva ID, Gumayunova SA. Selected static and kinematic parameters for the assessment of spine functional state after injury. In: Relevant rehabilitation issues of patients with consequences of trauma and orthopedic diseases. Saratov, 1975; p. 83–8. Russian (Ковалева И. Д., Гумаюнова С. А. Некоторые показатели статики и кинематики в оценке функционального состояния позвоночника после бывшей травмы. В кн.: Актуальные вопросы реабилитации больных с последствиями травм и ортопедических заболеваний. Саратов, 1975; с. 83–8).
8. Kovaleva ID, Rabov VK, Mashkova EV. Radiological anatomy and functional outcomes of the corrective extra-articular hip osteotomies in treatment of deforming II–III stage coxarthrosis. In: Injuries and diseases of hip joint. Leningrad, 1977; p. 49–50. Russian (Ковалева И. Д., Рабов В. К., Машкова Е. В. Рентгеноанатомические и функциональные исходы корригирующих внесуставных остеотомий бедра при лечении деформирующего коксартроза II–III стадии. В кн.: Повреждения и заболевания тазобедренного сустава. Л., 1977; с. 49–50).
9. Cherfas MD, Kovaleva ID, Vadbolskaya ZI. Selected biomechanical parameters for the assessment of functional outcomes of the open reduction of congenital hip dislocation by Kolonna-Zagradnichek method in younger children. In: Abstracts of the 2nd All-Union Conference on biomechanics problems. Riga, 1979; 4: p. 194–6. Russian (Черфас М. Д., Ковалева И. Д., Вадбольская З. И. Некоторые биомеханические показатели

в оценке функциональных исходов открытого вправления врожденного вывиха бедра по Колонна-Заградничек у детей младшего возраста. В кн.: Тезисы докладов 2-й Всесоюзной конференции по проблемам биомеханики. Рига, 1979; Т. 4: 194–6).

10. Zagorodnyy NV. Hip endoprosthesis replacement. Moscow: GEOTAR-Media, 2013; 704 p. Russian (Загородный Н.В. Эндопротезирование тазобедренного сустава. М.: GEOTAR-Медиа, 2013; 704 с.).

11. Potekhin VF, Zhadenov II, Ivanov VM, Kovaleva ID. Hip endoprosthesis: USSR inventor's certificate N 950372. Bulletin 'Discoveries, inventions, prototypes, trademarks' 1982; (30): 28. Russian (Потехин В.Ф., Жаденов И.И., Иванов В.М., Ковалева И.Д. Эндопротез тазобедренного сустава: авт. свид. СССР № 950372. Бюл. «Открытия, изобретения, промышленные образцы, товарные знаки» 1982; (30): 28).

12. Zhadenov II, Potekhin VF, Ivanov VM, Kovaleva ID. Separable hipendoprosthesis: USSR inventor's certificate N 1447364. Bulletin 'Discoveries, inventions, prototypes, trademarks' 1988; (48): 36. Russian (Жаденов И.И., Потехин В.Ф., Иванов В.М., Ковалева И.Д. Разборный эндопротез тазобедренного сустава: авт. свид. СССР № 1447364. Бюл. «Открытия, изобретения, промышленные образцы, товарные знаки» 1988; (48): 36).

хин В.Ф., Иванов В.М., Ковалева И.Д. Разборный эндопротез тазобедренного сустава: авт. свид. СССР № 1447364. Бюл. «Открытия, изобретения, промышленные образцы, товарные знаки» 1988; (48): 36).

13. Zhadenov II, Potekhin VF, Kovaleva ID. Femoral component of the hip endoprosthesis: RF Patent N 2004217. BI. 1993; 45–6. Russian (Жаденов И.И., Потехин В.Ф., Ковалева И.Д. Бедренный компонент эндопротеза тазобедренного сустава: патент РФ № 2004217. БИ. 1993; 45–6).

14. Kovaleva ID, Tyushchenko LA, Potekhin VF. Endoprosthesis of the hip bone shaft. Inventions of the USSR and abroad 1982; 13 (15): 76. Russian (Ковалева И.Д., Тыщенко Л.А., Потехин В.Ф. Эндопротез тела безымянной кости. Изобретения в СССР и за рубежом 1982; 13 (15): 76).

15. Zhadenov II, Kovaleva ID. Biomechanical aspects of endoprosthesis replacements in coxarthrosis. Saratov: Saratov Medical University Publishing House 2000; 199 p. Russian (Жаденов И.И., Ковалева И.Д. Биомеханические аспекты эндопротезирования при коксартрозах. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2000; 199 с.).

УДК 61:378.4: (091): (092) (470.44-21Саратов)» 19»(045)

Оригинальная статья

### ПОЧЕТНЫЕ ПРОФЕССОРА ИМПЕРАТОРСКОГО НИКОЛАЕВСКОГО УНИВЕРСИТЕТА (г. САРАТОВ) В ДЕРЕВОЛЮЦИОННЫЙ ПЕРИОД

**М. В. Еругина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая кафедрой общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины), профессор, доктор медицинских наук; **А. И. Завьялов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения (с курсами правоведения и истории медицины), профессор, доктор медицинских наук; **А. А. Долгов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент; **Д. Е. Уранов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, студент.

### HONORARY MEMBERS OF THE IMPERIAL NIKOLAEV UNIVERSITY (SARATOV) IN THE PRE-REVOLUTIONARY PERIOD

**M. V. Erugina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Public Health and Health Care with the Courses of Science of Law and History of Medicine, Professor, DSc; **A. I. Zavyalov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Professor of Department of Public Health and Health Care with the Courses of Science of Law and History of Medicine, DSc; **A. A. Dolgov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student; **D. E. Uranov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student.

Дата поступления — 26.01.2020 г.

Дата принятия к печати — 03.09.2020 г.

**Еругина М.В., Завьялов А.И., Долгов А.А., Уранов Д.Е.** Почетные профессора Императорского Николаевского университета (г. Саратов) в дореволюционный период. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (3): 819–825.

Статья посвящена видным отечественным ученым, избранных советом почетными членами Императорского Николаевского университета (г. Саратов) в дореволюционный период (1909–1917 гг.); кратко освещены их биографии, вклад в развитие и организацию российской науки.

**Ключевые слова:** почетные профессора, Императорский Николаевский университет (г. Саратов).

**Erugina MV, Zavyalov AI, Dolgov AA, Uranov DS.** Honorary members of the Imperial Nikolaev University (Saratov) in the pre-revolutionary period. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (3): 819–825.

The article is dedicated to prominent Russian scientists, elected by the Council as honorary members of the Imperial Nikolaev University (Saratov) in the pre-revolutionary period (1909-1917); their biographies are briefly highlighted. Their contribution to the development and organization of Russian science is described.

