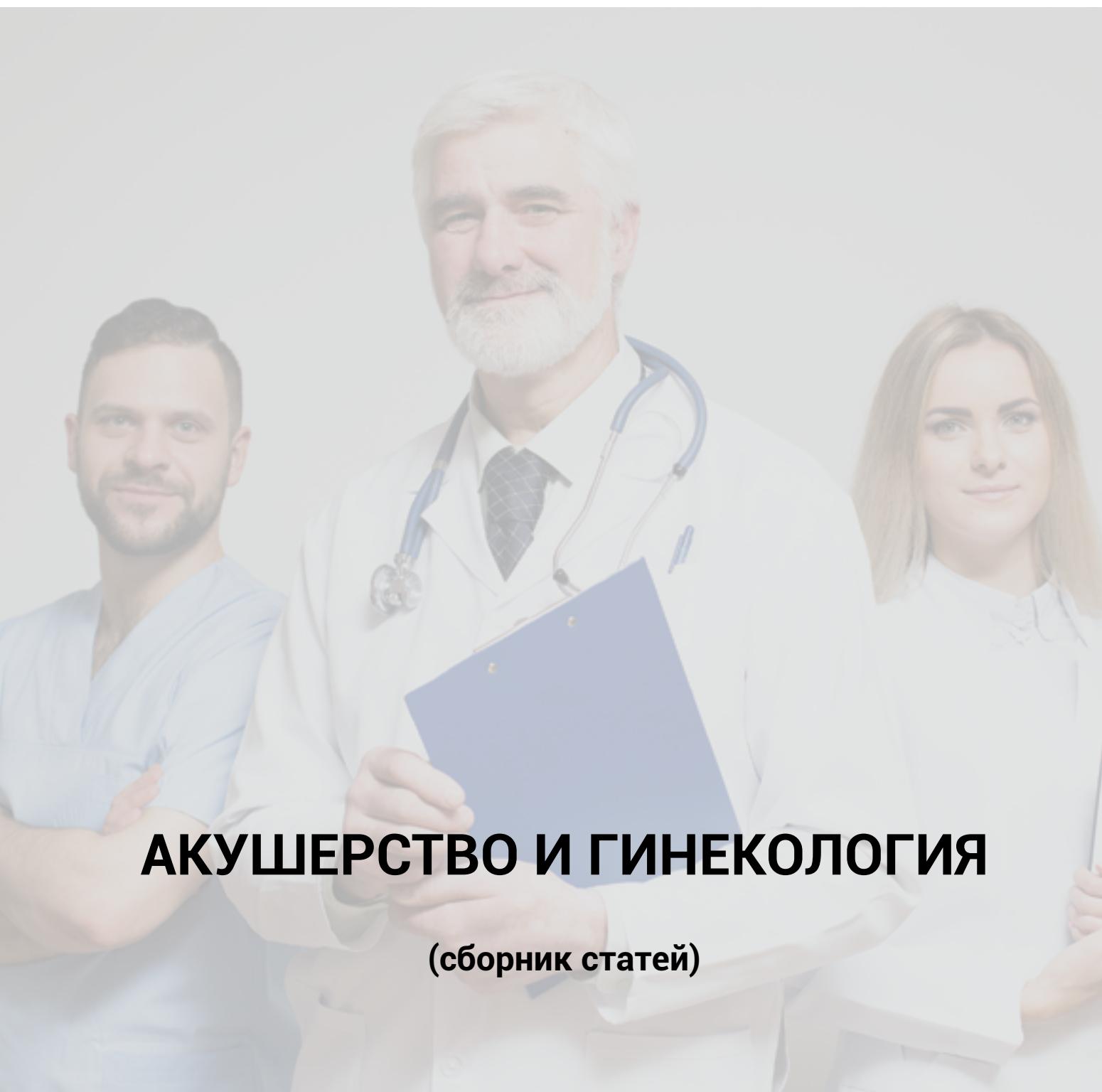




№189 июнь 2020  
ISSN: 2071-5943

# Уральский медицинский журнал

Специализированный  
научно-практический журнал



**АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**  
(сборник статей)



*Редактор номера "Гинекология" УМЖ, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, доктор медицинских наук  
Обоскалова Татьяна Анатольевна*

Глубокоуважаемые коллеги!

2020г. является юбилейным для Уральского государственного медицинского университета, которому исполнилось 90 лет!

Постановлением СНК РСФСР от 10 июля 1930 года был создан Свердловский государственный медицинский институт. Институт начал функционировать в составе 14 преподавателей, в том числе 3-х профессоров и 2-х доцентов и 182-х студентов.

Университет сегодня — это около 5 тысяч студентов, ординаторов, аспирантов и слушателей, обучающихся на 80 кафедрах 10 факультетов и отделениях, 40 клинических базах в лучших ЛПУ и НИИ. В университете работают 2 члена-корреспондента РАН, 5 заслуженных деятелей науки, более 22-х Заслуженных врачей и 5 заслуженных работников высшей школы РФ, 2 лауреата премии Правительства РФ, 2 лауреата премии имени Г.Ф. Ланга (РАМН) и 7 — премии имени отцов-основателей города Екатеринбурга В.Н. Татищева и Г.В. де Геннинна. Из общего числа участвующих в образовательной деятельности преподавателей 73% имеют учченую степень, ученое звание, их них доктора наук составляют 23% — это один из самых высоких показателей среди медицинских вузов страны.

Многие выпускники стали крупными государственными деятелями, руководителями лечебно-профилактических учреждений, известными в России и за рубежом научными работниками, основавшими научные школы по многим направлениям медицинских знаний.

• Парин Василий Васильевич (1903-1971г.г.) - советский физиолог, автор классических исследований рефлекторной

регуляции лёгочного сердечного кровообращения, в 1933—1941 — заведующий кафедрой физиологии, декан лечебного факультета, директор Свердловского медицинского института. Впоследствии - вице-президент Академии медицинских наук СССР, директор Института медико-биологических проблем Минздрава СССР, академик АН СССР и АМН СССР.

• Ковригина Мария Дмитриевна ( 1910-1995г.г.) одна из первых выпускниц Свердловского медицинского института 1936 г. С 1942 г. зам. наркома здравоохранения СССР, с 1950 г. министр здравоохранения РСФСР, 1954—1959 гг. министр здравоохранения СССР. С 1959 г. ректор Центрального ордена Ленина института усовершенствования врачей, доктор медицинских наук, профессор;

• Стародубов Владимир Иванович (род. в 1950г.) - выпускник 1973г., заместитель Министра здравоохранения РСФСР, министр здравоохранения Российской Федерации , Директор ЦНИИОИЗ, доктор медицинских наук, профессор; академик РАН, академик РАМН;

• Михаил Альбертович Мурашко (род в 1967г.) - выпускник 1992г., С 1996 г. главный врач Перинатального центра в Республике Коми (г. Сыктывкар), впоследствии Министр здравоохранения Республики Коми , руководитель Росздравнадзора Российской Федерации , с 21 января 2020 года - министр здравоохранения Российской Федерации, Доктор медицинских наук.

Бывшие студенты становились ректорами родного ВУЗа.

• Климов Василий Николаевич (12.02.1919-07.05.1990) — выпускник 1952г., ректор Свердловского государственного медицинского института с 1962 по 1983 гг., Заслуженный деятель науки РСФСР (1981).

• Анатолий Петрович Ястребов (1939-2018г.г.) - ректор Свердловского медицинского института, затем Уральской государственной медицинской академии, с 1984 по 2005г.г. , член-корреспондент РАН.

• Кутепов Сергей Михайлович, выпускник 1973г. . ректор Уральского государственного медицинского университета (УГМУ) С 2006 г. по 2017 г., член-корреспондент РАН, в настоящее время Президент УГМУ

• Ковтун Ольга Петровна, выпускница 1979г., ректор УГМУ с 2018г, член-корреспондент РАН.

2020г. значим великой датой Победы советского народа в Великой Отечественной войне. Преподаватели и студенты тех лет были участниками героической борьбы на фронте и в тылу.

Будущий ректор Климов Василий Николаевич был военным фельдшером, воевал на Ленинградском фронте, награжден 2-мя орденами Красной Звезды и орденом Отечественной войны II степени, медалями.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии профессор Бенедиктов Иван Иванович, Заслуженный деятель науки РСФСР в течение нескольких лет военного времени возглавлял медико-санитарный батальон, располагавшийся обычно вблизи передовой. награжден орденами Красной Звезды и Отечественной войны. События тех лет описан в книге «На грани жизни»

Доцент кафедры акушерства и гинекологии, кандидат медицинских наук Скорнякова Маргарита Николаевна была студенткой СГМИ все военные годы. Стала основоположницей гинекологической эндокринологии в Свердловске.

Мы, сегодняшние преподаватели и студенты УГМУ обязаны помнить трудовой и воинский вклад наших предшественников и достойно продолжать их дело.

**Специализация:**

Медицина, медицинская информация  
для специалистов

**Свидетельство о регистрации**

ПИ №77-16740 от 10 ноября 2003 г.  
Выдано Министерством РФ по делам  
печати, телерадиовещания и средств  
массовой информации

Решением Президиума ВАК  
Министерства образования и науки  
Российской Федерации от 16 октября  
2015 года «Уральский Медицинский  
журнал» включен в перечень ведущих  
рецензируемых научных журналов  
и изданий, в которых должны быть  
опубликованы основные научные  
результаты диссертаций на соискание  
ученой степени доктора и кандидата  
наук.

Письмо ВАК Министерства  
образования и науки Российской  
Федерации Перечне рецензируемых  
научных изданий от 01.12.2015 г. №  
13-6518

**Учредитель**

ООО «Уральский Центр Медицинской  
и Фармацевтической Информации»

**Издатель**

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

**Адрес редакции**

6200102 г. Екатеринбург ул. Шаумяна,  
д.103, каб.250

**Редакция**

Главный редактор: Лещенко И.В.

Редактор номера:

Обоскалова Т.А.

Технический директор: Возжаев А.В.  
Моб.: +7 (343) 232 37 46

E-mail: urmj@newhospital.ru

**Адрес редакции:**

620109, Екатеринбург, ул. Заводская, 29.

www.urmj.ru Воспроизведение любой  
части настоящего издания в любой  
форме без разрешения издательства  
запрещено. Мнение редакции  
может не совпадать с точкой зрения  
авторов публикуемых материалов.  
Ответственность за содержание рекламы  
несут рекламодатели.

Чтобы связаться с авторами  
материалов, опубликованных в  
журнале, напишите по адресу:  
autor-urmj@newhospital.ru

Подписано в печать 18.06.2020 года

Тираж 2000 экз. Заказ №90648

**Типография**

Филиал «Березовская типография»  
ГУП СО «МЦЗ» г. Березовский,  
ул. Красных Героев, 10.  
Тел.: (34369) 4-89-11

Подписной индекс: 18014

**Цена свободная****ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

**Хомутова А.А., Давыденко Н.Б., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б.,  
Репалова Е.Ю., Денисов А.А.**  
Демографические тенденции в Уральском федеральном округе на современном  
этапе ..... 5

**ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ**

**Обоскалова Т.А., Ротару А.В., Росюк Е.А., Киселёва М.К.**  
Климато-географические и клинические особенности преждевременных  
родов ..... 12

**Обоскалова Т.А., Щепетова М.С., Мартиросян С.В.,  
Салимова И.В., Гребнева О.С.**  
Клинико-анамнестические предикторы развития истмико-цервикальной  
недостаточности ..... 20

**Бурлева Е.П., Обоскалова Т.А., Лещинская А.Ю., Онохина М.Е.,  
Коваленко Е.Г.**  
Опыт мультидисциплинарного ведения беременных с венозными  
тромбозами ..... 26

**Севостьянова О.Ю., Мартиросян С.В., Салимова И.В.,  
Савельева Е.В., Коровникова О.В., Перевозкина О.В.**  
Результаты аудита клинического протокола по предупреждению прэклампсии у  
беременных женщин группы риска в перинатальном центре ..... 34

**АКТУАЛЬНАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ**

**Коваль М.В., Обоскалова Т.А., Аскерова М.Г.**  
Проспективное, когортное исследование композиционного состава тела у женщин  
в постменопаузе: жировая и мышечная ткань ..... 39

**Макаренко Т.А., Ключаров И.В., Кузнецова Д.Е., Ульянова И.О.,  
Юсупов К.Ф., Борисова Е.А.**  
Современный взгляд на диагностику и лечение полипов эндометрия ..... 46

**Боровкова Л.В., Челнокова Е.В.**  
Влияние электромагнитной терапии на степень обсемененности цервикального  
канала и эндометрия бактериально-вирусной флорой у пациенток с трубно-  
перитонеальным бесплодием ..... 56

**Чухнина Е.Г., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова З.А.**  
Влияние экспрессии рецепторов витамина D на клинические исходы программ  
вспомогательных репродуктивных технологий ..... 63

**Попов А.А., Изможерова Н.В., Обоскалова Т.А.**  
Одномоментное исследование мультиморбидной патологии у женщин с  
дефицитом эстрогенов ..... 69

**Воронцова А.В., Назарова К.А., Звычайный М.А.**  
Добропачественная патология молочных желез и особенности лактации ..... 77

**Воронцова А.В., Звычайный М.А., Стрелова Д.А., Геец А.В.**  
Женщины в период менопаузального перехода и постменопаузы – оценка  
состояния женщин в рамках диспансеризации ..... 82

**МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ**

**Воронцова А.В., Росюк Е.А., Коваль М.В.**  
Особенности прохождения студентами производственной практики «Помощник  
врача стационара акушерско-гинекологического профиля» на разных клинических  
базах ..... 89

**ПРОЧИЕ СТАТЬИ**

**Цветков А.И., Набойченко Е.С., Борзунов И.В., Вершинина Т.С.**  
Последствия COVID-19 для психического здоровья общества: постановка  
проблемы, основные направления междисциплинарных исследований ..... 95

**Минасов Б.Ш., Дажин А.Ю., Бикташева Э.М., Валеев М.М.,  
Минасов Т.Б., Якупов Р.Р., Мавлютов Т.Р.**  
Хирургическая тактика при переломах костей предплечья в области  
диафиза ..... 102

**Павлинов С.Е., Чертков А.К., Яриков А.В., Кириев А.Б.,  
Бердюгин К.А.**  
Сравнительный анализ эффективности минимально агрессивных технологий в  
хирургии грыж дисков ..... 106

**Шкляр В.С., Федосеев А.В., Лебедев С.Н., Инютин А.С.**  
Изучение функциональных резервов грыженосителей в предоперационном  
периоде ..... 112

**Макарян А.А.**  
Комбинированное применение альфа-адреноблокаторов и локальной  
вибротерапии с целью разрешения «кампнной дорожки» у больных  
мочекаменной болезнью после дистанционной ударно-волновой  
литотрипсии ..... 117

## СОДЕРЖАНИЕ

Редакционная коллегия журнала

### Лещенко Игорь Викторович

(Екатеринбург)

Бурлева Елена Павловна  
(Екатеринбург)

Гринберг Лев Моисеевич  
(Екатеринбург)

Журавлев Владимир Николаевич  
(Екатеринбург)

Ковалев Владислав Викторович  
(Екатеринбург)

Лесняк Ольга Михайловна  
(Санкт-Петербург)

Обоскалова Татьяна Анатольевна  
(Екатеринбург)

Руднов Владимир Александрович  
(Екатеринбург)

Царькова Софья Анатольевна  
(Екатеринбург)

Шалаев Сергей Васильевич  
(Тюмень)

Долгушин Илья Ильич  
(Челябинск)

Жолудев Сергей Егорович  
(Екатеринбург)

Назаров Андрей Владимирович  
(Екатеринбург)

Лебедева Елена Разумовна  
(Екатеринбург)

Казачков Евгений Леонидович  
(Челябинск)

Редакционный совет

Игнатова Г. Л. (Челябинск)

Ковтун О. П. (Екатеринбург)

Кутепов С.М. (Екатеринбург)

Липченко А. А. (Екатеринбург)

Медведева И. В. (Тюмень)

Мотус И. Я. (Екатеринбург)

Ортенберг Э. А. (Тюмень)

Прохорова Л. В. (Екатеринбург)

Прудков М. И. (Екатеринбург)

Романенко В. А. (Челябинск)

Ронь Г. И. (Екатеринбург)

Шилко В. И. (Екатеринбург)

Юшков В. В. (Пермь)

Сиденкова А.П. (Екатеринбург)

Коротких С.А. (Екатеринбург)

Олсен Е. (Копенгаген)

Широков В.А. (Екатеринбург)

**Вильмас А.Г.**  
Острое повреждение почек, ассоциированное с термическим поражением.....121

**Васильев М.Ю., Кулябин А.А., Сойнов А.В.**  
Распространенность хронической болезни почек среди мужчин трудоспособного  
возраста города Ижевска.....130

**Савельева Н.А.1, Пальчик А.Б.2, Калашникова Т.П.1**  
Вариативность неврологического фенотипа у младенцев низкого риска в первые  
месяцы жизни.....135

**Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Матусевич С.Л., Алексберов Р.И.,  
Парфентева М.А., Борсуков А.П., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А.,  
Дадашев С.И., Волкова М.Е., Росин Д.Н., Доманский А.К., Ашуррова З.Г., Дацкевич А.Е.,  
Соколова М.Н., Наджафова Ш.Ф., Жмуррова Е.А., Бурова Т.Е., Доровикова А.Е.**  
Порфирия: редко – не значит, никогда (литературный обзор).....140

**Вихарева А.А., Изможерова Н.В., Попов А.А.**  
Молекулярные механизмы влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-  
мышечную передачу (обзор литературы).....144

**Патлусов Е.П., Сашко М.Н., Зырянова М.А., Краснова Е.И.**  
Лечение 3D терапией при хроническом гепатите С 1 генотипа.....153

**Михайлов Д.Ю.**  
Актуальные вопросы улучшения кодирования диагноза: однофакторное  
прогнозирование показателя «Высокая степень соответствия».....159

**Пономарева М.Н., Савина Е.Е., Петров И.М., Лебедев И.А.,  
Пономарева Е.Ю., Морозова М.А., Арефьевая И.А., Пересыпкина Э.Р., Сахарова С.В.,  
Новикова Н.В., Бакалдин Н.Н., Турлыбекова Д.А., Калинина В.Л., Бреднева А.И.,  
Кокин А.С., Аутлев К.М., Алексберов Р.И.**  
Клинико-статистический анализ ожоговой травмы глаз взрослого населения тюменской  
области по данным круглосуточного стационара за период 2016-2019 гг.....165

**Пономарева М.Н., Воробьев Д.П., Лебедев И.А., Новикова В.К.,  
Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Аутлев К.М., Прохоров А.Ю., Кузнецова А. И.,  
Разгайлова Е. В., Алексберов Р.И.**  
Эффективность компьютерной томографии в визуализации органа зрения у  
нейрохирургических пациентов.....169

**Ломаков С.Ю., Вишняков Н.И., Кочорова Л.В., Кириллова Е.А.**  
Проблемы организации онкологической службы крупного города в оценках  
врачей-онкологов.....174

**Лебедев М. В., Захарова И. Ю.**  
Инвалидизация населения вследствие перенесенных злокачественных процессов  
челюстно — лицевой области и шеи.....180

**Лебедев М.В., Абдуллина Ю.А., Бахтурин Н.А.**  
Особенности местного лечения постхимиотерапевтических оральных мукозитов при  
злокачественных процессах челюстно-лицевой области.....186

**Бреднева Н.Д., Тоболкина В.А., Угрюмова Т.А., Чикаренко Е.И.,  
Путинцева А.С.**  
Медицинское снабжение Тюменской области в годы Великой Отечественной  
войны. Вклад в обеспечение медицинским имуществом тюменского химико-  
фармацевтического завода.....192