**Keywords:** Honorary Professors, Imperial Nikolaev University (Saratov).

Звание почетного члена университета в Российской империи было установлено в 1804 г. на основании утвержденного университетского устава и присваивалось видным отечественным и зарубежным ученым в знак признания особых заслуг в области науки и просвещения. В соответствии с уставом университеты получили право удостоивать этим званием

людей, «прославившихся учением и дарованиями, как из природных Россиян, так и из иностранцев». Иностранные почетные члены по представлению совета университета должны были получать ежегодное жалование и вести с университетом переписку, сообщая о европейских научных достижениях, выполняя различные поручения университета за границей [1]. Первоначально при их выборе предпочтение отдавалось профессорам иностранных университетов и членам академий. Так, среди иностранцев первы-

**Ответственный автор** — Завьялов Аркадий Иванович  
Тел.: +7 (917) 2122664  
E-mail: ark.zavyalov@yandex.ru



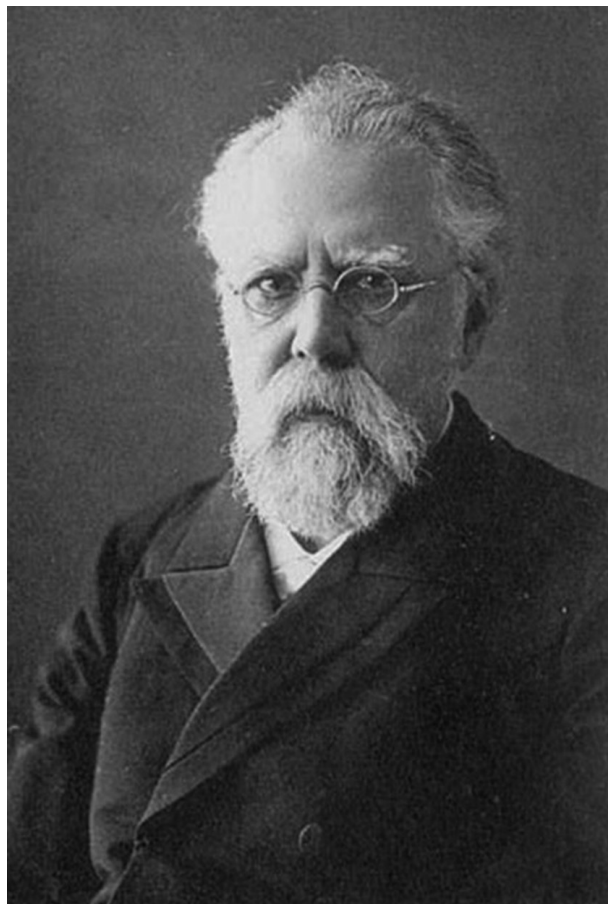
ми почетными профессорами совета Императорского Московского университета в 1804 г. стали И. В. Гёте, Ф. Шиллер и Х. М. Виланд. Одним из первых почетных членов университета среди россиян был избран предприниматель и меценат П. Г. Демидов [2].

Следуя университетским традициям, почетными членами совета Императорского Николаевского университета в дореволюционный период (1909–1917 гг.) были избраны шесть человек. Первым почетным членом университета стал **Дмитрий Николаевич Зёрнов** (1843–1917) — видный отечественный ученый, заведующий кафедрой анатомии медицинского факультета Императорского Московского университета. В 1865 г. Д. Н. Зёрнов успешно окончил медицинский факультет Императорского Московского университета и через два года защитил докторскую диссертацию на тему «О микроскопическом строении хрусталика у человека и позвоночных животных». В течение 47 лет (1869–1916 гг.) возглавлял кафедру анатомии медицинского факультета этого же университета и одновременно (с 1906 г.) являлся профессором кафедры анатомии Высших женских медицинских курсов. Научные исследования Д. Н. Зёрнова были посвящены изучению анатомии центральной нервной системы, в т. ч. индивидуальным, племенным видоизменениям типических борозд и извилин мозга, энцефалометрам [3, 4].

21 мая 1914 г. на состоявшемся экстренном заседании совета ректор университета профессор П. П. Заболотнов доложил, что заседание совета созвано им по вопросу чествования 45-летнего юбилея профессорской деятельности заслуженного ординарного профессора Императорского Московского университета Дмитрия Николаевича Зёрнова. В связи с чем деканом медицинского факультета профессором Н. Г. Стадницким был прочитан доклад следующего содержания: «27 мая исполняется 45-летие профессорской деятельности заслуженного ординарного проф. Д. Н. Зёрнова юбилей, который является исключительным не только в России, где продолжительность деятельности научных работников сравнительно не так велика, но и во всем мире. На своем пути профессор сделался воспитателем многих поколений русских врачей, как профессорским словом, так и посредством «Руководства описательной анатомии человека», распространенного широко в русских университетах.

Д. Н. Зёрнов в течение нескольких лет был секретарем медицинского факультета Императорского Московского университета, а затем долгое время деканом, и оставил эту должность только в самое последнее время. Он являлся хранителем лучших академических преданий старейшего русского университета; читал лекции не только на медицинском факультете своего университета, но и в других высших учебных заведениях Москвы. Кроме того, несколько десятилетий состоял председателем одного из старейших русских ученых обществ — физико-медицинского при Московском университете.

Д. Н. Зёрнов — заслуженный деятель отечественного просвещения, в частности высшего медицинского образования в России. Следует отметить, что медицинский факультет Императорского Николаевского университета имеет в своей среде несколько профессоров — учеников профессора Д. Н. Зёрнова, обязанных основой своего медицинского образования, анатомическими знаниями его ценному руководству. В виду вышесказанного комиссия единогласно предлагает Совету почтить Д. Н. Зёрнова



Профессор Дмитрий Николаевич Зёрнов

званием почетного члена Императорского Николаевского университета».

Профессор Д. Н. Зёрнов ответил в письме, что беспредельно тронут лестным вниманием господ членов Императорского Николаевского университета к его скромным научным трудам, закончив письмо тем, что оказанная ему честь поддерживает его искреннее стремление по мере сил трудиться в сфере дорогой нам врачебной науки до конца жизни [5].

**Великий князь Николай Николаевич Романов (младший)** (1856–1929), внук Императора Николая I; генерал-адъютант (1896), генерал от кавалерии (6 декабря 1900 г.). Верховный главнокомандующий всеми сухопутными и морскими силами Российской империи в начале Первой мировой войны (1914–1915 гг.); с 23 августа 1915 г. до марта 1917 г. — наместник Его Императорского Величества на Кавказе, главнокомандующий Кавказской армией и войсковой наказной атаман Кавказских казачьих войск.

На экстренном заседании совета, состоявшегося 17 марта 1915 г., председательствующий профессор П. П. Заболотнов доложил следующее: «Доблестная армия наша, водимая Верховным Главнокомандующим, Его Императорским Высочеством великим князем Николаем Николаевичем, выступила против порабощения единоплеменной Сербии воинствующим германизмом, волею высших судеб направлена и на великое дело собирания Руси. На этом пути — пал воинствующий Перемышль пред стойкостью и мудростью августейшего вождя, бережно сохранившего и здесь кровь сыновей России.

Верховный Главнокомандующий сокрушает оплоты и твердыни вековых врагов России и славянства,





Великий князь Николай Николаевич Романов (младший)



Академик Николай Петрович Симановский

провозгласив в своих воззваниях к угнетенным народам средней Европы к грядущей свободе, в которых нет условий для правильного развития народных цивилизаций. Русская армия под предводительством Великого князя и весь русский народ призваны вместе с союзными нациями обеспечить в будущем безопасность поработанных народов. Таким образом, мировое дело освобождения угнетенных: выковывается броня свободы народов, довершается объединение великого Русского племени; Россия во имя свободы чужой и собственной снова несет свой щит на врата Царьграда» [6].

За заслуги перед Отечеством совет университета определил: «Всепреданнейшее просить Его Императорское Высочество соизволить принять на себя звание почетного члена сего университета. Прошение представить установленным порядком через г. попечителя Казанского учебного округа в Министерство народного просвещения» [6].

19 марта от великого князя Николая Николаевича (младшего) пришла телеграмма следующего содержания: «Если Государю Императору угодно будет соизволить на избрание меня почетным членом Императорского Саратовского университета, то я с чувством искренней благодарности приму это звание как новое доказательство прочного единения нашей геройской армии с российским рассадником науки и просвещения» [7].

**Николай Петрович Симановский (1854–1922)** — один из основоположников отечественной оториноларингологии как самостоятельной научной дисциплины в России.

В 1878 г. после окончания Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии был принят на должность ординатора в клинику профессора С. П. Боткина. После защиты докторской диссертации с 1884 г.

Н. П. Симановский вел доцентский курс по оториноларингологии в академии, а 1886 г. был избран на должность профессора по дисциплине «оториноларингология». В 1892 г. он становится руководителем основанной им клиники болезней уха, горла и носа, а в 1907 г. был избран академиком Санкт-Петербургской Военно-медицинской академии.

Основные труды Н. П. Симановского посвящены исследованию болезней миндалин и туберкулеза гортани. Им изучен двигательный аппарат гортани и описана мышца в вестибулярной складке (мышца Симановского), предложен инструмент для вскрытия паратонзиллярного абсцесса (нож Симановского), внедрен в практическую медицину парахлорфенол в качестве лекарственного средства для лечения туберкулеза гортани. Н. П. Симановский уделял немало внимания организации помощи глухонемым [8,9].

8 мая 1915 г. ректор университета профессор П. П. Заболотнов предложил избрать почетным членом совета академика Н. П. Симановского за большой вклад в развитие науки и практики в области оториноларингологии и создание первой русской научной школы. Ученым были изобретены и предложены для работы ряд инструментов, в том числе лобный рефлектор на матерчатой повязке, смазыватели для носоглотки и гортани, желобоватые долота, серповидный нож для вскрытия паратонзиллярного абсцесса. По инициативе и экономической поддержке Н. П. Симановского в 1914 г. основана кафедра оториноларингологии на медицинском факультете Императорского Николаевского университета, которая стала третьей после Москвы и Петербурга и первой на периферии России [8].

На постройку клиники горловых, носовых и ушных болезней на 20 кроватей в своем родном городе Саратове Н. П. Симановский пожертвовал 100000 рублей.

Первые упоминания о предложении строительства клиники встречаются в протоколе заседания совета университета от 19 апреля 1912 г., на котором было заслушано письмо академика Н.П. Симановского: «Будучи уроженцем Саратова, я имею намерения в родном городе выстроить на свои средства клинику горловых, носовых и ушных болезней на 20 кроватей и принести ее в дар... университету. Я желал бы, чтобы эта клиника была учебно-вспомогательным учреждением при университете вместе с другими клиниками этого университета. Деньги на постройку буду вносить ежегодно, начиная с 1913 года...». Обязательным условием Н.П. Симановский поставил не только создание в Саратовском университете кафедры и клиники оториноларингологии, но и руководство ею своим учеником – М.Ф. Цытовичем. Открытие построенного корпуса лор-клиники состоялось в 1918 г. Здание было построено по проекту архитектора-художника К.Л. Мюфке [8].

Телеграммой от 10 мая 1915 г. академик Н.П. Симановский ответил, что «глубоко тронут оказанным мне высоким званием почетного профессора родного мне университета. Прошу высокопочтимый Совет университета принять мою душевную признательность» [6].

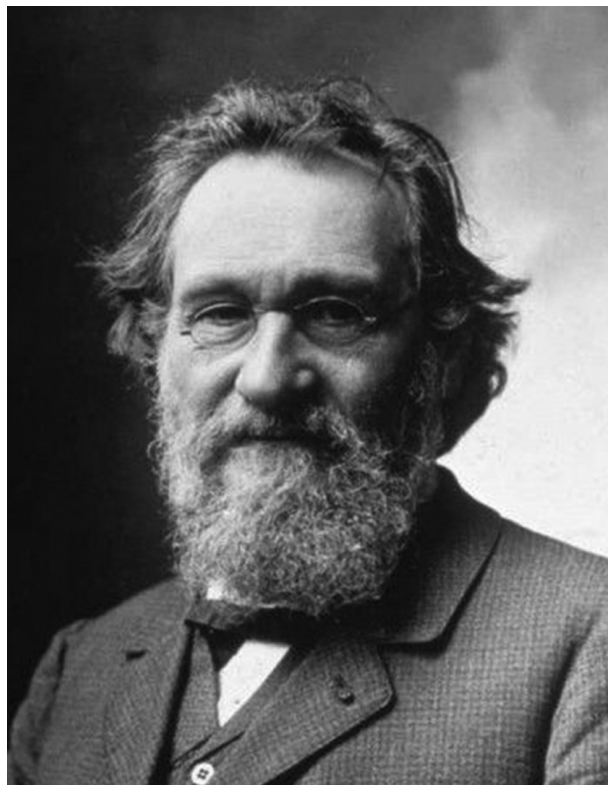
**Илья Ильич Мечников** (1845–1916) — выдающийся отечественный биолог и патолог, иммунолог и бактериолог; создатель фагоцитарной теории иммунитета, один из основоположников эволюционной эмбриологии; почетный член Петербургской академии наук (1902) и многих иностранных академий; лауреат Нобелевской премии в области физиологии и медицины (1908).

И.И. Мечников окончил естественное отделение физико-математического факультета Императорского Харьковского университета в 1864 г., а затем специализировался в Германии по паразитологии червей и эмбриологии насекомых. С 1865 г. проводил в Италии исследования по сравнительной эмбриологии средиземноморских беспозвоночных животных. После защиты докторской диссертации (1868) И.И. Мечников был избран на должность приват-доцента в Императорском Новороссийском (г. Одесса) и в Санкт-Петербургском университетах. С 1870 по 1882 г. работал профессором кафедры зоологии и сравнительной анатомии Новороссийского университета, где изучал явление фагоцитоза. По результатам исследования опубликовал обобщающий труд «Эмбриологические исследования на медузах». С 1886 г. И.И. Мечников возглавлял первую русскую пастеровскую станцию в Одессе. В 1888 г. он покинул Россию, и вся его дальнейшая научная деятельность протекала в институте Л. Пастера в Париже [10].

4 мая 1915 г. состоялся совет Императорского Николаевского университета, на котором ректор университета профессор П.П. Заболотнов доложил присутствующим, что «сего 3 мая исполнилось 70 лет со дня рождения маститого ученого И.И. Мечникова, открытия которого уже признаны всем миром. Вследствие сего он, ректор, предложил, не угодно ли было совету почтить Илью Ильича по сему поводу приветствием» [11].

Выслушав ректора, большинство членов совета высказали пожелание не только почтить Илью Ильича по этому случаю приветствием, но сделали предложение обсудить на следующем заседании вопрос об избрании его почетным членом университета.

На заседании совета 8 мая 1915 г. ректором университета вновь был поднят вопрос об избрании И.И. Мечникова почетным членом совета универси-



Профессор Илья Ильич Мечников

тета. По выслушивании и обсуждении изложенного этот вопрос был поставлен на голосование, во время которого экстраординарный профессор кафедры систематического учения о назожных и сифилитических болезнях В.И. Теревинский заявил следующее: «Отдавая должное выдающимся открытиям профессора Мечникова в области естествознания и медицины, я не считаю возможным подать свой голос против голосуемого предложения. Но в тоже время некоторые другие стороны его деятельности, оценка которых не есть дело настоящего заседания, а представляет задачу биографов и историков, удерживает меня от подачи голоса за предложение. Поэтому, я предпочитаю воздержаться от подачи своего голоса в настоящем голосовании».

После чего при одном воздержавшемся от подачи своего голоса (профессора В.И. Теревинского) совет *per acclamationem* избрал профессора И.И. Мечникова почетным членом университета.