## ЮБИЛЕЙНАЯ СТАТЬЯ

**Михалкина М.В.**  
Марк Николаевич Рыжков : врач , поэт , художник.....197

## EDITORIAL

- TKhomutova A. A., Davydenko N. B., Bashmakova N. V., Malgina G. B., Repalova E. U., Denisov A. A.**  
Demographic background in the Ural Federal district.....5

## PATHOLOGY OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH

- Oboskalova T. A., Rotaru A. V., Rasuk E. A., Kiseleva M. K.**  
Climate-geographical and clinical features of preterm birth.....12
- Oboskalova T.A., Shchepetova M.S., Martirosyan S.V., Salimova I.V., Grebneva O.S.**  
Clinical-anamnestic predictors of cervical insufficiency development .....20
- Burleva E.P., Oboskalova T.A., Leshinskaya A.Yu., Onokhina M.E., Kovalenko E.G.**  
Experience in multidisciplinary management of pregnant women with venous thrombos is.....26
- Sevostyanova O.Y., Martirosyan S.V. , Salimova I.V. , Savelyeva E.V., Korovnikova O.V., Perevozkin O.V.**  
Results of the audit of the clinical protocol for the prevention of preeclampsia in pregnant women of risk group in the perinatal center.....34

## CURRENT GYNECOLOGY

- Koval M.V., Oboskalova T.A., Askerova M.G.**  
A prospective, cohort study of body composition in postmenopausal women: adipose and muscle tissue.....39
- Makarenko T.A., Klyucharov I.V., Kuznetsova D.E., Ulyanova I.O., Yusupov K.F., Borisova E.A.**  
Modern view on the diagnosis and treatment of endometrial polyps Modern view on the diagnosis and treatment of endometrial polyps.....46
- Borovkova L.V., Chelnokova E.V.**  
The effect of electromagnetic therapy on the degree of contamination of the cervical canal and endometrium with the bacterial-viral flora of patients with tubal-peritoneal infi tility.....56
- Chuhnina E.G., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A.**  
Influence of vitamin D receptors expression on clinical outcomes of assisted reproductive technology programs.....63
- Popov A.A., Izmozherova N.V., Oboskalova T.A.**  
A simultaneous study of multimorbid pathology in women with estrogen deficiency....69
- Vorontsova A.V., Nazarova K.A., M.A.Zvychainyi M.A.**  
Benign pathology of the breast and especially lactation.....77
- Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A., Strelova D.A., Geets A.V.**  
Women during the menopausal transition and postmenopause - an assessment of the status of women in the framework of the medical examination.....82

## MEDICAL EDUCATION

- Vorontsova A.V., Rosyuk E.A., Koval M.V.**  
Peculiarities of students completing practical training "Assistant physician in the hospital of an obstetric-gynecological profile" at different clinical bases.....89

## OTHER ARTICLES

- Tsvetkov A.I., Naboichenko E.S., Borzunov I.V., Vershinina T.S.**  
Consequences of COVID-19 on the mental health of society: statement of the problem and main directions of interdisciplinary research.....95
- Minasov B.Sh., Dazhin A.Yu., Biktasheva E.M., Valeev M.M., Minasov T.B., Yakupov R.R., Mavlyutov T.R.**  
Surgical tactics for forearm diaphyseal fractures.....102
- Pavlinov S.E., Chertkov A.K., Jarikov A.V. , Kibirev A.B., Berdugin K.A.**  
Comparative analysis of the efficiency of minimum aggressive technologies for lumbar disk hernia surgery.....106
- Shklyar V.S., Fedoseev A.V., Lebedev S.N., Inutin A.S.**  
Study of functional reserves of hernia carriers in the preoperative period.....112
- Makaryan, A. A.**  
The combined use of alpha-blockers and local vibrotherapy with the aim of resolving "kamennoi track" in patients with urolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy.....117
- Vilmas A.G.**  
Acute kidney injury associated with burn damage.....121
- Vasiliev M.Y., Kulyabin A.A., Soynov A.V.**  
The prevalence of chronic kidney disease among men of working age in the city of Izhev sk.....130
- Savelyeva N. A., Palchik A. B., Kalashnikova T. P.**

Variability of the neurological phenotype in low-risk infants in the first months of life....	135
<b>Boldyreva Yu. V., Lebedev I.A., Matusevich S.L., Alekberov R.I., Parfenteva M.A., Borsukov A.P., Smetanin E.I., Seypilov A.A., Dadashev S.I., Volkova M. E., Rosin D.N., Domansky A.K., Ashurova Z.G., Datskevich A.E., Sokolova M.N., Nadzhafova Sh.F., Zhmurova E.A., Burova T.E., Dorovikova A.E.</b>	
Porphyria: rare does not mean never (the literary review).....	140
<b>Vikhareva A.A., Izmozherova N.V., Popov A.A.</b>	
Molecular mechanisms of vitamin D influence on muscle tissue and neuro-muscular transmission (literature review).....	144
<b>Patlusov E.P., Sashko M.N., Zyryanova M.A., Krasnova E.I.</b>	
Treatment with 3D therapy for chronic hepatitis C 1 genotype.....	153
<b>Mikhaylov D.Y.</b>	
Actual issues of improving the coding of diagnosis: one-factor forecasting of the indicator "High degree of compliance".....	159
<b>Ponomareva M.N., Savina E.E., Petrov I. M., Lebedev I. A., Ponomareva E. Y., Morozova M. A., Arefeva I. A., Peresypkina E. R., Sakharova S. V., Novikova N. V., Bakalidin N. N., Turlybekova D. A., Kalinina V. L., Bredneva A. I., Kokin A. S., Outlev K. M., Alekberov R.I.</b>	
Clinical and statistical analysis of eye burn injury in the adult population of the tyumen region based on data from a 24 – hour hospital for the period from 2016-2019 was determined.....	165
<b>Ponomareva M. N., Vorobyov D. P., Lebedev I. A., Novikova V. K., Klyashev S. M., Klyasheva Yu. M., Outlev K. M., Prokhorov A. Yu., Kuznetsova A. I., Razgaylova E. V., Alekberov R.I.</b>	
The effectiveness of computed tomography in visual organ visualization in neurosurgical patients.....	169
<b>Lomakov S.Y., Vishnyakov N.I., Kochorova L.V., Kirillova E.A.</b>	
Problems of Organizing Cancer Services in a Large City in the Assessments of Oncologists.....	174
<b>Lebedev M.V., Zakharova I.Yu.</b>	
Disability of the population due to the transferred malignant processes of the maxillofacial region and neck.....	180
<b>Lebedev M.V., Abdullina Y.A., Bakhturin N.A.</b>	
Features of local treatment of postchemiolus oral mucositis in malignant processes of maxillofacial area.....	186
<b>Bredneva N.D., Tobolkina V.A., Uglyumova T.A., Chikarenko E.I., Putintseva A. S.</b>	
Medical supply of the Tyumen region during the Great Patriotic war. Contribution to the provision of medical goods of the tyumen pharmaceutical plant.....	192
<b>ANNIVERSARY ARTICLE</b>	
<b>Mikhalkina M.V.</b>	
Mark Nikolayevich Ryzhkov : the doctor , the poet , the artist .....	197

# Демографические тенденции в Уральском федеральном округе на современном этапе

«Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения РФ

Khomutova A. A., Davydenko N. B., Bashmakova N. V., Malgina G. B., Repalova E. U., Denisov A. A.

## Demographic background in the Ural Federal district

### Резюме

Демографические показатели в УФО демонстрируют «Уральский крест» с отрицательным значением естественного прироста за счет снижения рождаемости с 2013 года во всех субъектах округа. При этом уровень общей смертности с 2011 года снизился на 8,6%. Снижение рождаемости подтверждается снижением числа родов с темпом убыли в 2019 году 7,5%. Кризис прогноз демографической ситуации показывает к 2021 году снижение родов в среднем на 8930 в год, что повлечет за собой усугубление отрицательной динамики естественного прироста.

Учитывая, что в УФО и РФ демографическая ситуация определяется как и везде в мире, в том числе, и социальными факторами, возлагается надежда на предпринимаемые Правительством РФ мерах социальной поддержки семей, оз-вученных в послании Президента России к Федеральному Собранию 15 января 2020 года.

Подводя итог, следует отметить, что Стимуляция деторождения не может самостоятельно компенсировать ситуацию, поэтому меры, направленные на стабилизацию демографии, должны быть комплексными. Это позволит решить ряд проблем, продемонстрировать положительные тенденции и найти выход из демографического кризиса.

Поэтому со стороны медицинского сообщества необходимо активно поддерживать и осуществлять мероприятия по снижению гинекологической и урологической заболеваемости женщин и мужчин репродуктивного возраста, снижению абортов, включая доабортное консультирование, снижение репродуктивных потерь, развитие вспомогательных репродуктивных технологий по принципу «каждая беременность на вес золота»

**Ключевые слова:** Уральский федеральный округ, общая смертность, рождаемость, естественный прирост/убыль

**Для цитирования:** Хомутова А.А., Давыденко Н.Б., Башмакова Н.В., Мальгина Г.Б., Репалова Е.Ю., Денисов А.А. Демографические тенденции в Уральском федеральном округе на современном этапе, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 5 - 11, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.18

### Summary

Demographic indicators in the Ural Federal District demonstrate the Ural Cross with a negative value of natural growth due to a decrease in the birth rate since 2013 in all constituent entities of the okrug. At the same time, the overall mortality rate since 2011 decreased by 8.6%. The decline in fertility is confirmed by a decrease in the number of births with a rate of decline in 2019 of 7.5%. The crisis forecast of the demographic situation shows by 2021 a decrease in childbirth by an average of 8930 per year, which will entail an aggravation of the negative dynamics of natural growth.

Considering that the demographic situation in the Ural Federal District and the Russian Federation is determined, as elsewhere in the world, including by social factors, the hope is placed on the measures taken by the Government of the Russian Federation for social support for families, voiced in the message of the President of Russia to the Federal Assembly on January 15, 2020. Summing up, it should be noted that the stimulation of childbearing cannot independently compensate for the situation, therefore, measures aimed at stabilizing demography should be comprehensive. This will solve a number of problems, demonstrate positive trends and find a way out of the demographic crisis.

Therefore, on the part of the medical community, it is necessary to actively support and implement measures to reduce the gynecological and urological incidence of women and men of reproductive age, reduce abortion, including pre-abortion

counseling, reduce reproductive losses, and develop assisted reproductive technologies on the principle of “every pregnancy is worth its weight in gold”.

**Key words:** Ural Federal district, total mortality, birth rate, natural increase/decrease

**For citation:** Khomutova A. A., Davydenko N. B., Bashmakova N. V., Malgina G. B., Repalova E.U., Denisov A. A., Demographic background in the Ural Federal district, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 5 - 11, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.18

## Введение

Демографическая безопасность является одной из составляющих национальной безопасности и характеризует защищенность социально-экономического развития общества. Обеспечивает сокращение уровня смертности и рост рождаемости, увеличение продолжительности жизни населения [1-6].

В результате сделанного сотрудниками ООН демографического анализа для России до 2025г. численность населения к 2020 г. достигнет 134,8 млн., а к 2025г. – снизится до 131,4 млн. человек. Доля детей в возрасте до 15 лет к 2020г. составит 15,9, а к 2025г. начнет снижаться до 15,2 млн. человек; причем доля пожилых людей в возрасте до 60 лет неуклонно возрастает с 22,9 до 24,9 млн. человек. Т.е., по прогнозу ООН также логично снижение общей численности населения России [7].

По данным российских исследователей сохранение нынешнего уровня рождаемости и смертности приведет к тому, что численность населения страны к началу 2025г. может составить около 123 млн. человек, сократившись по сравнению с аналогичным показателем в начале 2006 г. на 20 млн. человек (или на 1/7) [8,9].

Отсутствие равновесия в российских демографических процессах, кризис рождаемости обусловили принятие Правительством РФ в 2007 г. «Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года». В рамках данной концепции на уровне государства производится материальная поддержка малоимущих или неполных семей – им выдаются разовые выплаты, детские пособия, жилищные субсидии, «материнский капитал» на второго ребенка.

Необходимо признать, что внедренный с 2007г. комплекс поддержки семей оказался результативным в демографическом плане, поскольку рождаемость в этот периодросла беспрецедентными темпами даже в период кризиса. Суммарный коэффициент рождаемости (СКР) возрос за 2007-2013гг. с 1,3 до 1,7 ребенка на одну женщину. То, что меры оказались действенными, подтвердили данные переписи, зафиксировавшие рост доли многодетных семей с 6,6% до 7% за период с 2002 по 2010 гг. [10].

Согласно расчетам, «для оптимистического сценария» роста численности населения страны к 2050г. до 154 млн. человек,звученного В.В. Путиным, недостаточно целевых показателей, заложенных в федеральной Концепции демографической политики: увеличения СКР до 1,95 ребенка на одну женщину и ожидаемой продолжительности жизни до 75 лет [11].

В связи с этим утверждена «Национальная стратегия в интересах женщин на 2017-2022 годы», которая

суммирует приоритеты гендерной политики [12]. Кроме того, Определенные шаги в этом направлении связаны с новыми мерами семейной политики, внесенными в ноябре 2017 года Президентом России В.В. Путиным, в числе которых:

- продление программы материнского капитала до конца 2021 года;
- выплата пособия на первого ребенка до полутора лет, сумма которого будет исчисляться из размера прожиточного минимума ребенка, установленного в субъекте Федерации (выплата будет адресной);
- семьям, где двое или трое детей, начиная с 2018 г. государство поможет с ипотекой [13-16].

На заседании президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам 24 декабря 2018 года утвержден паспорт национального проекта «Демография», одним из целевых показателей которого является увеличение суммарного коэффициента рождаемости до 1,7 детей на одну женщину к 2024г. при базовом значении 1,62 на 2017г. и показателе 1,5 на 2019г. Одним из необходимых условий реализации проекта является анализ основных демографических трендов, который позволяет прогнозировать и выстраивать стратегию развития службы родовспоможения, а так же определять резервы для коррекции демографической ситуации [17].

В послании к Федеральному Собранию 15 января 2020 года Президентом России отмечена сложность демографического периода в том, что благодаря мерам, принятым начиная с середины 2000-х годов, удалось добиться положительных результатов в демографии и даже выйти на естественный прирост населения. Однако число рождений вновь падает и суммарный коэффициент рождаемости в 2019 году составил, по предварительной оценке 1,5. Для нашей страны это мало. Сравнивался показатель в 1943 году, во время Великой Отечественной войны, равный 1,3 и в 1999 году - 1,16.

Потому определена историческая обязанность – не только выбраться из демографической ловушки, но и к середине наступающего десятилетия обеспечить устойчивый естественный рост численности населения страны. В 2024 году коэффициент рождаемости должен составлять 1,7.

В связи с этим при рождении первого ребенка семья получит право на материнский капитал в его сегодняшнем объеме. Предложено увеличить материнский капитал еще на 150 тысяч рублей с последующей ежегодной индексацией. При этом после рождения второго ребенка материнский капитал будет предоставляться в новом, увеличенном размере [18].

## Материалы и методы

На основании ежегодного мониторинга основных показателей службы родовспоможения УФО, проводимом в ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России проводился анализ демографической ситуации в округе. С этой целью сформирован чек лист показателей службы.

В качестве индикаторных демографических показателей в территории анализировались: рождаемость, общая смертность, общий прирост/убыль населения, численность населения, доля женщин фертильного возраста.

Использовалась отчетная форма Федерального статистического наблюдения № 32 «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» с приложением.

Статистическая обработка материалов выполнена с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину в процентах, анализ динамического ряда с использованием регрессионного метода.

## Результаты и обсуждение

Уральский федеральный округ занимает 10,6% территории России на 1788,9 тыс. кв. километров и превышает вместе взятые территории Германии, Франции, Великобритании и Испании. В состав Уральского федерального округа (УФО) входят 6 субъектов РФ, в том числе: 2 округа (Ханты-Мансийский АО, Ямало-Ненецкий АО); 4 области (Курганская, Свердловская, Тюменская, Челябинская). На территории Федерального округа действует 1164 муниципальных образований. По данным Росстата на 1 января 2020 года в УФО проживало 12 360 752 человек (8,42% населения страны) что на 4,5 тыс. чел. больше, чем на 01.01.2018 года, на 10,6 тыс. чел. больше чем на 01.01.19.. Плотность населения в УФО составляла 6,8 человек на 1км<sup>2</sup> (в среднем по России: 8,56 чел./км<sup>2</sup>). Территориями с низкой плотностью населения являются Ямало-Ненецкий и Ханты-Мансийский автономные округа. Доля городского населения составляла

81,3%. Наиболее высокой степенью урбанизации характеризуются Свердловская и Челябинская области.

Общая численность населения в территориях УФО указана на рисунке 1, на котором видно прогноз убыли/роста численности населения на ближайшие 2 года.

В соответствии с прогнозистическим анализом данных отмечается снижение численности населения во всех территориях УФО, кроме Курганской области, где прогнозируется незначительное увеличение на 57 человек (уровень достоверности  $R^2 = 0,99$ ). При этом, максимальная убыль населения прогнозируется в Челябинской области на 1558 человек ( $R^2 = 0,87$ ) и Свердловской области на 1277 человек ( $R^2 = 0,98$ ). Наименьшая убыль населения прогнозируется в трех территориях УФО. В ХМАО на 812 человек ( $R^2 = 0,99$ ), ЯНАО на 313 человек ( $R^2 = 0,38$ ) и Тюменской области на 22 человека ( $R^2 = 0,99$ ).

В целом по УФО ситуация с численностью населения выглядит в соответствии с рисунком 2. Прогностически уровень численности населения в УФО сократится на 3928 человек ( $R^2 = 0,99$ ).

Несмотря на незначительную убыль численности населения, демографические показатели (рождаемость, смертность и естественный прирост/убыль) в Уральском Федеральном округе за последние 9 лет имели изменчивую динамику. Если до 2014 года наблюдался рост рождаемости и стабильные показатели на протяжении трех лет, то с 2015 года отмечается снижение рождаемости во всех территориях УФО, в 2019г. уровень рождаемости в УФО на 7,6% ниже показателя предыдущего года.

При снижении рождаемости до 2018г. сохранялся естественный прирост населения в целом по УФО. В 2019г. впервые с 2009г. в УФО зафиксирована естественная убыль населения (-0,7), несмотря на сохраняющийся положительный естественный прирост в 3 территориях (ЯНАО – 7,9; ХМАО – 6,4 и Тюменская область – 2,2) (Рисунок 3).

В период с 2006г. до 2013г. число родов в УФО увеличилось с 133 510 до 181 419, а с 2014 года число родов неуклонно снижается, сократившись в 2019г. до 133 372,

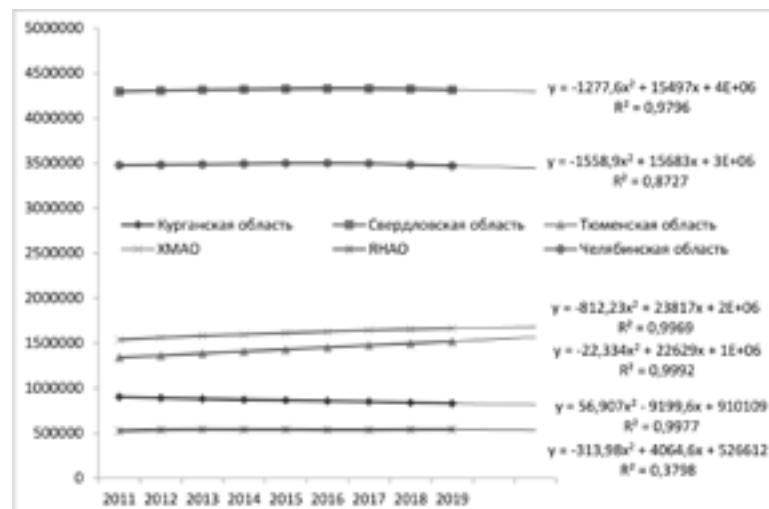


Рисунок 1. Численность населения в территориях УФО

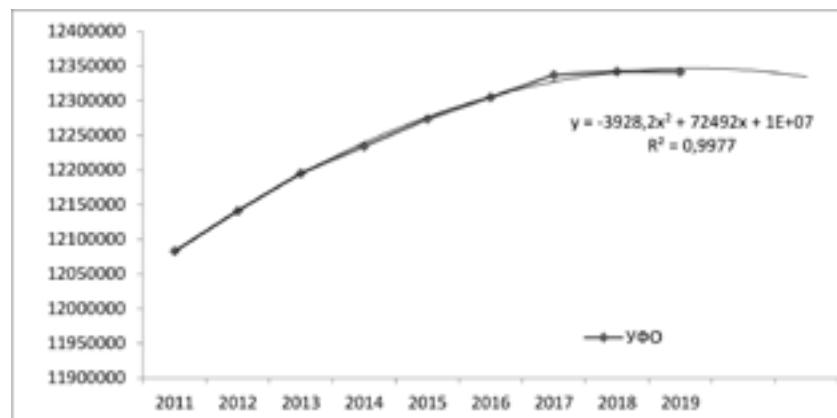


Рисунок 2. Численность населения в УФО

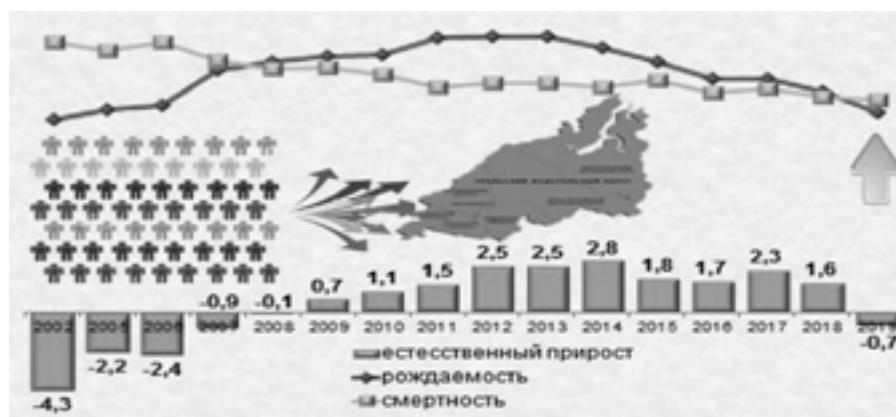


Рисунок 3. Демографический анализ в УФО

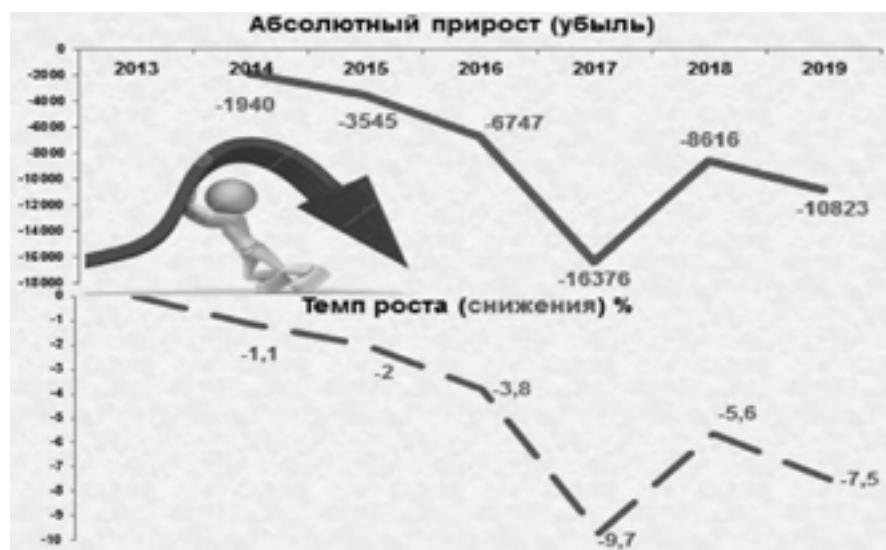


Рисунок 4. Убыль и темп снижения родов в УФО

что на 48 047 ниже показателя 2013г.

В 2015г. число родов уменьшилось за год на 3 582, в 2016г. – на 7 021, в 2017г. – уже на 16 376 родов. Максимальный процент убыли родов наблюдался в 2017 году, в сравнении с 2016 годом убыль составила 9,7%. В 2018 году темпы убыли сократились до 5,6% за год, однако, в

2019 году ежегодная убыль числа родов снова увеличилась до 7,5%.

Число родов, по территориям округа в 2013-2019 гг. отображено в таблице 2.

Из представленных данных видно, что во всех территориях округа на протяжении шести лет наблюдался от-

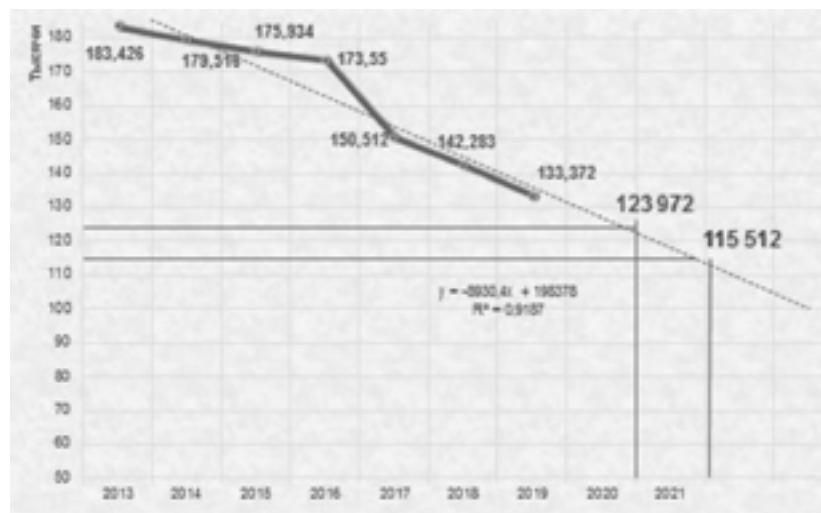


Рисунок 5. Предполагаемые потери родов в УФО

Таблица 1. Динамика основных демографических показателей по территориям УФО

Территории	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Рождаемость (на тыс. чел.)									
РФ	12,6	13,3	13,2	13,3	13,3	12,9	11,5	10,9	
УФО	14,2	15,1	15,2	15,2	14,6	13,8	12,5	11,9	11,0
Курганская область	12,8	13,9	13,8	13,6	13,3	12,4	11,1	10,3	9,2
Свердловская область	13,5	14,3	14,5	14,6	14,4	13,8	12,3	11,6	10,7
Тюменская область	16,1	17,2	17,2	17,1	16,9	16	14,0	13,7	12,8
ХМАО	16,4	17,7	17,5	17,3	16,6	15,7	13,8	13,6	12,5
ЯНАО	15,6	16,8	16,8	16,9	16,5	15,4	14,1	13,4	12,6
Челябинская область	13,6	14,4	16,6	14,3	13,9	13,3	11,6	10,8	9,9
Общая смертность (на тыс. чел.)									
РФ	13,5	13,3	13,0	13,1	13,0	12,9	12,4	12,5	
УФО	12,7	12,6	12,6	12,4	12,8	12,1	12,3	11,9	11,7
Курганская область	15,7	15,6	15,8	15,9	16,1	15,8	15,9	15,5	15,3
Свердловская область	14,1	13,9	13,8	14,0	14,2	14,0	13,9	13,5	13,4
Тюменская область	8,5	8,4	8,6	11,6	11,6	11,5	11,2	10,9	10,6
ХМАО	6,5	6,3	6,3	6,4	6,4	6,2	6,4	6,3	6,1
ЯНАО	5,4	5,4	5,4	5,1	5,2	5,2	5,1	4,7	4,7
Челябинская область	14,2	14,2	11,5	13,8	13,9	13,0	13,7	13,2	13,1
Естественный прирост/убыль									
РФ	-0,9	-0,02	0,2	0,2	0,3	0,3	-0,9	-1,6	
УФО	1,5	2,5	2,5	2,8	1,8	1,65	0,2	0,01	-0,7
Курганская область	-2,9	-2,1	-2,0	-2,3	-2,8	-3,4	-4,8	-5,2	-6,1
Свердловская область	-0,6	0,3	+0,7	+0,6	+0,2	-0,2	-1,6	-1,9	-2,7
Тюменская область	7,6	8,8	8,6	5,5	5,3	4,5	2,8	2,8	2,2
ХМАО	9,9	11,4	11,2	10,9	10,2	9,5	7,4	7,3	6,4
ЯНАО	10,2	11,4		11,8	11,2	10,2	9,0	8,7	7,9
Челябинская область	-0,6	0,2	5,1	0,5	0	0,3	-2,1	-2,4	-3,2

рицательный баланс числа родов. Наибольший темп снижения родов наблюдался в Курганской области (37,2%), Челябинской (30,44%) области, ЯНАО (26,64%), Свердловской области (25,59%). Темп снижения родов менее 25% наблюдался в ХМАО (24,03%) и Тюменской области (18,49%).

Таким образом, при анализе доли совокупной убыли числа родов в территориях округа наибольшее опа-

сение вызывает Курганская и Челябинская области, где этот показатель значительно превышал средние цифры по УФО (26,48%). Наиболее благополучными территориями в плане демографии остаются ХМАО и Тюменская область.

При регрессионном анализе числа родов в целом по УФО в динамике с 2013 года выявлено, что на фоне общего тренда снижения числа родов наибольшая абсолютная

Таблица 2. Динамика числа родов в УФО

Число родов	Свердл. обл.	ХМАО	Кург. обл.	Челяб. обл.	ЯНАО	Тюмен. обл.	УФО
2013	62540	27278	11850	46902	8906	23943	181 419
2014	59822	27270	11558	47413	8732	24684	179479
2015	58996	26325	11311	46127	8511	24664	175 934
2016	57119	25219	10396	44706	7840	23907	169187
2017	52940	23549	9248	38525	7261	21288	152811
2018	49579	22300	8376	35849	7037	21054	144195
2019	46533	20724	7441	32624	6533	19517	133372
Темп снижения (%)	25,59	24,03	37,21	30,44	26,64	18,49	26,48

убыль наблюдалась в 2017 году и составляла снижение на 16376 родов, что соответствовало темпу снижения на 9,7%.

В 2018 году наблюдалась некоторая компенсация числа родов за счет убыли родов в 2 раза меньше, чем в 2017 году и составило темп снижения на 5,6%. Однако в 2019 году наблюдалось прогрессивное снижение абсолютных цифр родов с увеличением темпа снижения до 7,5% (рисунок 4).

В результате регрессионного анализа числа родов в УФО определён прогноз числа родов на последующие 2 года, определяющий снижение родов в УФО в 2020г. до 123 972 (на 9400 родов), а в 2021 году до 115 512 (на 8460) родов, что в среднем составит по 8930 родов в год (Рисунок 5).

Такая ситуация подтверждается данными о родах первого квартала 2020 года, в котором число родов в УФО составило 30 205, к концу года, что на 2350 родов меньше, чем за аналогичный период 2019 года и темп убыли составил 7,2%.

## Заключение

Таким образом, демографические показатели в УФО демонстрируют «Уральский крест» с отрицательным значением естественного прироста за счет снижения рождаемости с 2013 года во всех субъектах округа. При этом уровень общей смертности с 2011 года снизился на 8,6%. Снижение рождаемости подтверждается снижением числа родов с темпом убыли в 2019 году 7,5%. Кризис прогноз демографической ситуации показывает к 2021 году снижение родов в среднем на 8930 в год, что повлечет за собой усугубление отрицательной динамики естествен-

ного прироста.

Учитывая, что в УФО и РФ демографическая ситуация определяется как и везде в мире, в том числе, и социальными факторами, возлагается надежда на предпринимаемые Правительством РФ мерах социальной поддержки семей, озвученных в послании Президента России к Федеральному Собранию 15 января 2020 года.

Подводя итог, следует отметить, что Стимуляция деторождения не может самостоятельно компенсировать ситуацию, поэтому меры, направленные на стабилизацию демографии, должны быть комплексными. Это позволит решить ряд проблем, продемонстрировать положительные тенденции и найти выход из демографического кризиса.

Поэтому со стороны медицинского сообщества необходимо активно поддерживать и осуществлять мероприятия по снижению гинекологической и урологической заболеваемости женщин и мужчин репродуктивного возраста, снижению абортов, включая доабортное консультирование, снижение репродуктивных потерь, развитие вспомогательных репродуктивных технологий по принципу «каждая беременность на вес золота».■

**Хомутова Анастасия Алексеевна, Давыденко Наталья Борисовна, Мальгина Галина Борисовна, Башмакова Надежда Васильевна, Репалова Елена Юрьевна, Денисов Артем Алексеевич, «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества», Министерства здравоохранения РФ, Автор, ответственный за переписку: Хомутова А. А. 620028, город Екатеринбург, улица Репина, дом 1, orgomm@mail.ru**

## Литература:

- Смышляев А.В., Мельников Ю.Ю., Садовская М.А. *Анализ демографической ситуации в Российской Федерации на современном этапе* Медицинская статистика и оргметроработа в учреждениях здравоохранения №1/2020
- Демидович И.А., Демидович А.А. *Взаимосвязь между экономикой и демографией в России* //Альяя науки. - 2018. - Т. 1. N 5 (21). - С.622-626.
- Демография. Официальный Интернет-ресурс Федеральной службы государственной статистики [Электронный ресурс]. - Режим доступа <http://rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 27.10.19)
- Елин А.М., Пашин Н.П. Проблемы демографии и пути их решения в современной России // Вестник науки и образования. - 2019.- И 17(71).-С.19-28.
- Зубаревич Н.В., Бурдяк А.Я., Хасanova Р.Р., Mkrtchyan Н.В. Социальное развитие и демография регионов России // Экономическое развитие России. - 2019. - Т. 26. N 2. - С. 76-90.
- Перькова А.А. Диагностический анализ перспектив

- регулирования демографии в России // В сборнике: Формирование финансово-экономических условий инновационного развития. Сборник статей по итогам Международной научно-практической конференции. - 2018. - С. 113-118.
7. Демографический прогноз ООН для России до 2025 года / <http://www.xserver.ru/user/demru>
  8. Паспорт Национальной программы демографического развития России.
  9. Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года.
  10. Информационные материалы об окончательных итогах Всероссийской переписи населения 2010г. [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/perepis2010/perepis\\_itogi1612.htm](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/perepis_itogi1612.htm).
  11. В. Путин «Строительство справедливости. Социальная политика для России». Электронный ресурс: <http://www.kp.ru/daily/3759/2807793>. Дата обращения 21.01.2018г.
  12. Национальная стратегия в интересах женщин на 2017-2022 годы. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.komitet2.6.km.duma.gov.ru/upload/site8/2017-2022\(2\).pdf](http://www.komitet2.6.km.duma.gov.ru/upload/site8/2017-2022(2).pdf) (дата обращения 06.10.2017)
  13. О новых мерах поддержки российских семей заявил Владимир Путин [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www.1tv.ru/news/2017-11-28/336989> (дата обращения 02.12.2017).
  14. Доброхлеб В.Г., Баллаева Е.А. Соотношение демографической, семейной и гендерной политики // Народонаселение. — 2017. — № 4. — С. 44-55. DOI: 10.26653/1561-7785-2017-4-3.
  15. Концепция демографического развития РФ на период до 2025 года. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.antropotok.archipelag.ru/text/a133.htm> (дата обращения 04.10.2017)
  16. Концепции государственной семейной политики в Российской Федерации на период до 2025 года. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.antropotok.archipelag.ru/text/a133.htm> (дата обращения 04.10.2017)
  17. Заседание президиума Совета при Президенте Российской Федерации по стратегическому развитию и национальным проектам 24 декабря 2018 года [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://minec.astrobl.ru/ru/document/protokol-zasedania-prezidiuma-soveta-pri-prezidente-rossiiskoi-federacii-po> (дата обращения 31.05.2020)
  18. Послание Президента России к Федеральному Собранию 15 января 2020 года [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://minec.astrobl.ru/ru/document/protokol-zasedania-prezidiuma-soveta-pri-prezidente-rossiiskoi-federacii-po> (дата обращения 01.06.2020)

# Климато-географические и клинические особенности преждевременных родов

ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет Минздрава России", Екатеринбург

Oboskalova T. A., Rotaru A. V., Rasuk E. A., Kiseleva M. K.

## Climate-geographical and clinical features of preterm birth

### Резюме

Проведен анализ публикаций в отечественных и международных изданиях, посвящённых проблеме преждевременных родов. Обобщены данные эпидемиологических исследований в различных странах и географических зонах, установлены определённые различия в социально-демографических факторах риска, при этом отражена общность данных относительно соматического и акушерско-гинекологического анамнеза женщин, родивших преждевременно. Представлена роль иммунных и инфекционных факторов в генезе преждевременных родов, первичных морфологических изменений в плаценте. Показана роль прегравидарной подготовки в профилактике преждевременных родов и необходимость дальнейшего изучения вопросов патогенеза инициации преждевременной родовой деятельности и способов сокращения частоты преждевременных родов

**Ключевые слова:** преждевременные роды, недоношенные новорождённые, факторы риска

**Для цитирования:** Обоскалова Т.А., Ротару А.В., Росюк Е.А., Киселёва М.К. Климато-географические и клинические особенности преждевременных родов, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 12 - 19, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.06

### Summary

The analysis of publications in domestic and international publications devoted to the problem of preterm birth is carried out. Data from epidemiological studies in various countries and geographical areas are summarized, certain differences in socio-demographic risk factors are established, and the data on the somatic and obstetric-gynecological history of women who gave birth prematurely is reflected. The role of immune and infectious factors in the Genesis of preterm birth and primary morphological changes in the placenta is presented. The role of pregravidar training in the prevention of preterm birth and the need for further study of the pathogenesis of the initiation of preterm labor and ways to reduce the frequency of preterm birth is shown

**Key words:** preterm birth, premature newborns, risk factors

**For citation:** Oboskalova T. A., Rotaru A. V., Rasuk E. A., Kiseleva M. K. Climate-geographical and clinical features of preterm birth, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 12 - 19 , DOI 10.25694/URMJ.2020.06.06

Проблема преждевременных родов (ПР) сохраняет свою актуальность на протяжении многих десятилетий во всём мире, поскольку досрочное завершение беременности сопряжено с высоким уровнем перинатальной и младенческой смертности и заболеваемости [1,2,3,4]. Ежегодно в мире рождаются около 15 миллионов недоношенных детей. 60-70% из них погибают в раннем неонатальном периоде [1,2,3,4,5]. Вследствие недоношенности 75% новорождённых страдают заболеваниями неонатального периода, в том числе 50% имеют патологию нервной системы [3,6].

В настоящее время ПР рассматриваются как боль-

шой акушерский синдром, в основе которого лежат 4 группы причин: активизация материнской и плодовой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, проявления тромбофилии, чрезмерное растяжение миометрия при многоплодной беременности и многоводии, воспалительный синдром [3].

Факторы риска и предикторы ПР описаны во многих публикациях [], однако до сих пор нет чётких представлений о том, какие именно процессы в организме беременной инициируют преждевременное начало родовой деятельности и как управлять этими процессами [1,5,7,8]. Радзинский В.Е.и соав. (2018) считают, что начало ро-

довой деятельности обусловлено изменениями шейки матки, сократимостью миометрия и разрывом плодных оболочек. Переход миометрия из покоящегося состояния в активное сопровождается изменением соотношения между провоспайльными и противовоспайльными цитокинами (интерлейкины 1,6,8), активацией рецепторов окситоцина и простагландинов, которые были блокированы действием прогестерона, однако этот эффект нивелируется некодирующими молекулами РНК (miR-200) [4].

Изменениям подвергается не только миометрий, в значительной степени шейка матки, за счёт белков внеклеточного матрикса, увеличения глюкозоамино-гликанов и изменения структуры коллагена, что приводит к уменьшению её плотности и последующей дилатации [4,6].