Согласно итогам заседания были отправлены ходатайство к министру народного просвещения и телеграмма И.И. Мечникову такого содержания: «Глубоко ценя Ваши громкие заслуги перед наукой, Ваши неутомимые исследования и блестящие открытия в различных областях и признавая Вас гордостью России, Совет Императорского Николаевского университета в Саратове в заседании своем 8 мая текущего года избрал Вас своим почетным членом. Приветствуя Вас по случаю исполнившегося вашего семидесятилетия, Совет Николаевского Императорского университета выражает свое искреннее пожелание, чтобы Ваша плодотворная научная деятельность не прекращалась на многие годы и, чтобы тесная связь между Вашей научной работой и работой русских научных центров оставалась неразрывной» [11].

**Илья Александрович Шляпкин** (1858–1918) — филолог, палеограф, историк древнерусского ис-





Профессор Илья Александрович Шляпкин



Профессор Василий Иванович Разумовский

кусства. По окончании в 1881 г. историко-филологического факультета Императорского Петербургского университета он был оставлен на кафедре русского языка и словесности профессора О. Ф. Миллера. В 1886 г. Илья Александрович сдал магистерский экзамен, получил звание приват-доцента, а затем профессора Императорского Петербургского университета, где читал лекции по теме «Введение в историю русской литературы». Преподавал на Высших женских (Бестужевских) курсах, в Александровском лицее, Военно-юридической академии и Археологическом институте. Предметом исследований ученого всегда оставались палеография, археология, коллекционирование и библиофильство. И. А. Шляпкин собрал библиотеку русских книг XVII–XX вв. со множеством уникальных экземпляров, коллекцию старинных рукописей XII–XVIII вв. и автографов. Значительная часть библиотеки после его смерти поступила в библиотеку Саратовского университета [12].

31 октября 1916 г. совету Императорского Николаевского университета председателем библиотечной комиссии предложен к обсуждению вопрос об избрании профессора Императорского Петроградского университета И. А. Шляпкина почетным членом университета.

Библиотечная комиссия приняла это решение, ознакомившись с отчетом библиотекаря университета, вернувшегося из поездки в Петроград, с целью получения части библиотеки, пожертвованной И. А. Шляпкиным в собственность Николаевского Императорского университета.

Пожертвованная библиотека была ценна как размерами пожертвованных экземпляров коллекции (из 17800 названий в 70000 томах, номинальной стоимости в 10000 рублей), так и редкостью собранных изданий. Комиссией также отмечалась тщательность, выдержанность и строгая научность подбора

книг и рукописей [13]. Такая библиотека должна была удовлетворить потребности историко-филологического факультета Саратовского университета, который был создан осенью 1917 г.

В заявлении отмечалось также, что высокая ценность столь крупного дара, полученного Императорским Николаевским университетом, при всем том связана с именем крупного ученого, немало потрудившегося в течение многих лет на научно-педагогическом поприще в области историко-филологических наук.

При выслушивании и обсуждении изложенного совет университета, выражая признательность почтенному пожертвованию, избрал И. А. Шляпкина почетным членом университета.

Новость об этом была сообщена ординарному профессору Императорского Петроградского университета И. А. Шляпкину ректором в телеграмме от 25 ноября 1916 г. следующего содержания: «Совет Императорского Николаевского университета, заслушав доклад своей библиотечной комиссии о громадной услуге, оказанной этому университету Вами, как жертвователю чрезвычайно ценной библиотеки, с таким усердием и научным умением собранной в течение многих лет, а также принимая во внимание Ваши крупные научные заслуги в области историко-филологических наук, в заседании своем, 1 ноября сего года избрал Вас своим почетным членом».

В ответной телеграмме профессор И. А. Шляпкин обратился к совету университета со словами благодарности и обещанием пополнять по мере сил библиотеку университета в Саратове до конца своей жизни [13].

**Василий Иванович Разумовский (1857–1935)** — видный отечественный хирург, ученый, педагог, организатор открытия и строительства университета в Саратове.



После окончания в 1880 г. медицинского факультета Императорского Казанского университета В. И. Разумовский работал ординатором в госпитальной хирургической клинике профессора Л. Л. Лёвшина. В 1884 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «К вопросу об атрофических процессах в костях после перерезки нервов». С этого времени началась его самостоятельная деятельность как ученого, практикующего хирурга, организатора науки и здравоохранения, продолжавшаяся более 50 лет. В 1894 г. В. И. Разумовский был утвержден в звании ординарного профессора по кафедре госпитальной хирургии Императорского Казанского университета, а в 1896 г. был переведен на кафедру факультетской хирургии [14, 15].

В 1909 г. В. И. Разумовский был назначен ректором в учрежденный университет в Саратове, который он возглавлял до 17 декабря 1912 г. В связи с отказом проведения реакционной политики министра просвещения России Л. А. Кассо он был отстранен от должности ректора и лишен кафедры. С 1913 г. по март 1916 г. В. И. Разумовский занимался только преподавательской деятельностью, читая курс по оперативной хирургии, истории медицины, а с началом Первой мировой войны одновременно военно-полевой хирургии, признанный Министерством просвещения обязательным [16, 17].

3 марта 1916 г. В. И. Разумовский был командирован сроком на три недели на Западный фронт для организации хирургической помощи раненым, а 6 ноября ученому «именным Высочайшим приказом, данным Правительствующему Сенату, «<...> Всемилостивейше повелено быть Товарищем Главноуправляющего Государственным Здравоохранением» Г. Е. Рейна» [15]. Следует отметить, что в данной должности В. И. Разумовский находился недолго. Известно, что законопроект об учреждении государственного здравоохранения в Государственной Думе так и не прошел. В связи с этим он был вынужден вернуться в Саратов, где с сентября 1917 г. по поручению совета университета приступил к преподавательской деятельности.

18 ноября 1916 г. — члены совета Императорского Николаевского университета внесли предложение к утверждению почетным членом университета кандидатуру первого ректора — Василия Ивановича Разумовского период, когда он находился на новом месте службы в Петрограде. Заявление профессора П. П. Заболотного на заседании совета начиналось со следующих слов: «Заслуги Василия Ивановича как профессора, клинициста-хирурга, научного и общественного деятеля хорошо известны членам Совета и не нуждаются в каких-либо доказательствах» [16], поэтому основной темой заявления стало участие В. И. Разумовского в организации и строительстве университета.

В протоколе совета записано, что «в момент принятия Василием Ивановичем поста первого ректора, учредителя и строителя нового университета, он (университет) существовал лишь в идее и на бумаге. Здания, отданные в распоряжение ректора, не были приспособлены для преподавания, а лабораторий и кабинетов не было вообще. Таким образом, Василию Ивановичу пришлось заниматься не только организацией кафедр и самого учебного процесса, но и стать членом строительной комиссии по сооружению зданий Императорского Николаевского университета. Подмечается, что ректор участвовал не только в создании общей идеи сооружений,

но и в детальной разработке. Благодаря организаторской работе В. И. Разумовского, 23 сентября 1909 г. начались занятия и чтение лекций на первом курсе медицинского факультета» [18].

Другим поводом для выдвижения в почетные члены университета стало и то, что 28 апреля 1916 г. исполнялось 35-летие научно-педагогической деятельности В. И. Разумовского.

К моменту выдвижения В. И. Разумовского в почетные члены, помимо учебных корпусов, университет имел три здания для клиник: хирургической, терапевтической направленности и ушных, носовых и горловых болезней имени академика Н. П. Симановского.