Акушерские и неонатальные проблемы при преждевременном завершении беременности свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска путей пролонгирования беременности и улучшения исходов для матери и новорожденного. [1,9,10].

В разных странах мира показатель частоты преждевременных родов значительно варьирует от 5 до 18%, что обусловлено социально-экономическими, этническими и климато-географическими особенностями, а также организацией системы здравоохранения в целом и акушерско-гинекологической службы в частности [1,2,3,7,9].

В Республике Казахстан в 2010г. частота ПР в 2010г. составляла 8,8%, с 2018г. показатель снизился до 6,4% [ WHO Kaskhstan 2012]. По данным ВОЗ среди причин и факторов риска смерти детей до 5 летнего возраста смертность от последствий недоношенности в Казахстане вышла на 2-е место и составила 19% [11,12].

Преждевременные роды в анамнезе жительниц Республики Беларусь встречались гораздо реже, чем в Казахстане, составляли 12,1%, но их частота была значительно выше, чем у женщин, родивших своевременно, также, как и самопроизвольное прерывание беременности [1].

В Киргизии в 2015г. ПР составили 4,2% [9]

В Тюменской области Российской Федерации наблюдается снижение частоты ПР с 5,4% в 2014г до 4,4% в 2016г., причём доли ПР в сроках беременности 22-27 недель 6 дней, 28-36 недель 6 дней и 34-36,6 недель 6 дней были примерно равны и составили 35%, 31%, 30,5% соответственно [13].

В Пермском крае Российской Федерации произошло снижение частоты ПР с 7,5% в 2006г. до 6,0% в 2017г., в г. Пермь - административном центре региона - в 2017г. ПР составляли 4,7% от общего числа родов [14].

А.А.Марат, Т.Укыбасова, 2018г. при изучении факторов риска и причин 1806 преждевременных родов в Казахстане показали, что 57% женщин имели низкий и средний уровень образования, в то время как в группе своевременных родов только 33%. Домохозяйки составили 62% против 40,7%. 65% преждевременно родивших женщин проживали в сельской местности [15].

[Ходжаева З.С. и соавт. (2014) изучали особенности ПР у женщин славянской популяции и показали, что при очень ранних и ранних ПР 23% женщин не состояли в браке, 27% состояли во 2-м и более браках. [2]

При исследовании ПР в популяции славянских женщин также было установлено, очень ранние и ранние ПР были в 62,5 и 73% соответственно у женщин со средним образованием [2]. Аналогичные данные приводят Семенов Ю.А. и соавт. (2019) и Каткова Н.Ю. и соавт. (2017) [16,17] Волосников Д.К. и Москалёва Е.Л. (2020), наоборот показали, что высшее образование было у 50%, 84% были замужем [18].

Назарова А.О. и соавт. (2019) на примере Ивановской области России установили, что важным фактором риска ПР является возраст отца старше 35 лет (ОШ 1,91; 95%ДИ). В отличии от других исследований и клинических рекомендаций ОШ 2,09 показано для возраста от 25 до 30 лет, по сравнению с возрастом старше 35 лет (ОШ 1,86; 95%ДИ) [7]. Ходжаева З.С и соавт. (2014) не обнаружили отличий по возрастному цензу супруга ни по сравнению со своевременными родами, ни в группах ранних и поздних ПР, однако выявили зависимость ПР и рождения недоношенного ребёнка от недоношенности отца, особенно при ранних ПР [2].

Исследование, проведённое в Республике Беларусь показало, что возраст женщин более 30 лет увеличивал риск развития спонтанных ПР (ОШ 1,59; 95% ДИ 1,09-2,34,  $p=0,006$ ) [1]. В Пермском крае России после 35 лет вероятность ПР увеличивается (ОШ 1,64-2,7), ещё менее благоприятный прогноз у женщин старше 40 лет [14]. Однако, есть мнения и об отсутствии возрастных различий между преждевременно и своевременно родившими женщинами [19].

Дядичкина О.В. и соавт. (2015) не нашли достоверных различий в частоте ПР в зависимости от семейного положения женщин и наличия гинекологической и соматической патологии в анамнезе [1].

Назарова А.О. и соавт. (2019) в своём исследовании не подтвердили влияние низкого социально-экономического уровня жизни, стрессовых ситуаций, употребление алкоголя [7], а Ходжаева З.С. и соавт. (2014) и Семенов Ю.А. и соавт. (2019), наоборот указывают на стрессовые ситуации в жизни женщин, нестабильность брачных отношений, низкий уровень образования, как на значимые факторы риска ПР [2,16].

Дядичкина О.В. и соавт. (2015) указывают на то, что для снижения частоты ПР, крайне важно своевременное выявление предикторов ПР, из которых выделяются материнские, гравидарные и плодовые факторы риска [1].

Семёнов Ю.А. и соавт. (2020) на примере Челябинской области Российской Федерации на основании построения прогностической модели установили, что для предвидения ПР наибольшее значение имеют преждевременные роды в анамнезе, нерегулярное наблюдение на этапе беременности, несоблюдение пациенткой рекомендуемых мер, раннее начало половой жизни, употребление табака, воспалительные заболевания органов малого таза, соматическая патология с преобладанием эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний [20].

В Республике Казахстан у 40,1% женщин, родивших преждевременно, в анамнезе было кесарево сечение, что больше чем при своевременных родах (ДИ (95%) 0,7-2,1).

Более 2-х самопроизвольных выкидышей в анамнезе имели 26,3% женщин (ДИ (95%) 0,8-3,2). Преждевременные роды анамнезе были 32,2% женщин, при своевременных родах - 15,1% [15].

По данным этих же авторов беременность, завершившаяся преждевременно, было осложнена в 33% случаев анемией, в 10,0% заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в 6,7% заболеваниями моче-выделятельной системы [15]. Волосников Д.К. и Москлёва Е.Л. (2019), также указали на наличие анемии у 27% женщин, родивших недоношенных детей, и острую респираторно-вирусную инфекцию во время беременности у 23% женщин [18].

Санникова А.Ю, Садыкова Г.К. (2019) на примере Пермского края России показали, что ведущим фактором явился избыток массы тела с индексом 25-30 кг/м<sup>2</sup> - 34,4%, ожирение при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, дефицит массы тела при ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>, возраст до 18 и старше 35 лет - 21,8%, курение 17,8% [21].

Соматическая патология сопутствовала женщинам, родившим преждевременно, всю их жизнь с периода детства, особенно часто в анамнезе были указания на перенесённые в детстве ветрянку, оспу, краснуху, ангину, пневмонию. [2].

Хронические заболевания, сформировавшиеся в период взрослой жизни, представлены хроническим тонзиллитом, частыми респираторными инфекциями, причём частота встречаемости инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в 2-3 раза превосходила таковую у женщин со своевременными родами [2]. Достоверно чаще регистрировались заболевания вен, сердечно-сосудистая патология, заболевания пищеварительной системы, травмы и операции различной локализации [1,2,21, 22].

Гинекологический анамнез у пациенток с ПР, особенно очень ранними и ранними, был отягощён поздним становлением менархе, длительным становлением менструальной функции, более продолжительным менструальным циклом, бесплодием, в том числе излеченным с помощью ВРТ, миомой матки [2,21,23].

Свыше 50% женщин при ПР имели в анамнезе искусственное и самопроизвольное прерывание беременности, что значительно превышает те же данные при завершении беременности в срок [2,21,22].

Санникова А.Ю, Садыкова Г.К. (2019), изучавшие клинические факторы риска отметили, что даже одного из них достаточно, чтобы беременность прервалась до срока - 53% наблюдений, у 38% женщин было зафиксировано 2 и более факторов риска, включавших нарушения массы тела как в сторону избытка, так и в сторону дефицита, внутриматочные вмешательства, предшествовавшие данной беременности, эпизоды кровотечений в 1-м триместре [21].

Благоприятное течение беременности по многим параметрам определяется состоянием репродуктивной системы до начала гестации, мероприятиями, проводимыми на прегравидарном этапе и в первом триместре [4,24]. По данным Назаровой А.О. и соавт.(2019) репро-

дуктивный анамнез, предшествующий данной беременности был значительно отягощён прерыванием предшествующих беременностей - 42,5% по сравнению с 24,8% при своевременных родах ( $p=0,002$ ). 71,2% женщин не использовали контрацепцию до беременности, что у части пациенток привело к наступлению незапланированной беременности, а значит и к отсутствию прегравидарной подготовки. Тем более что у 17,8% в анамнезе уже были преждевременные роды, при своевременном завершении беременности ПР в анамнезе были у 4,7% женщин,  $p<0,001$  [7]. Кроме того, авторы отметили более высокий процент лейомиомы матки у женщин с ПР - 4,1%, против 0,7% при своевременных родах (СР),  $p=0,04$ . У 9,6% пациенток беременность наступила в результате ВРТ, при СР - 1,6%,  $p=0,002$  [7].

Влияние факторов, предшествовавших беременности, сказалось уже в самом начале гестационного процесса - угроза прерывания беременности в 1-2-м триместре зафиксирована у 39,7% женщин, что чаще, чем при СР - 28,2%,  $p=0,04$ . [7]. Аналогичные данные приводят белорусские исследователи Дядичкина О.В. и соавт. (2015), показавшие, что отношение шансов (ОШ) при угрозе прерывания беременности в 1-м триместре по сравнению со своевременными родами составляет 2,45 при 95% ДИ 1,63-3,67, а также ряд других исследователей из различных регионов России и стран СНГ [1,21,22,25,26].

В начале беременности происходят серьёзные изменения сосудистых структур матки: спиральные артерии трансформируются в маточно-плацентарные сосуды с низким сопротивлением, что обеспечивает оптимальное кровоснабжение хориона и создаёт предпосылки для сохранения адекватного кровотока на протяжении всей беременности. Отсутствие такой перестройки является предиктором развития не только прэклампсии, но и преждевременных родов, что подтверждается тем, что у 30% пациенток с ПР были выявлены нарушения трансформации спиральных артерий [4]. Наряду с сосудистым компонентом, важную роль играет преобразование эндометрия в децидуальную оболочку матки, что крайне важно для имплантации плодного яйца и его последующего роста и развития. [4,27,28]. Coomarasamy A. et al. 2016, Saccone G., 2017 указали на роль прогестерона в сохранении беременности, начиная с первого триместра, для обеспечения предотвращения привычного выкидыша [29, 30].

Проблемы 1-го триместра реализовались в поздние сроки беременности. Эпизод угрожающих ПР возник у 69,9% беременных, что в 5 раз чаще, чем при СР - 14,2%,  $p<0,001$ . О нарушении функционирования маточно-плацентарно-плодового комплекса свидетельствует частота задержки роста плода - 37,0% против 4,4% при СР,  $p<0,001$  и частота внутриутробной гипоксии плода 34,3% против 11,6% при СР,  $p<0,001$ . [7,22].

Безусловно значимым фактором риска является уменьшение длины ШМ с развитием истмико-цервикальной недостаточности, наличие рубца на матке после предыдущего кесарева сечения [1, 25].

Фомина И.В. и соавт. (2017), Мальгина Г.Б. и соавт. (2018), Курносенко И.В. и соавт. (2018) показали, что

самопроизвольные ПР наступали по причине преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО), ИЧН и спонтанно развивающейся родовой деятельности [13,26,31]

Важное значение имеет персистенция условно-патогенной флоры в половых путях беременных, что создаёт предпосылки для развития цервицита и хорионамицита [10,22,26]. Ходжаева З.С. и соавт.(2019) установили, что для группы беременных с ПРПО и ПР наиболее характерно преобладание в вагинальном биотопе *E.coli*, *E. faecalis*, *S. epidermidis*, *Peptostreptococcus* spp. на фоне дефицита лактобацилл [32]. Бебнева Т.Н. и Дикке Г.Б. (2019) указали на определённую роль вируса папилломы человека в возрастании риска прерывания беременности во 2-м и 3-м триместре [33]. Данные отечественных авторов соответствуют материалам мета-анализа, представленного Xiong Y.Q et al. (2018) [34].

В метаанализе Kanninen T.T. et al. (2019) установлено инфицирование женщин с угрожающими преждевременными родами хламидиями в 9% случаев [35]. О существенной роли дисбиоза влагалища в генезе преждевременных родов свидетельствуют исследования других авторов [10, 26,33,36,] Рухляда Н.Н. и соавт. (2019) приводят данные о роли бактериального вагиноза в генезе преждевременных родов, а Кокоева Д.Н и соавт. (2019) уделяют внимание вагинальному кандидозу [6,37].

Инфицирование нижнего этажа половых путей женщины чревато восхождением инфекции и поражением амниотических оболочек и амниотической жидкости, что подтверждается признаками внутриамниотической инфекции у 30% плодов [4,6,10,38]. В то же время Радзинский В.Е. и соавт. (2018) считают, что влагалищная микробиота при нормально протекающей беременности более стабильна, чем вне беременности, что связано с локальными иммунными реакциями, обусловленными особенностями гормонального фона во время беременности [4]

Помимо полового пути инфицирования была обнаружена связь инициации преждевременных родов с состоянием микробиоценоза полости рта, причём найдена идентичность оральной микрофлоры с микроорганизмами, выделенными с поверхности плаценты [38] Приводятся данные о гематогенном инфицировании хориона, амниона и плаценты [38,39, 40]. Марочко Т.Ю. и соавт. (2019) выявили инфицирование последа у 64% женщин, родивших преждевременно, что почти в 2 раза превышает этот параметр при своевременных родах - 37%, причём в воспалительный процесс были вовлечены все структуры последа: децидуит был зарегистрирован в 18% случаев, интервиллузит в 32%, хориодецидуит в 40%, фуникулит в 12% [41]. Combs C.A. et al., (2014) у 10% рожениц при преждевременных родах выявили в амниотической жидкости *Ureaplasma urealyticum* (36%), *Ureaplasma parvum* (13%), *Fusobakterium nukleatum* (16%), *Bacteroides urealyticus* (13%), *Streptococcus agalactiae* (9%) [42]. Oh K.J. et al. ( 2017), Muntti T. et al. (2017) показали роль интраамниотической инфекции в генезе преждевременных родов и предложили проведение диагностического амнионетеза [43,44]. Горина К.А. и соавт. (2020) констати-

руют, что преждевременный разрыв плодных оболочек и развивающиеся вслед за этим преждевременные роды инициируются не пункцией полости амниона, а инфекционными агентами, присутствующими в амниотической жидкости и оболочках плодного яйца, и вызывающими воспалительную реакцию в этих структурах [10,40].

О внутриамниотическом воспалении свидетельствует наличие провоспалительных цитокинов, участвующих в инициации ПР [ 40,45,46,47].

Белоусова В.С. и соавт. (2020) показали, что повышенная экспрессия толл-подобных рецепторов (TLRs) обуславливает выраженность воспалительного ответа тканей. У пациенток со спонтанными ПР экспрессия TLR2 оказалась повышенной в 3,65 раза, а TLR4 в 1,33 раза по сравнению с группой женщин с отсутствием осложнений беременности. Авторы сделали вывод о том, что даже при отсутствии явного воспаления или наличия инфекционного фактора, ПР могут наступить в результате активации TLRs, однако механизм этих процессов остаётся неясным [46]

Роль плаценты в генезе преждевременных родов, а также морфологические изменения в плаценте при досрочном прерывании беременности описаны в трудах Kim C.J. et al. (2015), Morgan T.K. (2016), Nijman T.A. et al. (2016) [39,48,49]. Малышкина А.И.и соавт.(2017), при ПР до 32-х недель установили, что наряду с воспалительными изменениями, в плаценте имеется гипоплазия, нарушение дифференцировки сосудисто-стромального компонента ворсин на фоне несформированных компенсаторных и адаптационных реакций [50]. Марочко и соавт. (2019) также показали, что в 54% случаев при ПР выявлены признаки плацентарной недостаточности [41] Марочко Т.Ю. и соавт. (2019), Курочки М.П. и соавт. (2019) при очень ранних ПР обнаружили нарушение созревания ворсин плаценты в 85,5% случаев, а признаки нарушения кровообращения в плаценте в 88,2%, что было достоверно чаще, чем при поздних ПР, где в 56,5% установлено нарушение созревания ворсин и в 66,3% найдены признаки нарушения кровообращения [41,51]. При этом компенсаторно-приспособительные реакции в плаценте (КПР): в группе поздних ПР они были представлены в 84,0% случаев, в группе очень ранних ПР только в 12,7% (p< 0.001) [51].

Инициация преждевременной родовой деятельности или разрыв плодных оболочек не всегда обусловлены эндогенными причинами и происходят спонтанно. Показаниями для индукции родов до естественного срока в 33% случаев были гипертензионные состояния беременной, а в 25% случаев - нарушения функционального состояния плода. Исходно существовавшая патология и осложнения гестационного процесса послужили показаниями для абдоминального родоразрешения 60,7% пациенток [15]. В то же время Зиятдинов А.А. и соавт. (2015) указали только на 37,7% оперативного родоразрешения, причём максимальная доля КС при ПР была в сроке 28-34 недели беременности - 48,1%. Наиболее частыми показаниями для кесарева сечения (КС) были: тяжёлая преэклампсия (22,86%), дистресс плода (19,05%), преждев-

ременная отслойка нормально или низкорасположенной плаценты (11,43%). КС по поводу наличия рубца на матке был только у 7,38% пациенток [52]. Показаниями для индукции родов в сроке недоношенной беременности были преэклампсия, острые гипоксия плода, синдром задержки роста плода (СЗРП), преждевременная отслойка и предлежание плаценты, гемолитическая болезнь плода [13,22].

Поскольку ПР угрожают здоровью будущих поколений и нарушают репродуктивное здоровье женщин, важной научной и практической задачей является поиск способов пролонгирования беременности и нивелирования факторов риска ПР. [4,27,28]

Проблема преждевременных родов актуальна и с точки зрения финансовых затрат каждой отдельной семьи и государства, так как затраты на выхаживание одного недоношенного ребенка исчисляются сотнями тысяч, а иногда и миллионами рублей. Дети, имеющие тяжелую патологию нервной системы, органов зрения и слуха требуют многолетней и глубокой реабилитации, однако значительная их часть формирует инвалидность. Это предполагает, помимо новых материальных расходов, формирование длительного стресса для родителей,

нередко приводящего к распаду семьи. Стress, хронические заболевания матери, последствия патологической беременности препятствуют наступлению новой беременности, что отражается на репродуктивном потенциале семьи и, как следствие, на демографической ситуации в стране.

Ликвидировать полностью преждевременные роды невозможно, но сократить из числа путём коррекции социально-экономических, этических и медицинских условий является посильной задачей для индивидуумов, общества в целом и системы здравоохранения. ■

**Обоскалова Татьяна Анатольевна** - зав.кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России, д.м.н., профессор, **Ротару Анжелика Викторовна** - аспирантка кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России, **Росюк Елена Александровна** - доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России, к.м.н., **Киселёва Марина Кесаревна** - доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗ России, к.м.н. Автор, ответственный за переписку: Обоскалова Т. А. e-mail: oboskalova.tat@yandex.ru tel.: +7 912 28 37631

## Литература:

- Дядичкина О.В., Радецкая Л.Е., Занько С.Н. Факторы риска развития преждевременных родов в Республике Беларусь. Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 3(62): 31-36. [Dyadicchikina O.V., Radetskaya L.E., Zanko S.N. Risk factors for preterm birth in Belarus. Mother and Baby in Kusbass. 2015; 3(62): 31-36.]
  - Ходжаева З.С., Федотовская О.И., Донников А.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с идиопатическими родами на примере славянской популяции. Акушерство и гинекология. 2014; 3:28-32. [Khodzhaeva Z.S., Fedotovskaya O.I., Donnikov A.E. Clinical and anamnestic characteristics of women with idiopathic preterm labor in case of slavic population. Obstetrics and Gynecology. 2014; 3:28-32.]
  - Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Горина К.А. Преждевременные роды: актуальные вопросы акушерского менеджмента. Медицинский оппонент. 2018; 2: 70-76. [Khodzhaeva Z.S., Guseynova G.E., Gorina K.A. Preterm labor: Current problems of obstetrics management Medical opponent. 2018; 2: 70-76.]
  - Радзинский В.Е., Костин И.Н., Олунев А.С., Гагаев Ч.Г., Парыгина А.Н., Гаврилова А.А., Гагаев Д.Ч., Дамирова К.Ф., Кузнецова О.А., Смирнова Т.В. Преждевременные роды - нерешённая мировая проблема. Акушерство и гинекология: новости, мнение, обучение. 2018; S3: 55-64. [Radsinsky V.E., Kostin I.N., Olenev A.S., Gagaev G.G. et al. Preterm delivery is an unsettled world problem. Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training. 2018; S3: 55-64. acu-gin-journal.ru/ru/jarticles\_acu/397.html?SSr=090134140111fffffff27c\_07e302090b090a-2f43]
  - Romero R., DeyS.K., Fisher S.J. Preterm labor. One syndrome, many causes. Science. 2014; 345(6198): 760-765 doi:1-1126/science.1251816.
  - Рухляда Н.Н., Тайц А.Н., Романова Л.А., Матухин В.И., Логунова М.А., Сабыржанова К.А. Бактериальный вагиноз как фактор риска преждевременных родов. Педиатр. 2019; 10(4): 97-101. [Rukhlyada N.N., Taits A.N., Romanova L.A., Matukhin V.I., Logunova M.A., Sabyrzhanova K.A. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm birth. Pediatrician (St.Petersburg) 2019; 10(4): 97-101. https://doi.org/10.17816/PED10497-101]
  - Назарова А.О., Малышкина А.И., Назаров С.Б. Факторы риска спонтанных преждевременных родов: результаты клинико-эпидемиологического исследования. Акушерство и гинекология. 2019; 9: 82-86. [Nazarova A.O., Malyshkina A.I., Nazarov S.B. Risk factors for spontaneous preterm birth: results of a clinical-epidemiological study. Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019; 9: 82-86. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.82-86.]
  - Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Емельянова Е.С. Преждевременные роды: как управлять токолизом. Акушерство и гинекология. 2019; 6: 102-106. [Belousova V.S., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Bogomazova I.M., Pirskhelauri E.G., Emelyanova E.S. Premature births: how to manage tocolysis. Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019; 6: 102-106. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.6.102-106.]
  - Майдыбаева Э.К., Долгая Г.В., Турдиева А.С., Са-

- рымсакова Т.А. Ретроспективный анализ перинатальных исходов у женщин с преждевременными родами. Вестник КРСУ. 2015. 4(15):67-69. [Maldybayeva E. K., Dolgaya G. V., Turdieva A. S., Sarymsakova T. A. Retrospective analysis of perinatal outcomes in women with preterm delivery. Vestnik KRSU. 2015. 4(15):67-69.
10. Гусейнова Г.Э., Ходжаева З.С., Муравьёва В.В. Роль микробиоты влагалища в досрочном преждевременном разрыве плодных оболочек. Акушерство и гинекология. 2020; 1: 20-25. [Guseinova G.E., Khodzhaeva Z.S., Muravyeva V.V. Role of the vaginal microbiota in preterm premature rupture of membranes. 2020; 1: 20-25. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.20-25>.
11. WHO/Kazakhstan: WHO statistical profile. Available at: [https://apps.who.int/gho/mortality\\_berden\\_disease/en/](https://apps.who.int/gho/mortality_berden_disease/en/)
12. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень №363 ноябрь 2012. Available at: <https://apps.who.int/mediactntre/factsheets/fs363/ru/> [World Health Organization. 2012 newsletter. //www.who.int/maternal\_child\_adolescent/documents/born\_too\_soon/ru/.
13. Фомина И.В., Полякова В.А., Пыленко Н.В., Абукиримова А.К. Преждевременные роды: куда двигаться дальше? Международный научно-исследовательский журнал. 2017.12-4(66): 124-127. [Fomina I.V., Polyakova V.A., Pylenko N.B., Abukerimova A.K. Premature birth: Where to go next? International research journal. 2017.12-4(66): 124-127.
14. Олина А.А., Садыкова Г.К. преждевременные роды. Вчера, сегодня, завтра. Уральский медицинский журнал. 2019; 173(5): 49-55. Olina A.A., Sadykova G.K., Premature labor. Yesterday, today, tomorrow. Ural Medical Journal. 2019; 173(5): 49-55. DOI 10.25694/URMJ.2019.05.19
15. Марат А.А., Укыбасова Т. Факторы риска и структура преждевременных родов у жительниц республики Казахстан. Акушерство и гинекология. 2018; 12:50-54. [Marat A.A., Ukybassova T. The risk factors and pattern of preterm birth u the fetal residents of the republic of Kazakhstan. Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2018; 12: 50-54. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.50-54>.
16. Семёнов Ю.А., Долгушина В.Ф., Москвичёва М.Г., Чулков В.С. Модель прогнозирования и управления преждевременными родами. Вестник Российской академии медицинских наук. 2019; 74(4): 221-228. [Semenov Yu. A., Dolgushina V. F., Moskvicheva M. G., Chulkov V. S. Model for predicting and managing preterm birth. Annals of the Russian Academy of medical Sciences. 2019; 74(4): 221-228. <https://doi.org/10.15690/vramn1085>
17. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Безрукова И.М. Клинико-анамнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор). Эффективная фармакотерапия. 2017; 26 (3): 70-76. [Katkova N. Yu., Bodrikova O. I., Bezrukova I. M. Clinical and anamnestic features of various types of preterm birth (a retrospective review). Effective pharmacotherapy. 2017; 26 (3): 70-76.
18. Волосников Д.К., Москалёва Е.Л. Недоношенные дети: риски невынашивания беременности. Физическое развитие. Педиатрический вестник Южного Урала. 2019; 2: 18-25. [Volosnikov D. K., Moskalëva E. L. Premature babies: risks of miscarriage. Physical development. Pediatric Bulletin of the southern Urals. 2019; 2: 18-25. <https://10.34710/Chel.2020.2.2.003>
19. Sujan A.C., Rickert M.E., Class Q.A., Coyne C.A., Lichtenstein P., Almqvist C., Larsson H., Sjolander A. A Genetically Informed Study of the Associations Between Maternal Age at Childbearing and Advers Perinatal Outcomes/ Behav Genet. 2018; 3(46): 431-456. DOI 10.1007/s10519-015-9748-0
20. Семёнов Ю.А., Долгушина В.Ф., Москвичёва М.Г., Чулков В.С. Оптимизация ведения беременных высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020; 20(1): 54-60. [Semenov Yu. A., Dolgushina V. F., Moskvicheva M. G., Chulkov V. S. Optimization of management of pregnant women at high risk of miscarriage and premature birth. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist/ Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa. 2020; 20(1): 54-60. <https://doi.10.17116/rosakush20202001154>
21. Санникова А.Ю., Садыкова Г.К. Анализ факторов риска преждевременных родов. Университетская медицина Урала. 2019; 4: 30-32. [Sannikova A. Yu., Sadykova G. K. Analysis of risk factors for premature birth. University medicine of the Urals. 2019; 4: 30-32.
22. Носкова О.В., Чурилов А.В., Свиридовая В.В., Клецова М.И. Состояние микрофлоры влагалища у женщин с преждевременными родами. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2020 (24); 1: 58-60. [Noskova O. V., Churilov A. V., Sviridova V. V., Kletsova M. I. The state of the vaginal microflora in women with premature birth. Vestnik of hygiene and epidemiology. 2020 (24); 1: 58-60.
23. Баринов С.В., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Белинина А.А., Лазарева О.В., Кадынина Т.В., Фрикель Е.А., Атаманенко О.Ю., Островская О.В., Степанов С.С., Беглов Д.Е. Опыт ведения группы высокого риска по преждевременным родам с применением акушерского куполообразного пессария и серклажса. Акушерство и гинекология. 2019;1: 140-148. [Barinov S. V., Artymuk N. V., Novikova O. N., Shamina I. V., Tirskaya Yu. I., Belinina A. A., Lazareva O. V., Kadynina T. V., Frikel E. A., Atamanenko O. Yu., Ostrovskaya O. V., Stepanov S. S., Beglov D. E. Experience of managing pregnant at high-risk group for preterm birth by using a dome-shaped obstetric pessary and cerclage. Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019;1: 140-148. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.140-148>
24. Ismail A.M., Abbas A.M., Ali M.K., Amin A.F. Peri-

- conceptional progesterone treatment in women with unexplained recurrent miscarriage: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2018; 31(3): 388-394/ https://dx.doi.org /10.1080/14767058.2017.1286315.*
25. Азбукина Л.Н. Факторы риска, прогнозирование и тактика ведения беременных с угрозой преждевременных родов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Медицинские науки.* 2015; 11:633-635. [Risk factors, prognostics of pregnancy conducting in the course of premature birth doctor of medicine, protec. International journal of applied and fundamental research. Medical sciences. 2015; 11:633-635.
26. Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Надвикова Т.В., Шумкова П.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроках менее 34 недель гестации, результаты пролонгирования беременности. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 6: 143-145. [Kurnosenko I. V., Dolgushina V. F., Alikhanova E. S., Nadvikova T. V., shumkova P. V. Premature rupture of fetal membranes at less than 34 weeks of gestation, results of pregnancy prolongation. Modern problems of science and education. URL: http://science-education.ru/ru/article/view?id=28467.
27. Di Renzo G.C., Cabero Roura L., Facchinetto F., Helmer H., Hubinont C., Jacobson B. et al. *Preterm labor and birth management: Recomendations from the European Assotiation Perinatal Medicine. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2017; 30(17): 2011-30. Available at: https://www.tandfonline.com*
28. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Кузнецов А.С., Чурганова А.А., Лебедев В.А., Богачёва Н.А., Богочесова И.М., Карданова М.А. Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология.* 2019; 2: 148-156. Ignatko I. V., Strizhakov A. N., Kuznetsov A. S., Churganova A. A., Lebedev V. A., Bogacheva N. A., Bogomazova I. M., Cardanova M. A. Use of micronized progesterone in the prevention and therapy of miscarriage. Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019; 2: 148-156. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.148-156.
29. Coomarasamy A., Williams H., Truchanowicz E., Seed P.T., Small R., Quenby S. *A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. N/ Engl. J.Med. 2015; 373 (22): 2141-2148.*
30. Saccone G., Schoen C., Franasiak J.M., Scott R.T.Jr., berghella V. *Supplementation with progestogens in the first trimester of pregnancy to prevent miscarriage in women with unexplained recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Fertil. Steril. 2017; 107(2): 430-438. e3.https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.031*
31. Мальгина Г.Б., Фассахова А.Ф., Третьякова Т.Б., Брусицына В.Ю., Рукосуев Н.Е. Сверхранние преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология.* 2018; 5:44-49. [Malgina G. B., Fassakhova A. F., Tretyakova T. B., Brusnitsyna V. Yu., Rukosuev N. E. Very early premature birth and isthmic-cervical insufficiency in pregnancy resulting from assisted reproductive technologies. Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2018; 2: 148-156. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.5.44-49.
32. Ходжаева З.С., Гусейнова Г.Э., Муравьёва В.В., Донников А.Е., Мишина Н.Д., Принутневич Т.В. Характеристика микробиоты влагалища у беременных с досрочным преждевременным разрывом плодных оболочек. *Акушерство и гинекология.* 2019; 12: 64-71. [Khodzhayeva Z. S., Guseinova G. E., Muravyeva V. V., Donnikov A. E., Mishina N. D., Priputnevich T. V. Charkteristika of the vaginal microbiota in pregnant women with preterm premature rupture of the fetal membranes. Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019; 2: 148-156. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.66-74.
33. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Риск невынашивания и недонашивания беременности у женщин с ВПЧ-инфекцией и рецидивирующими нарушениями биоценоза влагалища. *Акушерство и гинекология.* 2019; 2: 135-142. [Bebneva T. N., dikke G. B. Risk of miscarriage and miscarriage in women with HPV infection and recurrent disorders of vaginal biocenosis. Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019; 2: 148-156. https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.2.148-156.
34. Xiong Y.Q., Mo Y., Luo Xiong Q.M., Huo S.T., He W.Q. *The risk of human papillomavirus infection for spontaneous abortion, spontaneous preterm birth, and pregnancy rate of assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. Gynecol. Obstet. Invest. 2018; 85(5): 417-427. doi:10.1159/000428008.*
35. Kanninen T.T., Quist-Nelson J., Sisti G., Bergella V. *Chlamydia trachomatis screening in preterm labor: A systematic review and meta-analysis. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2019; 240:242-247*
36. Jain R. *Role of bacterial vaginitis in preterm labor - a progressive study. J.Med.Rev. 2016; 4(4): 543-549. doi:10.17511/ijmrr.2016.i04.12.*
37. Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Ломлова Н.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. *Медицинский совет.* 2019; 7: 52-56. [Kokoeva D. N., Medzidova M. K., Lomlova N. A., Kan N.E., Tyutynnik V. L. Prevention of premature birth in pregnant women with vaginal candidiasis. Media Council. 2019; 7: 52-56. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-7-52-56.
38. Джумагалиева А.С., Актаева Л.М., Исенова С.Ш., Бартусявичене Э., Юлдашева А.И., Спаратай Д.С., Туймебай С.К., Фахрадиев И.Р. Инфекционно-вспалительные процессы в этиологии преждевременных родов. *Медицина(Алматы).* 2018; 7(193):

- 48-53. [Dzhumagaliyeva A. S., Aktaeva L. M., S. S. Isenova, Egle Bartaseviciene, Yuldashev A. I., Spatay D. S., Tuimebay S. K., Fahradiyev I. R. *Infectious-inflammatory processes in the etiology of premature genus.* Medicine(Almaty).DOI.10.31082/1728-452X-2018-193-7-48-53.
39. Morgan T.K. *Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review* Am J Perinatol. 2016; 33(3): 258-266. DOI: 10.1055/S-0035-1570379.
40. Горина К.Е., Ходжаяева З.С., Белоусов Д.М., Баранов И.И., Гохберг Я.А., Пашченко А.А. Преждевременные роды: прошлые ограничения и новые возможности. *Акушерство и гинекология.* 2020; 1: 12-19. Gorina K. A., Khodzhayeva Z. S., Belousov D. M., Baranov I. I., Gokhberg Ya. a., Pashchenko A. A. *Premature birth: past restrictions and new opportunities.* Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019; 2: 148-156. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1.12-19>.
41. Марочки Т.Ю., Леванова Л.А., Додонов М.В., Артымук Д.А. Морфологические особенности плаценты и микробиоценоз влагалища у женщин с преждевременными родами. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2019; 4(79): 16-20. [Marochko T. Yu., Levanova L. A., Dodonov M. V., Artymuk D. A. *Morphological features of the placenta and vaginal microbiocenosis in women with preterm birth. Mother and child in Kuzbass.* 2019; 4(79): 16-20.
42. Combs C.A., Gravett M., Garite T.J. et al. *Amniotic fluid infection, inflammation and colonization in preterm labor with intact membranes.* Am. J. Obstet. Gynecol. 2014; 210(2):121-125. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.11.032>.
43. Oh K.J., Kim S.M., Hong J.S., Maymon E., Erez O., Panaitescu B., Gomez-Lopez N., Romero R., Yoon B.N. *Twenty-Four Percent of Patients with Clinical Chorionamnionitis in Preterm Gestations Have No Evidence of Either Culture-Proven Intraamniotic Infection or Intraamniotic Inflammation.* Am J. Obstet. Gynecol. 2017; 216(6):604. e11-604. [e11 doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.035](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.035).
44. Myntti T., Rahkonen L., Nupponen I., Tikkainen M., Sorsa T., Juhila J., Anderson S., Paavonen J., Stefanovic V. *Amniotic Fluid Infection in Preterm Pregnancies with Intact Membranes.* Dis. Markers 2017; 2017:1-9. doi. org./10.1155/2017/8167276
45. Белоусова В.С., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Богомазова И.М. Полиморфизм генов цитокинов IL-1B, TNF, IL-1RA и IL-4 повышает риск развития преждевременных родов. *Биохимия.* 2019; 84(9): 1281-1288. [Belousova V. S., Svitich O. A., Timokhina E. V., Strizhakov A. N., Bogomazova I. M. *Polymorphism of cytokine genes IL-1B, TNF, IL-1RA and IL-4 increases the risk of premature birth.* Biochemistry. 2019; 84(9): 1281-1288. doi: 11.34/S0320972519090069
46. Белоусова В.С., Стрижаков А.Н., Свитич О.А., Тимохина Е.В., Кукина П.И., Богомазова И.М., Пицхелаури Е.Г., Преждевременные роды: причины, патогенез, тактика. *Акушерство и гинекология.* 2020; 2: 82-86. [Belousova V. S., Strizhakov A. N., Svitich O. A., Timokhina E. V., Kukina P. I., Bogomazova I. M., pizhelauri E. G., *Premature birth: causes, pathogenesis, tactics.* Obstetrics and gynecology. 2020; 2: 82-86. Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019; 2: 148-156. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.2.82-87>.
47. Romero R., Chaemsathong P., Chaiyasisit N., Docheva N., et al. CXCL10 and IL-6: *Markers of Two Different Forms of Intra-Amniotic Inflammation in Preterm Labor.* Am J Reprod Immunol. 2017; 78(1): e12685. doi. org/10.1111/ajr.12685
48. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Kim J.S. *Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance.* Am. J. Obstet Gynecol. 2015; 213 (3): 53-69. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.041
49. Nijman T.A., van Vliet E.O., Benders M.J., Mol B.W., Franx A., Nikkels P.G. et al. *Placental histology in spontaneous and indicated preterm birth: A case control study.* Placenta. 2016; 48: 56-62. doi: 10.1016/j.placenta.2016.10.0049
50. Малышкина А.И., Назарова А.О., Кулида Л.В., Козырина А.А., Жолобов Ю.Н., Назаров С.Б. Патоморфологические особенности плацент у женщин с преждевременными родами в зависимости от срока гестации. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017; 11(4):23-29. [Malyshkina A. I., Nazarova A. O., Kulida L. V., kozyrina A. A., Zholobov Yu. N., Nazarov S. B. *Pathomorphological features of placentas in women with premature birth depending on the gestation period.* Obstetrics, gynecology and reproduction. 2017; 11(4):23-29.
51. Курочки М.П., Волокитина Е.И., Бабаева М.Л., Волдлхина Э.М., Маркина В.В. Сравнительная характеристика преждевременных родов. *Акушерство и гинекология.* 2019; 12:74-80. [Kurochka M. P., Volokitina E. I., Babaeva M. L., Voldlkhina E. M., Markina V. V. *Comparative characteristics of premature birth.* Akucherstvo i ginekologiya / Obstetrics and gynecology (Moscow). 2019; 2: 148-156. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.12.76-82>.
52. Зиятдинов А.А., Султана А.Н., Рыбалка А.Н. Причины кесарева сечения при преждевременных родах. *Таврический медико-биологический вестник.* 2015; 1(69): 44-47. [Ziyatdinov A. A., Sulima A. N., Rybalka A. N. *Causes of cesarean section in premature birth.* Tavrichesky medico-biological Bulletin. 2015; 1(69): 44-47.

## Клинико-анамнестические предикторы развития истмико-цервикальной недостаточности: ретроспективное когортное исследование

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Екатеринбург; <sup>2</sup>Муниципальное бюджетное учреждение «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», г. Екатеринбург; <sup>3</sup>ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург

Oboskalova T.A., Shchepetova M.S., Martirosyan S.V., Salimova I.V., Grebneva O.S.