Расставаясь и желая ознаменовать плодотворную деятельность на посту русской науки и просвещения, а также заслуги перед университетом как первого ректора и строителя совету было предложено избрать заслуженного ординарного профессора Василия Ивановича Разумовского почетным членом Императорского Николаевского университета [16].

В своих воспоминаниях В. И. Разумовский писал, что «наивысшую благодарность и награду он получил от Саратовского университета, который в 1916 г. избрал его в почетные члены» [18].

Таким образом, за весомый вклад в развитие отечественной и мировой медицинской науки советом Императорского Николаевского университета в дореволюционный период были избраны почетными членами выдающиеся российские ученые: Д. Н. Зёрнов, Н. П. Симановский, И. И. Мечников, И. А. Шляпкин, В. И. Разумовский, а также видный государственный и общественный деятель и Верховный главнокомандующий всеми вооруженными силами Российской империи Н. Н. Романов (младший) в период Первой мировой войны (1914–1915 гг.).

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

## References (Литература)

1. The charter of the Imperial Moscow University; November 5, 1804; Chapter V; № 40–46. Russian (Устав Императорского Московского университета; 5 ноября 1804; Глава V; № 40–46).
2. Chronicle of Moscow University; TsIAM, fund number 459, op. 11 units hr 2, l. 76. Russian (Летопись Московского университета; Центральный исторический архив Москвы, фонд 459, оп. 11, ед. хр. 2, л. 76).
3. Zernov Dmitry Nikolaevich. Big Medical Encyclopedia (BME). Moscow: Medicine, 1981. Vol. 6: 1307–8. Russian (Зёрнов Дмитрий Николаевич. Большая медицинская энциклопедия (БМЭ). М.: Медицина, 1981. Т. 6: 1307–8).
4. Nikolenko VN, Shvedovchenko AI, Oganessian MV, et al. To the 175th anniversary of the birth of Professor D. N. Zernov. *Saratov journal of medical science* 2019; 15 (3): 725–9. Russian (Николенко В. Н., Шведовченко А. И., Оганесян М. В. и др. К 175-летию со дня рождения профессора Д. Н. Зёрнова. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2019; 15 (3): 725–9).
5. Gos. archive of the Saratov region, fund number: 393, unit number. hr.: 467, List No.: 1, p. 1–28. The case of the Chancellery of the Council of the Imperial Nikolaev University on the election of an honorary member of Zernov. Russian (Государственный архив Саратовской области (ГАСО), фонд 393, оп. 1, ед. хр. 467, с. 1–28. Дело канцелярии Совета Императорского Николаевского университета об избрании почетным членом Д. Н. Зёрнова).
6. The case of the Chancellery of the Council of the Imperial Nikolaev University on the election of Prince Nikolai, Simanovsky, Mechnikov as honorary members. Gos. archive of the Saratov region, fund number: 393, unit number. hr.: 595, item no.: 1, p. 1–37. Russian (ГАСО, ф. 393, оп. 1, ед. хр. 595, с. 1–37. Дело канцелярии совета Императорского Николаевского университета об избрании почетными членами Великого

князя Николая Николаевича (младшего), Н. П. Симановского, И. И. Мечникова).

7. News of the Imperial Nikolaev University of 1916; vol. 7 (2); p. 128–9. Russian (Известия Императорского Николаевского университета, 1916; Т. 7; (вып. 2): 128–9).

8. Simanovsky Nikolai Petrovich. Big Medical Encyclopedia (BME). Moscow: Medicine, 1984. Vol. 23: 727–8. Russian (Симановский Николай Петрович. Большая медицинская энциклопедия (БМЭ). М.: Медицина, 1984. Т. 23:727-8).

9. Mareev OV, Zavyalov AI. Scientific and practical contribution of professor M.F. Tsytovich to the development of national otorhinolaryngologists. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (1): 127–31. Russian (Мареєв О.В., Завьялов А.И. Научно-практический вклад профессора М. Ф. Цытовича в развитие отечественной оториноларингологии. Саратовский научно-медицинский журнал 2020;16 (1): 127–31).

10. Mechnikov Ilya Ilyich. Big Medical Encyclopedia (BME). Moscow: Medicine, 1981. Vol. 15: 390–4. Russian (Мечников Илья Ильич. Большая медицинская энциклопедия (БМЭ). М.: Медицина, 1981. Т. 15: 390-4).

11. News of the Imperial Nikolaev University of 1916; 7 (2); p. 125–7. Russian (Известия Императорского Николаевского университета, 1916; 7; (2): 125–7).

12. Okulich-Kazarin N, Shlyapkin IA. Obituary; Uniformschool 1919; (3-4): 62–6. Russian (Окулич-Казарин Н. Шляпкин И. А. Некролог; Единая школа 1919; (3-4): 62–6).

13. Gos. archive of the Saratov region, fund number: 393, unit number. hr.: 712, item no. of inventory: 1, p. 1–13. The case of the Chancellery of the Council of the Imperial Nikolaev University on the election of honorary members... Razumovsky, Shlyapkin. Russian (ГАСО, ф. 393, ед. хр. 712, оп. 1, с. 1–13. Дело канцелярии Совета Императорского Николаевского университета об избрании почетными членами В.И. Разумовского, И.А. Шляпкина).

14. SSMU Archive. Personal data file of V.I. Razumovsky. Fund 844. Singlerepository 2327. Sv. 78. Russian (Архив Саратовского государственного медицинского университета, личное дело В.И. Разумовского, ф. 844, св. 78, ед. хр. 2327 «а», л. 78об–79об.).

15. Nushtaev IA, Zavyalov AI, Utz SR, Yatskevich SN. Razumovsky Vasily Ivanovich. In the book: Employees and graduates of the Saratov State Medical University — Honored Scientists of the Russian Federation (historical and biographical essays). Saratov: Publishing House of SSMU, 2014: 131–6. Russian (Нуштаев И.А., Завьялов А.И., Утц С.Р., Яцкевич С.Н. Разумовский Василий Иванович. В кн.: Сотрудники и выпускники Саратовского государственного медицинского университета — заслуженные деятели науки РФ (историко-биографические очерки). Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2014: 131-6).

16. Solomonov VA. Razumovsky Vasily Ivanovich. In the book: Professors and doctors of sciences of the Saratov region. 1909–1999: Biographical Reference: In 8 vol. Vol. 1. 1909–1917. Saratov: Publishing house of Sarat. University, 2000: 121–30. Russian (Соломонов В.А. Разумовский Василий Иванович. В кн.: Профессора и доктора наук Саратовской области. 1909–1999: Биографический справочник: в 8 т. Т. 1. 1909–1917. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 2000: 121–30).

17. Overview of teaching at the medical faculty of the Imperial Nikolaev University for the 1916–1917 academic year. Saratov, 1916: 22–4. Russian (Обозрение преподавания по медицинскому факультету Императорского Николаевского университета за 1916–1917 учебный год. Саратов, 1916: 22–4).

18. Bluvshstein GA, Solomonov VA, Kats VI, Maslov VI. Vasily Ivanovich Razumovsky: Surgeon, Scientist, Teacher/Under. total ed. P.V. Glybochco. Saratov: Publishing House of SSMU, 2009; 259 p. Russian (Блувштейн Г.А., Соломонов В.А., Кац В.И., Маслов В.И. Василий Иванович Разумовский: Хирург, Ученый, Педагог / под. общ. ред. П.В. Глыбочко. Саратов: Изд-во Саратов. гос. мед. ун-та, 2009; 259 с.).

## ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В «САРАТОВСКИЙ НАУЧНО-МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»

### 1. Общая информация

В «Саратовском научно-медицинском журнале» публикуются статьи, посвященные различным проблемам теоретической и практической медицины, вопросам организации здравоохранения и его истории. **Не допускается присутствие в статье материалов рекламного характера.** Рукописи могут быть представлены в следующих форматах: оригинальная статья, обзор, краткое сообщение, письмо в редакцию, авторское мнение, лекция, передовая статья (обычно по приглашению редакции). Авторам необходимо указать принадлежность рукописи шифру (-ам) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с приказом Минобрнауки России от 23 октября 2017 года №1027 «Об утверждении номенклатуры научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени». При подаче статей, содержащих результаты диссертационных исследований, авторам рекомендуется обращать внимание на перечень научных специальностей, по которым «Саратовский научно-медицинский журнал» включен в Перечень ВАК.

Рукописи обычно оцениваются двумя независимыми рецензентами, после чего редакционной коллегией принимается решение о возможности публикации представленной рукописи.

Представляемый материал должен быть **оригинальным, ранее не опубликованным (!)**. При выявлении факта нарушения данного положения (дублирующая публикация, плагиат, самоплагиат и т.п.) редакция оставляет за собой право отозвать статью от публикации и отказать всем авторам в дальнейшем сотрудничестве.

Общий объем **оригинальной статьи** и обзоров (включая библиографический список, резюме, таблицы и подписи к рисункам) не должен превышать **40 тысяч знаков**. Общий объем писем в редакцию, **кратких сообщений**, авторских мнений не должен превышать **10 тысяч знаков**.

В зависимости от типа рукописи **ограничивается объем иллюстративного материала**. В частности, оригинальные статьи, обзоры и лекции могут иллюстрироваться не более чем тремя рисунками и тремя таблицами, объем иллюстративного материала для краткого сообщения ограничен или одной таблицей, или одним рисунком. Авторские мнения и письма в редакцию публикуются без иллюстративных материалов.

Рукописи, имеющие нестандартную структуру, могут быть представлены для рассмотрения после предварительного согласования с редакцией журнала, при этом необходимо предварительно представить в редакцию мотивированное ходатайство с указанием причин невозможности выполнения основных требований к рукописям, установленных в «Саратовском научно-медицинском журнале». Редакция оставляет за собой право разрешить публикацию подобных статей по решению редакционной коллегии.

Неполучение авторами в течение двух недель с момента отправки статьи какого-либо ответа означает, что письмо не поступило в редакцию и следует повторить его отправку.

Работы должны быть оформлены в соответствии с указанными далее требованиями. Рукописи, не оформленные в соответствии с требованиями

журнала, а также опубликованные в других изданиях, к рассмотрению не принимаются.

Редакция рекомендует авторам при оформлении рукописей придерживаться также Единых требований к рукописям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE). Полное соблюдение указанных требований значительно ускорит рассмотрение и публикацию статей в журнале.

**Авторы несут полную ответственность** за содержание представляемых в редакцию материалов, в том числе за наличие в них информации, нарушающей нормы международного авторского, патентного или иных видов прав каких-либо физических или юридических лиц. Представление авторами рукописи в редакцию «Саратовского научно-медицинского журнала» является подтверждением гарантированного отсутствия в ней указанных нарушений. В случае возникновения претензий третьих лиц к опубликованным в журнале авторским материалам все споры решаются в установленном законодательством порядке между авторами и стороной обвинения. Изъятие редакцией данного материала из опубликованного печатного тиража не производится. Изъятие его из электронной версии журнала возможно при условии полной компенсации морального и материального ущерба, нанесенного редакции авторами.

Редакция оставляет за собой право редактирования статей и изменения стиля изложения, не оказывающих влияния на содержание. Кроме того, редакция оставляет за собой право отклонять рукописи, не соответствующие уровню журнала, возвращать рукописи на переработку и/или сокращение объема текста. Редакция может потребовать от автора представления исходных данных, с использованием которых были получены описываемые в статье результаты, для оценки рецензентом степени соответствия исходных данных и содержания статьи.

При представлении рукописи в редакцию журнала автор передает неисключительные имущественные права на использование рукописи и всех относящихся к ней сопроводительных материалов, в том числе на воспроизведение в печати и Интернете, на перевод рукописи на иностранные языки и т.д. Указанные права автор передает редакции журнала без ограничения срока их действия и на территории всех стран мира без исключения.

### 2. Порядок представления рукописи в журнал

Рукопись вместе с сопроводительным письмом представляется в печатном или электронном виде (лично, по почте или электронной почтой **ssmj@list.ru**). Сопроводительное письмо должно быть подписано всеми авторами. Образец сопроводительного письма представлен на сайте журнала в разделе «Документы».

**Сопроводительное письмо** к статье должно содержать:

- 1) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
- 2) имя, адрес и телефонный номер автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими



авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;

3) сведения о статье: тип рукописи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) в соответствии с номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приказ Минобрнауки России от 23 октября 2017 года №1027), в совокупности **не более двух специальностей**; количество печатных знаков с пробелами, включая список литературы, резюме, таблицы и подписи к рисункам, с указанием детализации по количеству печатных знаков в следующих разделах: текст статьи; резюме (на рус. яз.), резюме (на англ. яз.); количество ссылок в списке литературы; количество таблиц; количество рисунков;

4) фамилии, имена и отчества всех авторов статьи полностью.

### 3. Требования к представляемым рукописям

Соблюдение данных требований позволит авторам правильно подготовить рукопись к представлению в редакцию.

#### 3.1. Технические требования к тексту рукописи

Принимаются статьи, написанные на русском (с наличием перевода некоторых разделов на английский язык; см. правила далее) или английском языках. При подаче статьи, написанной полностью на английском языке, представление русского перевода названия статьи, фамилий, имен и отчеств авторов, резюме не является обязательным.

Текст статьи должен быть напечатан в программе Microsoft Office Word (файлы RTF и DOC). Шрифт Times New Roman, кегль 12 pt., черного цвета, выравнивание по ширине. Интервалы между абзацами отсутствуют. Первая строка — отступ на 6 мм. Шрифт для подписей к рисункам и текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Обозначения единиц измерения различных величин, сокращениям типа «г.» (год) должен предшествовать знак неразрывного пробела, отмечающий наложение запрета на отрыв их при верстке от определяемого ими числа или слова. То же самое относится к набору инициалов и фамилий. При использовании в тексте кавычек применяются так называемые типографские кавычки («»). Тире обозначается символом « — » (длинное тире); дефис «-».

На 1-й странице приводятся: УДК; заявляемый тип статьи (оригинальная статья, обзор и др.); шифр (-ы) научной (-ых) специальности (-ей) — **не более двух**; название статьи; инициалы и фамилии всех авторов с указанием полного официального названия учреждения места работы и его подразделения, должности, ученых званий и степени (если есть); отдельно приводится полная контактная информация об ответственном авторе (фамилия, имя и отчество контактного автора указываются полностью!). Название статьи, инициалы и фамилии авторов и информация о них (место работы, должность, ученое звание, ученая степень) следует представлять на двух языках — русском и английском.

Формат ввода данных об авторах: инициалы и фамилия автора, полное официальное наименование организации места работы, подразделение, должность, ученое звание, ученая степень (указываются все применимые позиции через запятую).

Данные о каждом авторе, кроме последнего, должны оканчиваться **обязательно** точкой с запятой.