### **Clinical-anamnestic predictors of cervical insufficiency development: retrospective cohort study**

#### **Резюме**

Обоснование: Истмико-цервикальная недостаточность является причиной преждевременных родов. Выявление её факторов риска и непосредственных причин является способом профилактики преждевременных родов, особенно очень ранних и ранних.

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические предикторы истмико-цервикальной недостаточности среди беременных женщин.

Методы: Проведено ретроспективное когортное исследование пациенток консультативно-диагностической поликлиники Муниципального бюджетного учреждения «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (главный врач - к.м.н. Мартиросян С.В.). Материалами послужили 333 индивидуальных карты беременных за 2017-2019 г.г., отобранных методом сплошной выборки.

1 группа - основная - составила 186 пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. 1 группа была разделена на 3 подгруппы. 1а подгруппа: 21 женщина (6,3 %) с ИЦН, у которых при данной беременности произошел поздний самопроизвольный выкидыш до 21 недели 6 дней; 1b подгруппа: 73 женщины (21,9 %) с ИЦН, беременность которых закончилась преждевременными родами в сроке 22-36 недель 6 дней; 1с подгруппа: 92 женщины (27,6 %) с ИЦН, у которых произошли роды с сроке 34-36 недель 6 дней. 2 группу - контрольную - составили 147 (44,2 %) женщин без формирования истмико-цервикальной недостаточности, у которых беременность закончилась своевременными родами.

Результаты: Для коррекции ИЦН у 67 (36 %) женщин был выполнен лечебный серклаж, . прогестерон интравагинально применялся у 63 (33,9 %) женщин, акушерский пессарий у 56 (30,6 %) женщин. В подгруппе 1b очень ранние и ранние преждевременные роды составили 46,6%. По числу эстрагенитальных заболеваний на 1 пациентку лидировала 1а подгруппа с преобладанием в структуре железодефицитной анемии и сердечно-сосудистой патологии, ОШ 1а-2= 9,4 [2,5 –33,8]. У беременных с ИЦН значительно чаще, чем в контрольной группе встречались заболевания репродуктивной системы: бесплодие, лейомиома матки (р 1b-2=0,001, р 1с-2=0,0007). Частота выявления облигатных патогенных микробов в половых путях женщин не превышала группу контроля. Внутриматочные вмешательства с расширением цервикального канала были наиболее значимы для 1а подгруппы, ОШ 1а-2=12,8 [4,2 – 47,1]. Важную роль 1b и 1с подгруппах играли самопроизвольный аборт (ОШ 1b-2=6,9 [3,2 – 15,2], ОШ 1с-2=3,3 [1,5 – 7,3]) и преждевременные роды (ОШ 1b-2=38 [12,4 – 166], ОШ 1с-2=7,1 [2 – 32,3]).

#### **Заключение:**

Истмико-цервикальная недостаточность формируется у женщин при наличии на прегравидарном этапе латентного дефицита железа и анемии, пролапса митрального клапана сердца. Предшествовавшее бесплодие, эндометриоз, лейомиома матки являются существенными факторами риска формирования истмико-цервикальной недостаточности, также, как и преждевременные роды и самопроизвольные аборты. Важную роль играют перенесенные в прошлом внутриматочные вмешательства с расширением цервикального канала. Профилактика истмико-цервикальной недостаточности заключается в выявлении установленных факторов риска на этапе планирования беременности и их устранение или коррекция

**Ключевые слова:** истмико-цervикальная недостаточность; невынашивание беременности; преждевременные роды; факторы риска

**Для цитирования:** Обоскалова Т.А., Щепетова М.С., Мартиросян С.В., Салимова И.В., Гребнева О.С., Клинические предикторы развития истмико-цervикальной недостаточности: ретроспективное когортное исследование, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 20 - 25 , DOI 10.25694/URMJ.2020.06.13

## Summary

**Background:** Isthmic-cervical insufficiency is the cause of premature birth. Identifying its risk factors and immediate causes is a way to prevent premature birth, especially very early and early.

**Aims:** The aim of the study is to study the clinical and anamnestic predictors of isthmic-cervical insufficiency among pregnant women.

**Materials and methods:** a retrospective cohort study of patients of the consultative and diagnostic polyclinic of the Municipal budgetary institution "Yekaterinburg clinical perinatal center" (chief physician-PhD Martirosyan S. V.) was Conducted. the Materials were 333 individual maps of pregnant women for 2017-2019, selected by a continuous sample method.

Group 1 - the main group-consisted of 186 patients with isthmic-cervical insufficiency. 1 group was divided into 3 subgroups. 1A subgroup: 21 women (6.3 %) with ICS who had a late spontaneous miscarriage during this pregnancy before 21 weeks 6 days; 1b subgroup: 73 women (21.9%) with ICS whose pregnancy ended in premature birth at 22-36 weeks 6 days; 1c subgroup: 92 women (27.6%) with ICS who had a birth at 34-36 weeks 6 days. Group 2-the control group-consisted of 147 (44.2 %) women without isthmic-cervical insufficiency, whose pregnancy ended with timely delivery.

**Results:** A therapeutic cerclage was performed in 67 (36 %) women to correct ICP . progesterone was used intravaginally in 63 (33.9 %) women, and obstetric pessary in 56 (30.6 %) women. In subgroup 1b, very early and early preterm births accounted for 46.6%. In terms of the number of estrogenic diseases per 1 patient, the 1a subgroup with a predominance of iron-deficiency anemia and cardiovascular pathology was the leader, OR 1A-2= 9.4 [2.5 -33.8]. In pregnant women with ICN, diseases of the reproductive system were much more common than in the control group: infertility, uterine leiomyoma (p 1b-2=0.001, p 1c-2=0.0007). The frequency of detection of obligate pathogens in the female genital tract did not exceed the control group. Intrauterine interventions with cervical canal dilation were most significant for subgroup 1a, OR 1a-2=12.8 [4.2 - 47.1]. Spontaneous abortion played an important role in the 1b and 1c subgroups (OSH 1b-2=6.9 [3.2 - 15.2], OSH 1c-2=3.3 [1.5 - 7.3]) and preterm birth (OSH 1b-2=38 [12.4 - 166], OSH 1c-2=7.1 [2 - 32.3]).

**Conclusions:** Isthmic-cervical insufficiency is formed in women in the presence of latent iron deficiency and anemia, mitral valve prolapse at the pregravidar stage. Previous infertility, endometriosis, and uterine leiomyoma are significant risk factors for the formation of isthmic-cervical insufficiency, as well as preterm birth and spontaneous abortions. An important role is played by intrauterine interventions that have been carried out in the past with the expansion of the cervical canal. Prevention of isthmic-cervical insufficiency consists in identifying established risk factors at the stage of pregnancy planning and their elimination or correction

**Key words:** isthmic-cervical insufficiency; miscarriage; premature birth; risk factors

**For citation:** Oboskalova T.A., Shchepetova M.S., Martirosyan S.V., Salimova I.V., Grebneva O.S., Clinical-anamnestic predictors of cervical insufficiency development: retrospective cohort study, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 20 - 25 , DOI 10.25694/URMJ.2020.06.13

## Введение

Истмико-цervикальная недостаточность (ИЦН) характеризуется укорочением длины шейки матки менее 25 мм и/или дилатацией цervикального канала более 10 мм (на всем протяжении) ранее 37 недель беременности без клинической картины преждевременных родов [1]. Несмотря на то, что ИЦН впервые была описана еще в 17 веке [2], актуальность данного осложнения беременности сохраняется и в современном акушерстве. Анализ ряда исследований за последние 5-7 лет демонстрирует, что цervикальная недостаточность осложняет беременность в 0,1% - 8,7 % случаев [3,4,5,6]. Некоторые отечественные ученые представляют более высокую частоту ИЦН в

популяции беременных женщин - 13,5 % по результатам исследования Фролова А.Л. и соавт., 2014г. [6] и до 14% по мнению Петрова Ю.А. и соавт., 2019г. [7].

При анализе литературы за последнее десятилетие, выявлено, что вклад ИЦН в причину поздних самопривильных выкидышей и преждевременных родов не уменьшается. Согласно исследованию Сидельниковой В.М., 2013г. на долю ИЦН приходится от 30-40% потерь беременности во II триместре [8]. Айламазян Э.К. и соавт., 2014г., показывают, частоту цervикальной недостаточности у пациенток с привычным выкидышем 13-20% [9]. Согласно работам Линченко Н.А. и соавт., 2015г., до 40 % поздних выкидышей во втором триместре и до 30 %

преждевременных родов вызваны именно цервикальной недостаточностью [10]. Беспалова О.Н. и соавт., 2017г., указывают, что ИЦН является причиной 15–40 % поздних самопроизвольных выкидышей и до 30 % преждевременных родов [11]. По оценке Воронцовой М.С и соавт., 2018г., во II триместре беременности в структуре невынашивания на долю ИЦН приходится около 40 % случаев [12]. Таким образом, анализ данных подтверждает, что ИЦН в структуре невынашивания беременности имеет большое значение, и в течение последних нескольких лет отсутствует тенденция к снижению встречаемости данной патологии, что доказывает актуальность изучения данной проблемы.

Цель исследования – изучить клинико-анамнестические предикторы истмико-цервикальной недостаточности у беременных с поздними самопроизвольными абортами, преждевременными и своевременными родами.

### Материалы и методы

#### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью во время беременности, закончившейся самопроизвольным прерыванием в сроке до 22-х недель беременности и преждевременными родами. Материалами послужили 333 индивидуальных карты беременных за 2017-2019 г.г., отобранных методом сплошной выборки

1 группа - основная - составила 186 пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. 1 группа была разделена на 3 подгруппы. 1а подгруппа: 21 женщина (6,3 %) с ИЦН, у которых при данной беременности произошел поздний самопроизвольный выкидыш до 21 недели 6 дней; 1b подгруппа: 73 женщины (21,9 %) с ИЦН, беременность которых закончилась преждевременными родами в сроке 22-36 недель 6 дней; 1с подгруппа: 92 женщины (27,6 %) с ИЦН, у которых произошли своевременные роды. 2 группу - контрольную - составили 147 (44,2 %) женщин без формирования истмико-цервикальной недостаточности, у которых беременность закончилась своевременными родами.

#### Критерии соответствия

Критерии включения в основную группу: истмико-цервикальная недостаточность, самопроизвольное прерывание беременности в сроке 21 нед. 6 дней, преждевременные роды, коррекция ИЦН методом серкляжа, пессария, интравагинального введения прогестерона. Критерии невключения: самопроизвольное прерывание беременности и преждевременные роды без ИЦН. Критериями исключения из основной и контрольной групп являлись пациентки с онкологическими заболеваниями шейки матки, оперативными вмешательствами на шейке матки: конизация, пластика шейки матки, ампутация шейки матки, лазерная вапоризация шейки матки.

#### Условия проведения

Исследование проведено в консультативно-диагностической поликлинике Муниципального бюджетного учреждения «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (главный врач - к.м.н. Мартиросян С.В.)

в 2017-2019г.г.

Все женщины наблюдались и обследовались согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)". При выявлении женщин с истмико-цервикальной недостаточностью в период 2017-2018 года, была применена тактика ведения пациенток в соответствии с клиническим протоколом «Цервикальная недостаточность», утвержденным в МБУ ДГБ №10 г. Екатеринбурга (приказ главного врача №143 от 25.03.2016), с 2019 года пациенткам с ИЦН была оказана помочь в соответствии клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность» Министерства здравоохранения России от 28 декабря 2018 года №15-4/10/2-7991. Во всех индивидуальных картах беременных имелось подписанное женщиной информированное согласие на обработку персональных данных.

#### Статистический анализ

Для математико-статистической обработки полученных данных использовали пакеты прикладных программ Microsoft Office Excel 2019, Gretl 2019d. Рассчитывались средние значения (M) и ошибка среднего (m), в тексте представлены в виде M (m), а также частота встречаемости признаков (%). Различие в частоте встречаемости признаков проводилось по критерию Фишера. Статистически значимая разница считалась при  $p \leq 0,05$ . Проведен расчёт отношения шансов преждевременного прерывания беременности при соматической и гинекологической патологии.

### Результаты и обсуждение

При анализе коррекции ИЦН установлено, что у 67 (36 %) женщин был выполнен лечебный серкляж. Коррекция ИЦН с применением прогестерона интравагинально была проведена у 63 (33,9 %) женщин, акушерский пессарий был установлен у 56 (30,6 %) женщин.

В подгруппе 1b очень ранние и ранние преждевременные роды составили 46,6%, что подчёркивает важность профилактики и адекватной коррекции ИЦН (рис.1)

Средний возраст пациенток 1а подгруппы составил 32,5 (4,4) года, 1b подгруппы – 33 (5,2) годы, 1с подгруппы – 32,3 (5,6) года у женщин группы контроля – 30,2 (5,6) лет, достоверных различий не обнаружено. Статистически значимой разницы по числу работающих и неработающих женщин в исследуемых группах получено не было.

При анализе структуры экстрагенитальной патологии лидировали пациентки 1а подгруппы, на 1 пациентку в этой категории пришлось 2,2 заболевания. У них достоверно чаще, чем в контрольной группе встречались анемия и латентный дефицит железы, заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности, пролапс мицрального клапана, как проявление синдрома дисплазии соединительной ткани. Эта патология имела место и у 1/3 женщин подгруппы 1b (таблица 1). Синдром дисплазии соединительной ткани характеризуется снижением

содержания отдельных видов коллагена и нарушением соотношения между ними [13]. Также в литературе описано нарушение соотношения между мышечной и соединительной тканями шейки матки при ИЦН [6]. В нормальном состоянии содержание соединительной ткани в шейке матки составляет 85%, при ИЦН снижается до 40%, что приводит к раннему ее укорочению, размягчению и развитию ее функциональной несостоительности [13]. В связи с вышеуказанным полученные данные о преобладании сердечно-сосудистой патологии у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью являются закономерными и объяснимыми. Достоверно чаще женщины 1а подгруппы имели ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>) - 52,4 % (11/21) по сравнении с группой контроля. По другим экстрагенитальным заболеваниям статистически значимых различий не было. Структура соматической патологии представлена в таблице 1.

При анализе гинекологической патологии обращает на себя внимание более отягощенный гинекологический анамнез у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Полученные результаты соответствуют данным литературы [4,5].

Лидирующее место у пациенток с ИЦН занимает бесплодие, преобладающее у женщин 1а подгруппы - 47,6 %, что говорит о единстве этио-патогенетических факторов бесплодия и невынашивания беременности. Достоверно чаще, чем в контрольной группе, при ИЦН регистрировались миома матки и эндометриоз с одинаковой частотой в подгруппах (Таблица 2). Врожденные пороки развития тела и шейки матки были обнаружены только у пациенток основной группы, несколько чаще (8,6%) аномалии регистрировались в подгруппе 1b, что может свидетельствовать об эффективности проведенных мер для пролонгирования беременности до более поздних сроков. Синдром поликистоза яичников встречался только у 1b и 1c подгрупп, тогда как у женщин группы контроля данной патологии зафиксировано не было. Данный факт указывает на роль гормональных нарушений в генезе ИЦН, в частности дефицита прогестерона и избытка андрогенов у данного контингента. Хронические воспалительные болезни матки (хронический эндометрит), хронический сальпингит и оофорит выявлялись практически с одинаковой частотой в обеих группах сравнения по 2-5%, что меньше, чем указывают другие авторы [15,16,17], что может быть связано с определенным недоучетом этих заболеваний при сборе анамнеза. Этим же объясняются скучные данные о таких перенесенных нозологиях у женщин, как инфекционные заболевания влагалища (бактериальный вагиноз), аэробный/анаэробный вагинит, кандидоз влагалища, кандидозный вагинит, хронический цервицит, что также не соответствует данным других авторов, указывающих на значительную частоту инфекций половых путей в генезе невынашивания беременности [15,16,17]. Заболевания шейки матки, обусловленные воспалительными процессами, в том числе вирусной этиологии, выявлены только у женщин с ИЦН. В группе контроля представленных патологий шейки матки не было (Таблица 2).

Частота выявления облигатных патогенов (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*) и вирусов (ВПЧ, ВПГ 1/2 тип, ЦМВ) была идентичной в группе женщин с ИЦН и без неё (Таблица 3).

При оценке исхода предыдущих беременностей выявлено, что у пациенток основной группы преобладали потери беременности в ранних сроках и преждевременные роды, что соответствует данным других авторов [15,16,17]. Так, самопроизвольный аборт был у 6 (28,6 %) женщин 1а подгруппы, что достоверно чаще, чем в группе контроля ( $p=0,012$ ), у 28 (38,4 %) женщин 1b подгруппы ( $p<0,001$ ), у 21 (22,8 %) женщин 1c подгруппы и только у 12 (8,2 %) женщин 2 группы. Преждевременные роды в анамнезе были у пациенток с ИЦН, завершивших беременность в сроках преждевременных и своевременных родов: 33 (45,2%) женщин 1b подгруппы,  $p<0,001$ , у 12 (13%) женщин 1c подгруппы,  $p=0,001$ . В группе контроля только у 3 (2%) женщин были в анамнезе преждевременные роды. Медицинский аборт был у 32 (43,8%) женщин 1b подгруппы  $p<0,001$ , у 35 (38%) женщин 1c подгруппы  $p=0,0002$  и у 24 (16,3%) женщин 2 группы. Эти данные указывают на то, что самопроизвольное или искусственное прерывание беременности в 1-2 триместрах, а также преждевременные роды являются предрасполагающими факторами для возникновения ИЦН в последующие беременности.

Инвазивные процедуры, выполнявшиеся в связи с гинекологической патологией на прегравидарном этапе, также способствовали развитию ИЦН. Внутриматочные вмешательства с расширением цервикального канала (мануальная вакуумная аспирация содержимого полости матки, гистероскопия) достоверно чаще, чем во 2-й группе, встречались в 1-й группе: у 17 (81 %) женщин 1a подгруппы  $p<0,001$ , у 51 (69,9 %) пациенток 1b подгруппы  $p<0,001$ , у 71 (77,2 %) женщин 1c подгруппы  $p<0,001$ . Во 2-й группе данные манипуляции были у 36 (24,5 %) женщин. При этом в 1b подгруппе: 32 женщины (43,8 %)  $p<0,001$  и 45 женщин в 1c подгруппе (48,9%)  $p<0,001$  имели две и более манипуляции в анамнезе. В группе контроля данный показатель был зафиксирован у 21 (14,3 %) женщин.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают литературные данные, в которых к важным факторам риска ИЦН относятся поздние самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, внутриматочные вмешательства с расширением цервикального канала [1,15,16,17].

Для достоверно преобладающих клинико-анамнестических факторов у пациенток с ИЦН и разными вариантами завершения беременности были определены отношения шансов наступления цервикальной недостаточности в сравнении с группой 2 (таблица 4).

Из таблицы видно, что у беременных женщин с ИЦН с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом лейомиомой матки, бесплодием, наличием внутриматочных вмешательств с расширением цервикального канала во всех исследуемых подгруппах наблюдается существенное и достоверное увеличение вероятности форми-

рования истмико-цервикальной недостаточности.

В 1а подгруппе женщин с ИЦН, у которых при данной беременности произошел поздний самопроизвольный выкидыш до 21 недели 6 дней, важную роль в возникновении цервикальной недостаточности из соматической патологии играют анемия, латентный дефицит железа, и пролапс митрального клапана. Чаще всего в данной подгруппе встречаются женщины с ожирением.

В 1b подгруппе женщин с ИЦН, беременность которых закончилась преждевременными родами в сроке 22-36 недель 6 дней, достоверно чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности пролапс митрального клапана. Из гинекологической патологии превалировал эндометриоз и сидром поликистозных яичников.

Особенностью пациенток 1с подгруппы явилось достоверно значимое преобладание эндометриоза, что повышало вероятность формирования ИЦН в 4,5 раза.

При наличии медицинских абортах у женщин 1b и 1с подгруппах шансы формирования ИЦН были увеличены в 3,9 и 3,1 раза соответственно, а при указании на наличие преждевременных родов в анамнезе повышается вероятность формирования цервикальной недостаточности в 38 и 7,1 раз соответственно.

### Заключение

В результате проведенной оценки клинико-анамнестических особенностей у беременных женщин с ИЦН, было выявлено, что у пациенток с пролапсом митрального клапана, анемией, латентным дефицитом железа повышаются шансы формирования цервикальной недостаточности. Из гинекологической патологии достоверно чаще встречались лейомиома матки, эндометриоз, бесплодие. Следует констатировать вероятный недоучёт таких анамнестических данных как инфекционно-воспалительные

заболевания верхнего и нижнего этажа полового тракта. При анализе акушерского анамнеза было выявлено статистически значимое преобладание медицинских аборта, самопроизвольных аборта. Продемонстрирована важная роль наличия внутриматочных вмешательств с расширением цервикального канала, что увеличивает шансы развития ИЦН. Лидирующую позицию занимает наличие преждевременных родов в анамнезе, как предиктор развития ИЦН. Профилактика истмико-цервикальной недостаточности заключается в выявлении установленных факторов риска на этапе планирования беременности и их устранение или коррекция. ■

**Обоскалова Татьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, г. Екатеринбург; **Щепетова Марина Сергеевна**, врач акушер-гинеколог консультативно-диагностической поликлиники МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», г. Екатеринбург; **Мартirosyan Сергей Валерьевич**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет” Минздрава России, г. Екатеринбург, главный врач МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», г. Екатеринбург; **Салимова Ирина Викторовна**, врач акушер-гинеколог, заведующая консультативно-диагностической поликлиникой МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», г. Екатеринбург; **Гребнева Ольга Сергеевна**, к.м.н., врач акушер-гинеколог ООО «Европейский медицинский центр «УГМК-Здоровье», г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Щепетова М. С., 620137, Екатеринбург, улица Боровая, д.19, кв.318; телефон: 89826125865; e-mail: shchepeleva-marina@mail.ru

### Литература:

1. Информационное письмо МАРС по клиническим рекомендациям «Истмико-цервикальная недостаточность». Направлены письмом Минздрава России от 28 декабря 2018 года №15-4/10/2-7991. Москва: Редакция журнала StatusPraesens. 2019. 52 с. MARS Informational letter on clinical recommendations "Isthmic-cervical insufficiency": Sent by letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated 28 December 2018 no 15-4/10/2-7991. Moscow: Editorial office of StatusPraesens. 2019. 52 p.
2. Riverius L, Culpeper N, Cole A. On Barrenness, in the practice of Physick. London: Peter Cole, 1658; Drakeley, A. J., Roberts, D., & Alfirevic, Z. (2003). Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. The Cochrane database of systematic reviews, 2003(1).
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. Obstet Gynecol 2014; 123: 372.
4. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залесская С.А. и др. Диагностика и тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Гинекология. 2018; 20 (2): 41-45. Dobrokhotova Yu. E., Borovkova E. I., Zalesskaya S. A. and others. Diagnostics and management tactics of patients with isthmic-cervical insufficiency. Gynecology. 2018; 20 (2): 41-45.
5. Беглов Д.Е., Артымук Н.В., Новикова О.Н. Истмико-цервикальная недостаточность: распространённость и клинико-анамнестические особенности. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2019; 25 (3): 21-24. Beglov D. E., Artymuk N. V., Novikova O. N. Isthmic-cervical insufficiency: prevalence and clinical and anamnestic features. Obstetrics and gynecology: news. Opinions. Trainings. 2019; 25 (3): 21-24.
6. Фролов А.Л., Кулавский В.А., Никифорова М.В. Роль

- маркеров дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности при беременности. Мать и Дитя в Кузбассе. 2014; 58 (3): 54-56. Frolov A. L., Kulavsky V. A., Nikiforova M. V. *The Role of markers of connective tissue dysplasia in the development of isthmic-cervical insufficiency during pregnancy. Mother and Child in Kuzbass. 2014; 58 (3): 54-56.*
7. Петров Ю.А., Оздоева И.М-Б. Истмико-цервикальная недостаточность как этиологический фактор преждевременных родов. Научное обозрение. Медицинские науки. 2019; 2: 26-30. Petrov Yu. A., Ozdoeva I. M-B. *Isthmic-cervical insufficiency as an etiological factor of premature birth. Scientific review. Medical science. 2019; 2: 26-30.*
8. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. Протоколы. Москва: МЕДпресс-информ. 2013. 224 с. Sidelnikova V. M. *Preparation and management of pregnancy in women with habitual miscarriage: method. allowances and a wedge. Protocols. Moscow: Medpress-inform. 2013. 224 p.*
9. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 1200 с. Aylamazyan E. K., Kulakov V. I., Radzinsky V. E., Saveleva G. M. *Obstetrics: national guide. Moscow: GEOTAR-Media. 2014. 1200 p.*
10. Линченко Н. А., Андреева М. В., Шевцова Е.П. Преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность. Прогнозирование и профилактика. Мать и Дитя в Кузбассе. 2015; 61 (2): 66-69. Linchenko N. A., Andreeva M. V., Shevtsova E. P. *Preterm birth and isthmic-cervical insufficiency. Forecasting and prevention. Mother and Child in Kuzbass. 2015; 61 (2): 66-69.*
11. Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Выбор метода коррекции истмико-цервикальной недостаточности. Журнал акушерства и женских болезней. 2017; 66 (3): 157-168. Bespalova O. N., Sargsian G. S. *Choice of method of correction of isthmic-cervical insufficiency. Journal of obstetrics and women's diseases. 2017; 66 (3): 157-168.*
12. Воронцова М. С., Кравченко Е.Н., Цыганкова О.Ю. Способ ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью. Мать и Дитя в Кузбассе. 2018; 72 (1): 39-44. Vorontsova M. S., Kravchenko E. N., Tsygankova O. Yu. *Method of management of pregnant women with isthmic-cervical insufficiency. Mother and Child in Kuzbass. 2018; 72 (1): 39-44.*
13. Дубосарская З.М. Дискуссионные вопросы патологического течения беременности и родов при дисплазии соединительной ткани (обзорная статья). Збірник наукових праць. Київ: «Поліграф плюс». 2014; 1: 125-129. Dubossarskaya Z. M. *Debatable issues of the pathological course of pregnancy and childbirth in connective tissue dysplasia (review article). Zbirnik naukovikh Prats. Kiev: "Paligraf plus". 2014; 1: 125-129.*
14. Sundtoft I, Langhoff-Roos J, Sandager P, Sommer S, Uldbjerg N. Cervical collagen is reduced in non-pregnant women with a history of cervical insufficiency and a short cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Aug;96(8).*
15. Дядичкина О.В., Радецкая Л.Е., Занько С.Н. Факторы риска развития преждевременных родов в Республике Беларусь. Мать и дитя в Кузбассе. 2015; 3(62): 31-36. [Dyadichkina O.V., Radetskaya L.E., Zanko S.N. *Risk factors for preterm birth in Belarus. Mother and Baby in Kuzbass. 2015; 3(62): 31-36.*
16. Каткова Н.Ю., Бодрикова О.И., Безрукова И.М. Клинико-анамнестические особенности различных типов преждевременных родов (ретроспективный обзор). Эффективная фармакотерапия. 2017; 26 (3): 70-76. [Katkova N. Yu., Bodrikova O. I., Bezrukova I. M. *Clinical and anamnestic features of various types of preterm birth (a retrospective review). Effective pharmacotherapy. 2017; 26 (3): 70-76.*
17. Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Надвикова Т.В., Шумкова П.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроках менее 34 недель гестации, результаты пролонгирования беременности. Современные проблемы науки и образования. 2018; 6: 143-145. [Kurnosenko I. V., Dolgushina V. F., Alikhanova E. S., Nadvikova T. V., shumkova P. V. *Premature rupture of fetal membranes at less than 34 weeks of gestation, results of pregnancy prolongation. Modern problems of science and education. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28467>.*

## Опыт мультидисциплинарного ведения беременных с венозными тромбозами

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; <sup>2</sup>МАУ «Городская клиническая больница № 40»

Burleva E.P., Oboskalova T.A., Leshinskaya A.Yu., Onokhina M.E., Kovalenko E.G.

### **Experience in multidisciplinary management of pregnant women with venous thrombosis**

#### **Резюме**

Цель. Анализ опыта мультидисциплинарного ведения беременных с венозными тромбозами в условиях специализированного стационара.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование историй болезни 34 беременных с тромбозами глубоких вен (ТГВ), лечившихся в отделении сосудистой хирургии МАО ГКБ №40 с 2013 г. по 2020 г. Удельный вес беременных в структуре всех пролеченных пациентов с ТГВ за этот период времени составил 4,25%. У всех пациенток ТГВ был монолатеральным, в бассейне нижней полой вены он локализовался в 97,1% случаев. Проведена выборка материалов по ряду критериев. Полученные данные обработаны с применением методов стандартной статистики в программе MS Excel 2016.

Результаты. Клинические проявления ТГВ у беременных были классическими. Анамнез ТГВ укладывался в трехдневный срок. Для 31 пациенток (91,2%) это был первый эпизод тромбоза, для 3 (8,8%) – второй. Приоритетной была локализация тромбоза в подвздошно-бедренном сегменте – 26 (76,5%). Пациентки с ТГВ по триместрам беременности распределились практически равномерно: 1 триместр – 13 (38,2%), 2 триместр – 10 (29,4%), 3 триместр – 11 (32,4%). При анализе характера проксимальной границы ТГВ закономерностей не обнаружено. Тромбоэмболия легочной артерии как осложнение ТГВ, выявлена в 4 случаях (11,8%).

Первобеременными были 14 (41,2%) женщины. Остальные имели в анамнезе беременности без родов 10 (29,4%) и беременности, часть которых закончилась родами – 10 (29,4%). Экстракорпоральное оплодотворение для наступления настоящей беременности проведено у 3 пациенток (8,9%). В 4 (11,8%) случаях зарегистрирована наследственная тромбофилия.

У всех пациенток проведено консервативное лечение с назначением эластической компрессии нижних конечностей, лечебных доз низкомолекулярных гепаринов в 33 случаях и коррекцией по показаниям сопутствующей патологии (железодефицитная анемия – 52,9%).

Приведен клинический случай ведения пациентки с ТГВ с успешным родоразрешением.

Выводы. Все беременные с тромбозом глубоких вен должны быть госпитализированы в многопрофильные стационары, способные обеспечить наблюдение акушера-гинеколога и сосудистого хирурга. Мультидисциплинарный подход к беременным с ТГВ определяет оптимальный баланс между конкурирующими рисками и имеет решающее значение для безопасного ведения пациенток с обеспечением прогрессирования беременности и своевременного родоразрешения живым плодом.

**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, беременность, мультидисциплинарное ведение

**Для цитирования:** Бурлева Е.П., Обоскалова Т.А., Лещинская А.Ю., Онохина М.Е., Коваленко Е.Г. Опыт мультидисциплинарного ведения беременных с венозными тромбозами, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 26 - 33, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.08

#### **Summary**

Objective. Analysis of the experience of multidisciplinary management of pregnant women with venous thrombosis in a special hospital.

**Material and methods.** A retrospective study of 34 case histories of pregnant women with deep venous thrombosis (DVT), treated in the department of vascular surgery of MAO GKB №. 40 from 2013 to 2020. The proportion of pregnant women in the structure of all treated patients with DVT during this period was 4.25%. In all patients, DVT was monolateral, in 97.1% of cases it was localized in the inferior vena cava basin. A selection of materials was based on the number criteria. The obtained data were processed using standard statistics methods in MS Excel 2016.

**Results.** Clinical manifestations of DVT in pregnant women were classic. The history of DVT fitted into a three-day period. For 31 patients (91.2%), it was the first episode of thrombosis, and for 3 patients (8.8%) – the second. The thrombosis was mainly located in the iliac-femoral segment - 26 (76.5%). Patients with DVT were almost equally distributed by trimester of pregnancy: 1st trimester-13 (38.2%), 2nd trimester - 10 (29.4%), 3rd trimester - 11 (32.4%). The analysis of the nature of the DVT proximal border showed no regularities. Pulmonary embolism as a complication of DVT was detected in 4 cases (11.8%).

14 (41.2%) women were pregnant for the first time. The rest of women had a history of pregnancies, 10 (29.4%) of them without delivery, and 10 (29.4%) with delivery. In vitro fertilization for real pregnancy was performed in 3 patients (8.9%). Thrombophilia was registered in 4 cases (11.8%).

All patients received conservative treatment with the prescription of elastic compression of lower extremities, as well as the prescription of therapeutic doses of low-molecular-weight heparins (in 33 cases) and correction of concomitant pathology (iron – deficiency anemia - 52.9%).

The article provides an example of the clinical case of management of a patient with DVT with a successful delivery.

**Conclusion.** All pregnant women with DVT should be taken to multi-specialty hospitals that can provide the supervision of an obstetrician-gynecologist and a vascular surgeon. The multidisciplinary approach to pregnant women with DVT determines the optimal balance between competing risks. This approach is crucial for the safe management of patients with the maintenance of the progress of pregnancy and timely delivery of a live fetus

**Key words:** deep venous thrombosis, pregnancy, multidisciplinary management

**For citation:** Burleva E.P., Oboskalova T.A. , Leshinskaya A.Yu. , Onokhina M.E., Kovalenko E.G. Experience in multidisciplinary management of pregnant women with venous thrombosis, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 26 - 33, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.08

## Введение

В настоящее время клиницистам хорошо известно, что женщины подвержены повышенному риску венозных тромбозов и венозных тромбоэмбологических осложнений (ВТЭО) во время беременности. По сравнению с женщинами, которые не беременны, риск венозной тромбоэмболии увеличивается в 4-5 раз [1,2]. В послеродовом периоде этот риск еще выше (в 20 раз). Общая распространенность тромбоэмбологических осложнений во время беременности составляет примерно 2 на 1000 родов [3,4,5]. Приблизительно 20% этих событий являются артериальными, а остальные 80% - венозными [3].

Беременные женщины подвержены повышенному риску ТГВ и ВТЭО в результате гормонально-индуцированного снижения венозной емкости и уменьшения венозного оттока со стороны конечностей, а, возможно, и в результате механической обструкции вен маткой [6,7]. Поэтому, в целом, наиболее важной причиной повышенного риска ВТЭО во время беременности признана гиперкоагуляция. Гиперкоагуляция, прежде всего, обусловлена повышением уровня факторов свертывания и агрегации тромбоцитов, а также снижением активности системы фибринолиза [8]. Во время беременности увеличивается выработка фибрина, снижается фибринолитическая активность, повышается уровень факторов коагуляции II, VII, VIII и X. Наблюдается постепенное снижение уровня протеина S и приобретенная устойчивость к активированному протеину C [9]. Уровень инги-

битора активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) повышается в 5 раз. Уровень PAI-2, продуцируемого плацентой, резко возрастает в течение третьего триместра [9,10]. Маркеры генерации тромбина, такие как протромбин F1 + 2 и комплексы тромбин-антитромбин (TAT), также повышены. [9,10]. Эти изменения начинаются с момента зачатия и возвращаются к исходному уровню к 8 неделе после родов [11]. Исследование, продолжавшееся 30 лет в общей популяции женщин показало, что частота ВТЭО во время беременности увеличивается в 5 раз, а в послеродовом периоде 60 раз по сравнению с небеременными женщинами. Чаще всего ВТЭО возникают на 1-й неделе послеродового периода [11,12].

Наиболее важным фактором риска развития ВТЭО во время беременности является венозный тромбоз в анамнезе. Установлено, что 15-25% тромбоэмбологических осложнений во время беременности являются рецидивирующими [9,10]. Помимо тромбоза в анамнезе, наиболее важным фактором риска развития ВТЭО во время беременности считается тромбофилия [10,11]. Другими заболеваниями, повышающими риск ВТЭО, признаны болезни сердца, ожирение, анемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия и курение.

Несмотря на актуальность проблемы развития ТГВ и ВТЭО у беременных, при наличии множества исследований, посвященных проблемам гемостаза, тромбофилических состояний и факторам риска ВТЭО, в отечественной литературе до удивления мало публикаций, которые

посвящены анализу собственного клинического материала состоявшихся тромбозов при беременности с освещением вопросов взаимодействия сосудистых хирургов и акушеров-гинекологов [13 – 16]. Однако, авторы подчёркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению ВТЭО у беременных, в том числе с разработкой организационных мероприятий оказания медицинской помощи данному контингенту пациентов на основании отечественных клинических рекомендаций [17].

Целью этой работы был анализ опыта мультидисциплинарного ведения беременных с венозными тромбозами в условиях специализированного стационара.

### Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование историй болезни 34 пациенток (беременных женщин) с ТГВ, левившихся в отделении сосудистой хирургии МАО ГКБ №40 с 2013 г. по 2020 г. Удельный вес беременных в структуре всех пролеченных пациентов с венозными тромбозами за этот период времени составил 4,25%.

Распределение пациенток по возрастным группам было следующим: 20-29 лет (41,2%), 30-39 лет (55,9%), 40-49 лет (2,9%). Старше 35 лет было 68% исследуемых женщин. Средний возраст –  $31 \pm 5,3$  лет.

У всех пациенток венозный тромбоз был монолатеральным, в бассейне нижней полой вены он локализовался в 33 случаях, а в 1 случае это был тромбоз подключично-подмышечного венозного сегмента (синдром Педжета – Шреттера).

Выборка материалов из историй болезни включала такие данные: жалобы при поступлении в стационар, анамнез тромбоза, локализация и протяженность тромбоза, характер проксимальной части тромба, акушерский анамнез, срок беременности, сопутствующие заболевания, структура стартовой терапии тромбоза, коррекция акушерской патологии, средний койко-день.

Обобщение результатов проведено с применением методов стандартной статистики, и все полученные данные в ходе исследования подвергали обработке на ПК в программе MS Excel 2016.

### Результаты и обсуждение

Клинические проявления ТГВ у беременных были классическими. Умеренный болевой синдром зарегистрирован 100% случаев, отёк конечности разной степени выраженности – в 94%, цианоз кожного покрова – в 79% и ограничение подвижности – в 67% случаев. Анамнез настоящего венозного тромбоза укладывался в трехдневный срок. Для 31 пациенток (91,2%) это был первый эпизод тромбоза, для 3 (8,8%) – второй.

Повторные тромбозы были новым процессом на фоне посттромботической болезни в двух случаях: 1)

- подвздошно - бедренный венозный тромбоз справа, в анамнезе тромбоз подколенной вены с той же стороны 14 лет назад (без тромбофилии); 2) - рецидив подвздошно-бедренного венозного тромбоза слева (предыдущий эпизод 20 лет назад) (генетическая тромбофилия низкого риска).

В одном случае – это пациентка, продолжавшая амбулаторное лечение по поводу подвздошно-бедренного венозного тромбоза с 2-х сторон + рецидивирующая ТЭЛА, поступила в настоящее время с освежением тромбогенного процесса в левом подвздошно - бедренном сегменте через 1 месяц от старта лечения (без тромбофилии).

Локализация и распространённость тромбоза, верифицированные при ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС), представлены в таблице 1.

Таким образом, тромбозы преимущественно локализовались в системе нижней полой вены – 97,1 %.

Пациентки с ТГВ по триместрам беременности распределились практически равномерно: 1 триместр – 13 (38,2%), 2 триместр - 10 (29,4%), 3 триместр - 11 (32,4%).

Характеристика проксимальной части тромба дана по триместрам беременности (таблица 2).

Длина омываемой головки тромба (n=3) была равна 18,27 и 28 мм. Длина флотирующей головки (n=1) составляла 55 мм.

Тромбоэмболия в сегментарные и субсегментарные ветви легочной артерии (ТЭЛА), как осложнение ТГВ, выявлена у 4 женщин (11,8%). Во всех этих случаях при УЗАС тромбоз локализовался в подвздошной вене и был окклюзионным.