#### 3.2. Подготовка текста рукописи

Статьи о результатах исследования (оригинальные статьи и краткие сообщения) должны содержать последовательно следующие разделы: «Резюме» (на русском и английском языках), «Введение», «Материал и методы», «Результаты», «Обсуждение», «Заключение/Выводы», «Конфликт интересов», «References (Литература)». Статьи другого типа (обзоры, лекции, клинические случаи, авторские мнения, письма в редакцию) могут оформляться иначе.

##### 3.2.1. Название рукописи

Название должно отражать основную цель статьи. Для большинства случаев длина текста названия ограничена 150 знаками с пробелами. Необходимость увеличения количества знаков в названии рукописи согласовывается в последующем с редакцией.

##### 3.2.2. Резюме

Резюме (на русском и английском языках) должно обеспечить понимание главных положений статьи. Для статей о результатах исследования резюме обязательно должно содержать следующие разделы: *Цель; Материал и методы; Результат; Заключение*. Объем резюме на русском языке не должен превышать 1500 знаков с пробелами. Перед основным текстом резюме необходимо повторно указать авторов и название статьи (в счет количества знаков не входит). В конце резюме требуется привести не более пяти ключевых слов. Желательно использовать общепринятые термины ключевых слов, отраженные в контролируемых медицинских словарях.

##### 3.2.3. Введение

В конце данного раздела необходимо сформулировать основную *цель* работы (для статей о результатах исследования).

##### 3.2.4. Материал и методы

В достаточном объеме должна быть представлена информация об организации исследования, объекте исследования, исследуемой выборке, критериях включения/исключения, методах исследования и обработки полученных данных. Обязательно указывать критерии распределения объектов исследования по группам. Необходимо подробно описать использованную аппаратуру и диагностическую технику с указанием ее основной технической характеристики, названия наборов для гормонального и биохимического исследований, нормальных значений для отдельных показателей. При использовании общепринятых методов исследования требуется привести соответствующие литературные ссылки; указать точные международные названия всех использованных лекарств и химических веществ, дозы и способы применения (пути введения).

Если в статье содержится **описание экспериментов на животных и/или пациентах**, следует указать, соответствовала ли их процедура стандартам этического комитета или Хельсинкской декларации 1975 года и ее пересмотра в 1983 году.

**Статьи о результатах клинических исследований** должны содержать в данном разделе информацию о соблюдении принципов Федерального закона от 12 апреля 2010 года №61 «Об обращении лекар-

ственных средств» (для исследований, проводимых на территории Российской Федерации) и/или принципов Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Участники исследования должны быть ознакомлены с целями и основными положениями исследования, после чего подписать письменно оформленное согласие на участие. Авторы должны изложить детали этой процедуры при описании протокола исследования в разделе «Материал и методы» и указать, что этический комитет одобрил протокол исследования. Если процедура исследования включает рентгенологические опыты, то желательно привести их описание и дозы экспозиции в данном разделе.

Пример:

Исследование выполнено в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников получено письменное информированное согласие.

Авторы, представляющие **обзоры литературы**, должны включить в них раздел, в котором описываются методы, используемые для нахождения, отбора, получения информации и синтеза данных. Кроме того, эти методы требуется указать и в резюме.

Описывать **статистические методы** необходимо настолько детально, чтобы грамотный читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные авторами результаты. По возможности, полученные данные должны подвергаться количественной оценке и представляться с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы).

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы», при этом саму статистическую обработку данных следует рассматривать не как вспомогательный, а как основной компонент исследования. Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Недопустимы фразы типа: «использовались стандартные статистические методы» без конкретного их указания. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р» (например: «Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05»). В каждом конкретном случае желательно указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий Хи-квадрат=12,3, число степеней свободы  $df=2$ ,  $p=0,0001$ ). Требуется давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Например,  $M$  — выборочное среднее,  $m$  — ошибка среднего. Далее в тексте статьи необходимо указать объем выборки ( $n$ ), использованный для вычисления статистических критериев. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, требуется указывать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты данных проверок (например, как подтверждался факт нормальности распределения при использовании параметрических методов статистики). Следует избегать неконкретного использования терминов, имеющих несколько

значений (например, существует несколько вариантов коэффициента корреляции: Пирсона, Спирмена и др.). Средние величины не следует приводить точнее чем на один десятичный знак по сравнению с исходными данными. Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета и его версию.

### 3.2.5. Результаты

В данном разделе констатируются полученные результаты, подкрепляемые наглядным иллюстративным материалом (таблицы, рисунки). Не следует повторять в тексте все данные из таблиц или рисунков; выделяются или суммируются только важные наблюдения. Не допускаются здесь выражение авторского мнения и интерпретация полученных результатов, так же как и ссылки на работы других авторских коллективов.

### 3.2.6. Обсуждение

Данный раздел не должен содержать обсуждений, которые не касаются данных, приведенных в разделе «Результаты». Допускаются ссылки на работы других авторских коллективов. Авторам необходимо выделить новые и важные аспекты исследования, а также выводы, которые из них следуют. Требуется избегать в разделе «Обсуждение» дублирования данных или другого материала, уже приведенного в разделах «Введение» или «Результаты». В этом разделе обсуждается возможность применения полученных результатов, в том числе и в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Проведенные наблюдения сравниваются с другими исследованиями в данной области. Сделанные заключения связываются с целями исследования. При этом следует избегать «неквалифицированных», необоснованных заявлений и выводов, не подтвержденных полностью фактами. В частности, авторам не следует делать никаких заявлений, касающихся экономической выгоды и стоимости, если в рукописи не представлены соответствующие экономические данные и анализы. Не стоит претендовать на приоритет или ссылаться на работу, которая еще не закончена. Новые гипотезы формулируются в том случае, когда это оправданно. Необходимо четко обозначить, что это только гипотезы. В раздел «Обсуждение» могут быть также включены обоснованные рекомендации.

### 3.2.7. Заключение/Выводы

Данный раздел может быть написан или в виде общего заключения, или в виде конкретизированных выводов, в зависимости от специфики статьи.

### 3.2.8. Конфликт интересов

В данном разделе необходимо указать любые финансовые взаимоотношения, которые способны привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Если конфликта интересов нет, то пишется: «Конфликт интересов не заявляется».

Кроме того, здесь приводятся источники финансирования работы. Основные источники финансирования должны быть отражены под заголовком статьи в виде организаций-работодателей авторов рукописи. В тексте же раздела «Конфликт интересов» указывается тип финансирования организациями-работодателями (НИР и др.), а также информация о дополни-

тельных источников: спонсорская поддержка (гранты различных фондов, коммерческие спонсоры).

В данном разделе отмечается, если это применимо, коммерческая заинтересованность отдельных физических и/или юридических лиц в результатах работы, наличие в рукописи описаний объектов патентного или любого другого вида прав (кроме авторского).

### 3.2.9. Благодарности

Данный раздел не является обязательным, но его наличие желательно, если это применимо.

Все участники, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены в разделе «Благодарности». В качестве примера тех, кому следует выражать благодарность, можно привести лиц, осуществляющих техническую поддержку, помощников в написании статьи или руководителя подразделения, обеспечивающего общую поддержку. Необходимо также выражать признательность за финансовую и материальную поддержку. Группы лиц, чье участие в работе не отвечает критериям авторства, могут быть перечислены как «клинические исследователи» или «участники исследования». Их функция должна быть описана, например, следующим образом: «участвовали как научные консультанты», «критически оценивали цели исследования», «собирали данные» или «принимали участие в лечении пациентов, включенных в исследование».

### 3.2.10. References (Литература)

Редакция рекомендует ограничивать, по возможности, список литературы *двадцатью* источниками для оригинальных статей и кратких сообщений и *пятнадцатью* источниками для обзоров и лекций. Ссылки нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Ссылки обозначаются в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка. Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут авторы!

Не допускаются ссылки на работы, которых нет в списке литературы, и наоборот: все документы, на которые делаются ссылки в тексте, должны быть включены в список литературы; недопустимы ссылки на не опубликованные в печати и в официальных электронных изданиях работы, а также на работы многолетней давности (более 10 лет). Исключение составляют только редкие высокоинформативные работы.

С 1 января 2014 года журнал перешел на формат оформления библиографических ссылок, рекомендуемый Американской национальной организацией по информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятый National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>. Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus.

В библиографическом описании приводятся фамилии авторов до трех, после чего для отечественных публикаций следует указать «и др.», для зарубежных — «et al.». При описании статей из журналов приводят в следующем порядке выходные данные: фамилия и инициалы авторов, название статьи, название журнала, год, том, номер, страницы (от и до). При описании статей из сборников указывают выходные данные: фамилия, инициалы, название статьи, название сборника, место издания, год издания, страницы (от и до).

Для статьи в **русскоязычном источнике** приводится его официальный перевод на английский язык, указанный в статье-первоисточнике.

Название журнала-источника необходимо приводить в формате, рекомендованном на его официальном сайте или публикуемом непосредственно в издании: англоязычная колонка, колонтитулы и др. (официальный перевод или транслитерация). При отсутствии официального англоязычного наименования журнала-источника выполняется его транслитерация.

### Примеры оформления ссылок:

Англоязычная статья (следует обратить внимание на отсутствие точек между инициалами авторов, при сокращении названия журнала, а также после названия журнала):

Vayá A, Suescun M, Solá E, et al. Rheological blood behaviour is not related to gender in morbidly obese subjects. *Clin Hemorheol Microcirc* 2012; 50 (3): 227–9.

Русскоязычная статья с транслитерацией:

Isaeva IV, Shutova SV, Maksinev DV, Medvedeva GV. On the question of sex and age characteristics of blood. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* 2005; (4): 45–7. Russian (Исаева И. В., Шутова С. В., Максинева Д. В., Медведева Г. В. К вопросу о половых и возрастных особенностях крови. *Современные наукоемкие технологии* 2005; 4: 45–7).

Shalnova SA, Deev AD. Russian mortality trends in the early XXI century: official statistics data. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2011; 10 (6): 5–10. Russian (Шальнова С. А., Деев А. Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века: по данным официальной статистики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011; 10 (6): 5–10).

Книга:

Ivanov VS. Periodontal diseases. Moscow: Meditsina, 1989; 272 p. Russian (Иванов В. С. Заболевания пародонта. М.: Медицина, 1989; 272 с.).

Глава в англоязычной книге:

Nichols WW, O'Rourke MF. Aging, high blood pressure and disease in humans. In: Arnold E, ed. *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. 3rd ed. London/Melbourne/Auckland: Lea and Febiger, 1990; p. 398–420.

Глава в русскоязычной книге:

Diagnosics and treatment of chronic heart failure. In: *National clinical guidelines*. 4<sup>th</sup> ed. Moscow: Silicea-Polygraf, 2011; p. 203–93. Russian (Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. В кн.: *Национальные клинические рекомендации*. 4-е изд. М.: Силицея-Полиграф, 2011; с. 203–96).



Интернет-ссылка:

Panteghini M. Recommendations on use of biochemical markers in acute coronary syndrome: IFCC proposals. eJIFCC 14. URL: <http://www.ifcc.org/ejifcc/vol14no2/1402062003014n.htm> (28 May 2004).

Автореферат диссертации:

Hokhlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD abstract. Dushanbe, 2009; 19 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 19 с.).

Для автореферата докторской диссертации указывается: DSc abstract (автореф. дис. ... д-ра мед. наук).

Диссертация:

Hokhlova DP. Ultrasound assessment of uterine involution in parturients with different parity and mass-height ratio: PhD diss. Dushanbe, 2009; 204 p. Russian (Хохлова Д.П. Ультразвуковая оценка инволюции матки у родильниц с различным паритетом и массо-ростовым коэффициентом: дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2009; 204 с.).

Для докторской диссертации указывается: DSc diss. (дис. ... д-ра мед. наук).

### 3.2.11. Графический материал

Объем графического материала — минимально необходимый. Если рисунки были опубликованы ранее, следует указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на их воспроизведение от держателя права на публикацию. Разрешение требуется независимо от авторства или издателя, за исключением документов, не охраняющихся авторским правом.

Рисунки и схемы в электронном виде представляются с расширением JPEG, GIF или PNG (разрешение 300 dpi). Рисунки можно представлять в различных цветовых вариантах: черно-белый, оттенки серого, цветные. Цветные рисунки окажутся в цветном исполнении только в электронной версии журнала, в печатной версии журнала они будут публиковаться в оттенках серого. Микрофотографии должны иметь метки внутреннего масштаба. Символы, стрелки или буквы, используемые на микрофотографиях, должны быть контрастными по сравнению с фоном. Если используются фотографии людей, то либо эти люди не должны быть узнаваемыми, либо к таким фото должно быть приложено письменное разрешение на их публикацию. Изменение формата рисунков (высокое разрешение и т.д.) предварительно согласуется с редакцией. Редакция оставляет за собой право отказать в размещении в тексте статьи рисунков нестандартного качества.

Рисунки должны быть пронумерованы последовательно в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Подготавливаются подрисовочные подписи в порядке нумерации рисунков.

В названии файла с рисунком необходимо указать фамилию первого автора и порядковый номер рисунка в тексте, например: «Иванов\_рис1. GIF».

### 3.2.12. Таблицы

Все таблицы необходимо подготовить в **отдельном** RTF-файле. В названии файла следует указать фамилию первого автора и слово «таблицы», например: «Иванов\_таблицы. RTF».

Таблицы должны иметь заголовки и четко обозначенные графы, удобные для чтения. Шрифт для текста таблиц должен быть Times New Roman, кегль не менее 10 pt. Каждая таблица печатается через 1 интервал. Фототаблицы не принимаются.

Таблицы нумеруются последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Каждой из них дается краткое название. Каждый столбец в таблице должен иметь короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Аббревиатуры, приведенные в таблице, обязательно должны быть раскрыты в примечании к таблице, даже если они были расшифрованы в тексте статьи или в предыдущей таблице. В примечании также помещаются любые разъяснения.

Все показатели в таблицах должны быть тщательно выверены авторами и соответствовать цифрам в тексте. Необходимо указать единицы измерения ко всем показателям, на русском языке.

### 3.2.13. Единицы измерения и сокращения

Измерения приводятся по системе СИ и шкале Цельсия. Сокращения отдельных слов, терминов, кроме общепринятых, не допускаются. Все вводимые сокращения расшифровываются полностью при первом появлении в тексте статьи, с последующим указанием сокращения в скобках. Не следует использовать аббревиатуры в названии статьи и в резюме.

**4. Руководство по техническим особенностям подачи рукописей в редакцию журнала** читайте на сайте [www.ssmj.ru](http://www.ssmj.ru) в разделе «Авторам».

### Контактная информация:

Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. СГМУ, редакция «Саратовского научно-медицинского журнала».

Тел.: +7 (8452) 393978.

Факс: +7 (8452) 511534.

E-mail: [ssmj@list.ru](mailto:ssmj@list.ru)

**Посненкова Ольга Михайловна** — заведующий отделом по выпуску журнала, доктор медицинских наук.

**Фомкина Ольга Александровна** — ответственный секретарь, доктор медицинских наук, доцент.