Проанализирован акушерский анамнез пациенток с ТГВ.

Первобеременными были 14 (41,2%) женщин. Беременность, закончившуюся абортом, имели в прошлом 7 (20,5%) пациенток, а выкидышем – 3 (8,9%). Беременности и роды в анамнезе были у 10 (29,4%) исследуемых.

Экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО) для наступления настоящей беременности проведено у 3 пациенток (8,9%), все первобеременные.

У 4 (11,8%) пациенток имелась зарегистрированная тромбофилия. Из них – 2 первобеременные и 2 имели вторую беременность (в анамнезе в 1 случае роды, в 1 случае – регресс беременности в сроке 8 недель). Выявлены полиморфизмы генов системы гемостаза (в частности мутация генов PAI-1-675, ITGA2), которые не относятся к тромбофилии высокого риска. Остальные пациентки не имели исследования тромбофилического статуса.

Таблица 1. Распределение пациенток по локализации венозного тромбоза

Локализация ТГВ	n	%
Подвздошно – бедренный сегмент	26	76,5
Бедренно-подколенный сегмент	4	11,8
Голенни-подколенный сегмент	3	8,8
Подключично-подмышечный сегмент	1	2,9

Таблица 2. Характеристика проксимальной части тромба

Проксимальная часть	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	n (%)	n (%)	n (%)
Окклюзивный тромбоз (n=5)	1 (20%)*	3 (60%)	1 (20%)
Неокклюзивный тромбоз (n=25)	10 (40%)	5 (20%)	10 (40%)
Омываемый (флотирующий) тромбоз (n=4)	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)

Примечание: \*-проценты в таблице высчитаны от числа тромбозов

Таблица 3. Сопутствующая и фоновая патология

	n (%)
Железодефицитная анемия (Hb = 102 – 110 г/л)	18 (52,9%)
Сердечно-сосудистые заболевания (АГ 1-2 ст., ХЗВ С3)	8 (23,6%)
Ортопедическая патология (поясничный остеохондроз)	3 (8,9%)
Заболевания мочевыделительной системы	2 (5,9%)
Заболевания щитовидной железы	2 (5,9%)
ХОБЛ	1 (2,8%)

Таблица 4. Лечение акушерской патологии

Препарат	Показания к назначению	n (%)
Утромжестан (100/200 мг 1 раз/сут, интравагинально)	Угроза выкидыша сроком 10 -11 недель	4 (11,7%)
Дюфастон (10 мг 3 раза / сут, внутрь)	Прерывание первой беременности в анамнезе	4 (11,7%)
Фолиевая кислота (400 мкг 1 раз в сутки, внутрь)	Профилактика дефицита фолиевой кислоты	34 (100%)
Йодомарин (200 мкг 1 раз в сутки, внутрь)	Профилактика дефицита йода	34 (100%)
Сорбифер (160 мг 1 раз в сутки, внутрь)	Железодефицитная анемия	18 (52,9%)

Сопутствующая и фоновая патология беременных представлена в таблице 3.

ТГВ у всех пациенток лечили консервативно. В 33 случаях для лечения был назначен эноксапарин натрия в дозе 1,5 мг/кг 1 раз в сутки подкожно на весь срок стационарного пребывания пациенток. 1 пациентка, поступившая с диагнозом солеус-тромбоз получала промежуточную дозу эноксапарина натрия (80мг / сут), при УЗАС у нее выявлена полная проходимость глубоких и поверхностных вен нижних конечностей. Пациентка выписана из стационара через 2 дня. Эластическая компрессия нижних конечностей градуированным эластическим компрессионным трикотажем 2 класса применена во всех случаях. При состоявшейся ТЭЛА тактика ведения была такой же, т.к. флотации проксимальной части тромбов с угрозой очередной эмболии не было выявлено. В случае флотирующего тромбоза (длина головки = 55 мм в поверхностной и общей бедренной вене, выше сафено-феморального союзья =20 мм ) на 2 сутки пребывания в стационаре при контрольном УЗАС было выявлено прикрепление головки к стенке вены.

При поступлении в стационар все пациентки были

осмотрены акушерами-гинекологами. Лечение акушерской патологии представлено в таблице 4.

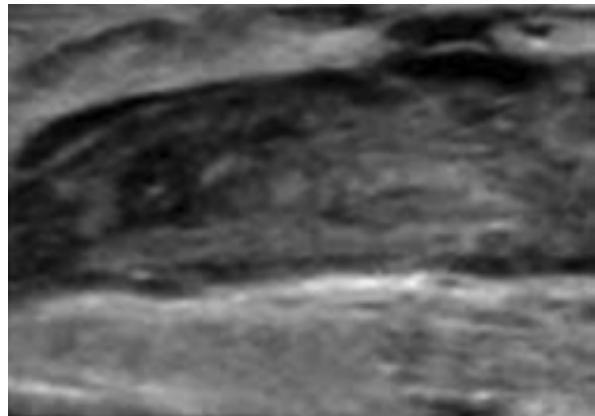
Среднее пребывание в стационаре беременных с ТГВ составило 5,5 (2 – 9) дней. Эпизоды повторных тромбозов и кровотечений зарегистрированы не были. Все пациентки были выписаны с улучшением состояния и рекомендациями продолжения компрессионного лечения и антикоагулянтной терапии эноксапарином натрия (как правило, в промежуточных дозах) до родоразрешения, а также рекомендациями обследования на генетическую и приобретенную тромбофилию. Рекомендовано родоразрешение с исключением потужного периода.

Приводим клинический случай лечения пациентки с ТГВ на фоне беременности с успешным родоразрешением.

Клинический случай. Пациентка А., 24 года, поступила в отделение сосудистой хирургии МАУ ГКБ № 40 21.01.20 г. в сроке 31 недели беременности с жалобами на острые распирающие боли в левой паховой области и в левом бедре, ограничение подвижности и синюшность кожного покрова левой нижней конечности. Два дня назад (19.01.2020 г.) пациентка отметила появление



А



Б

**Рисунок 1. Пациентка А.,24 г. Острый подвздошно-бедренный венозный тромбоз слева 2-х дневной давности. Беременность 31 неделя. а. Внешний вид левой нижней конечности при поступлении. б. Данные УЗАС- окклюзационный тромб в общей бедренной вене слева.**

болей в левой паховой области, затем 20.01.2020 г. боль распространилась на левую нижнюю конечность, присоединились выраженный отек (распространялся от паха в дистальном направлении), цианоз левой голени и бедра. Доставлена в приемный покой МАУ ГКБ № 40 бригадой СМП, госпитализирована.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Рост 168, масса тела 75,3 кг (ИМТ = 26,7). Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют. ЧСС = 89 в минуту, АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный.

Левая нижняя конечность отечна, разница окружностей в нижней трети бедра - 3 см (слева – 51 см, справа - 48 см), в средней трети голени - 4 см (слева – 39 см, справа – 35 см), в нижней трети голени – 1 см (слева – 26 см, справа – 25 см).

УЗАС (22.01.2020 г.) - слева: в просвете наружной подвздошной вены окклюзирующие гетерогенные массы, проксимальный уровень определить невозможно; в общей бедренной вене тромботические массы субокклюзирующие. По результатам лабораторной диагностики отмечался умеренный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, железодефицитная анемия легкой степени тяжести, ПТВ - 80,7%; АЧТВ -28,6 с; МНО 0 1,12. Клинический диагноз: Острый подвздошно-бедренный флеботромбоз слева. Беременность 31 неделя.

Назначена консервативная терапия: эноксапарин натрия 60 мг х 2 р/сут п/к; эластическая компрессия нижних конечностей и их возвышенное положение. В течение последующей недели наблюдалась положительная динамика - купирование болевого синдрома, отека и цианоза конечности. 27.01.20 г. было выполнено контрольное УЗАС – тромботический процесс без существенной динамики.

Пациентка выписалась домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение хирурга и акушера-гинеколога по месту жительства. Даны следующие рекомен-

дации: эластическая компрессия нижних конечностей круглосуточно в течение 1 месяца, затем в дневное время – длительно. Эноксапарин натрия 60 мг х 2 р/сут п/к в течение всей беременности и в ближайший послеродовый период – 6 недель. Родоразрешение с исключением потужного периода. Консультация гемостазиолога для выявления точечных мутаций системы гемостаза методом ПЦР, развернутая коагулограмма на выявление тромбофилий. В течение последующего месяца состояние пациентки стабильное.

05.03.2020 г. в 18.00 у пациентки произошло излияние околоплодных вод, в 19.30 она поступила в роддом МАУ ГКБ № 40. Был выдержан 12 часовой промежуток после последней инъекции эноксапарина натрия. Выполнена операция кесарево сечение в нижнем сегменте матки поперечным разрезом (лапаротомия по Джоел-Кохену). Общая кровопотеря составила 400 мл. В 21.29 родился мальчик (вес 2875 г, рост 50 см, оценка по Апгар 7/8 б).

Клинический диагноз: Срочные оперативные роды в сроке 38 недель. Головное предлежание. Гипотрофия плода I степени. Острый окклюзионный тромбоз наружной подвздошной вены. Преждевременное излитие вод. Незрелая шейка матки.

05.03.20 г. в 22.05 пациентка из операционной была доставлена в отделение реанимации в сознании и со стабильной гемодинамикой. В комплексной терапии продолжен эноксапарин натрия 60 мг х 2 р/сут п/к.

06.03.20 г. пациентка была переведена в послеродовое отделение в удовлетворительном состоянии совместно с ребенком. Осмотрена ангиохирургом и выполнено контрольное УЗАС – тромботический процесс находится в состоянии незначительного регресса. Выписана из роддома в стандартные сроки, рекомендовано амбулаторно перевод на ПОАК с определением длительности антикоагулянтной терапии в зависимости от результатов тестов

на тромбофилические состояния.

Анализ собственного материала позволяет определить некоторые особенности течения ТГВ и ВТЭО у беременных и подтвердить правильность принятых принципов ведения данной категории пациенток. Выявленный клинически и подтвержденный при УЗАС венозный тромбоз у беременных должен являться показанием к госпитализации пациентов в многопрофильный стационар. В г. Екатеринбурге, исходя из схемы маршрутизации – это МАУ ГКБ № 40, где реализован мультидисциплинарный подход ведения пациентов: до родов – ангиохирург + акушер-гинеколог; в период родоразрешения – акушер-гинеколог + анестезиолог + ангиохирург + гемостазиолог (по показаниям).

Определенным позитивным моментом в проанализированном материале является незначительный удельный вес ТГВ у беременных в структуре госпитализированных венозных тромбозов – 4,25%. Это указывает на тот факт, что внедренная в здравоохранение города система профилактики ВТЭО в акушерстве и оперативной гинекологии работает достаточно эффективно, а взаимодействие хирургов и акушеров на амбулаторном этапе ведения беременности осуществляется в постоянном режиме [20].

Каких-либо особенностей клинической картины ТГВ на фоне беременности не выявлено. Это были классические, в основном, левосторонние локализации (73,5%) в системе нижней полой вены, причем среди них преобладали тромбозы в подвздошно-бедренном венозном сегменте (76,5%).

Интересным является практически равномерное распределение пациенток с ТГВ по триместрам беременности, что не совпадает с некоторыми публикациями, где подчеркивается, что наибольший риск развития ВТЭО дает 3 триместр беременности [17,19].

Не найдено никаких закономерностей в характере формирования верхушки тромба. В 25 случаях проксиимальная часть тромба была неокклюзионной, но прикрепленной к стенке вены, в 5 случаях – окклюзионной (при этом, в 3 случаях верифицирована клиника ТЭЛА). В 4 случаях верхушка была омываемой малых размеров (18–28 мм), и только в 1 случае тромб был флотирующим, но без явлений ТЭЛА. Характер верхушки тромба не имел зависимости от срока беременности.

Венозный тромбоз у исследуемых нами пациенток был рецидивным только в 2 случаях (5,9%), что не позволяет подтвердить факт, что ТГВ в анамнезе является основным фактором риска ТГВ во время беременности. В целом, и другие предполагаемые факторы риска ВТЭО имели малый удельный вес у наших пациенток: тромбофилии низкого риска – 4 (11,8%), ЭКО – 3 (8,9%) и выкидыши в анамнезе – 3 (8,9%). Необходимо, однако, учесть, что 30 женщин из числа исследуемых не были обследованы на генетическую тромбофилю, АФС и гипергомоцистеинемию. Им такие рекомендации были даны только при выписке из специализированного стационара. Поэтому нужно собрать дополнительный материал, чтобы понять насколько полученные данные могут соответствовать исследованию Шабановой Н.А. и соавт. [17],

где частота генетического полиморфизма у беременных с ВТЭО составила 100%.

Анализ акушерского анамнеза не показал зависимости развития ВТЭО от числа беременностей.

Тактика ведения пациенток была консервативной и включала в себя антикоагуляцию лечебными дозами низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Показаний к хирургическим вмешательствам у исследуемых женщин сформулированы не были. В 4 случаях при ТЭЛА (2 - низкого и 2 - промежуточно-низкого риска) ориентировались на клиническую картину и ЭХО-КГ, не прибегая к КТ – ангиографии, и лечили пациенток также консервативно. В 1 случае эмбологенного ТГВ отложенный ультразвуковой мониторинг позволил быстро убедиться в фиксации тромба, что позволило избежать оперативного вмешательства.

Все пациентки при поступлении были осмотрены акушерами – гинекологами, проанализирован акушерский анамнез и статус, назначена соответствующая поддерживающая терапия.

В процессе лечения ни повторных тромбозов, ни геморрагических осложнений зафиксировано не было. Пациентки выписывались под постоянное наблюдение сосудистого хирурга и акушера-гинеколога. В целом, тактика ведения беременных с ТГВ и ВТЭО соответствовала существующим нормативным и методическим документам [21 – 23].

## Заключение

Все беременные с тромбозом глубоких вен должны быть госпитализированы в многопрофильные стационары, способные обеспечить наблюдение акушера-гинеколога и сосудистого хирурга. Мультидисциплинарный подход к беременным с ТГВ определяет оптимальный баланс между конкурирующими рисками и имеет решающее значение для безопасного ведения пациенток при прогрессировании беременности, своевременного родоразрешения живым плодом и обеспечения профилактики ВТЭО в послеродовом периоде. ■

**Бурлева Елена Павловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, эндоскопии и колопроктологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». Сердечно-сосудистый хирург, профессор, Заслуженный врач РФ, **Обоскалова Татьяна Анатольевна** – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», **Лещинская Алла Юрьевна** – сердечно-сосудистый хирург, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», зав. отделением сосудистой хирургии МАУ «Городская клиническая больница № 40», **Онохина Маргарита Евгеньевна** – студент 4 курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», **Коваленко Екатерина Геннадьевна** – студент 4 курса лечебно-

профилактического факультета ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». Автор, ответственный за переписку: Бурлева Е. П. 620146, Рос-

сийская Федерация, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, д. 18, МАУ «Городская клиническая больница № 40, моб. тел: +7 912 600-300-8, e-mail: burleva@gkb40.ur.ru

## Литература:

1. Неймарк М.И., Акатов А.В., Шайдуров А.А., Щербинин В.В. Предикторы флеботромбоза и тромбоэмболии лёгочной артерии у беременных. Журнал акушерства и женских болезней. 2016; LXV:14-18. Neymark M. I., Akatov A.V., Shaidurov A. A., Shcherbinin V. V. Predictors of phlebothrombosis and pulmonary embolism in pregnant women. Journal of obstetrics and women's diseases. 2016; LXV:14-18.
2. Мурашко А.В. Хроническая венозная недостаточность и беременность. Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. 2015; 1-2(57-58): 8-12. Murashko A. V. Chronic venous insufficiency and pregnancy. Outpatient chirurgia. Stationary substituting technologies. 2015; 1-2(57-58): 8-12.
3. James A.H., Jamison M.G., Brancazio L.R., Myers E.R. Venous Thromboembolism in Pregnancy. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2009;29 (3): 326 – 331. DOI:10.1161/ATVBAHA.109.184127
4. Ялонецкий И.З., Прасмыцкий О.Т., Ткачёв А.В., Довгulevich M.В. Тромбоэмболия лёгочной артерии в акушерской практике. Экстренная медицина. 2014; 2(10):111-126. Беларусь. Yalonetsky I. Z., Prasmytsky O. T., Tkachev A.V., Dovgulevich M. V. pulmonary embolism in obstetric practice. Emergency medicine. 2014; 2(10):111-126. Belarus.
5. Шабанова Н.А., Зайнуллина М. С., Гордеев Н. А., Вашукова Е.С. К вопросу о медикаментозной и хирургической профилактике тромбоэмболических осложнений при беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2010; LIX (3):5 – 11. Shabanova N. A., Zainulina M. S., Gordeev N. A., Vashukova E. S. On the question of medical and surgical prevention of thromboembolic complications during pregnancy. Journal of obstetrics and women's diseases. 2010; LIX (3):5 – 11.
6. Lenkovic M., Cabrijan L., Gruber F. et al. Effect of progesterone and pregnancy on the development of varicose veins. Acta Dermatovenerol. Croat. 2009;17(4):263-7
7. Rafetto J.D., Qiao X., Beauregard K.G. et al. Estrogen receptor-mediated enhancement of venous relaxation in female rat: implications in sex-related differences in varicose veins. J. Vase. Surg. 2010; 51(4):972-81.
8. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / под ред. А.Д. Макацария. - М.: Медицинское информационное агентство. 2011; 1050 с. Thrombohemorrhagic complications in obstetric and gynecological practice: guide for doctors / ed. by A. D. makatsariya. - M.: Medical information Agency. 2011; 1050 p.
9. Макацария А.Д. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Нерловский В.Б., Гадаева З.К., Акиньшина С.В. Тромбопрофилактика у беременных с тромбофилией и тромбозами в анамнезе. БЮЛЕТЕНЬ СО РАМН.2013; 33(6): 99-109. Makatsaria A.D. Bitsadze V. O., Khizroeva D. H., Nemirovsky V. B., gadaeva Z. K., Akinshina S. V. Thromboprophylaxis in pregnant women with a history of thrombophilia and thrombosis. BULLETIN OF SB RAMS.2013; 33(6): 99-109.
10. Момот А.П., Трухина Д.А., Тараненко И.А., Романов В.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на разных сроках физиологической беременности. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2014; 1: 27-31. Momot A. P., Trukhina D. A., Taranenko I. A., Romanov V. V. Features of vascular-platelet hemostasis at different periods of physiological pregnancy. Medical alphabet. Modern laboratory. 2014; 1: 27-31.
11. Шмаков Р.Г., Каримова Г.Н., Полушкина Е.С. Современные принципы профилактики тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Медицинский оппонент. 2018; 2: 42-48. Shmakov R. G., Karimova G. N., Polushkina E. S. Current principles of prophylaxis of venous thromboembolic complications in obstetrics. Meditsinskiy opponent=Medical opponent. 2018; 2: 42-48.
12. Wu P., Poole T.C., Picket J.A. et al. Current obstetrics guidelines on thrombo prophylaxis in United Kingdom: evidence based medicine? Eur.J. Obstet.Gynecol. Reprod.Biol. 2013; 168: 7-11
13. Сушкин С.А., Дивакова Т.С., Небылицин Ю.С., Фомина М.П., Ридлевич Н.В. Тактика ведения тромбоза глубоких вен системы нижней полой вены у беременных. Росс. медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2016; 24(3):1-11. Sushkov S. A., divakova T. S., Nebylitsin Yu. S., Fomina M. P., Ridlevich N. V. Management of deep vein thrombosis in the lower Vena cava system in pregnant women. Ross. medico-biological Bulletin named after academician I. P. Pavlov 2016; 24(3):1-11
14. Салов И.А., Турлупова Т.И., Морозова В.А. Тромбоз вен нижних конечностей в акушерской практике. Российский вестник акушера - гинеколога. 2019; 19 (2) : 93 - 99. DOI. 10.17116/ rosakush 20191902193. Salov I. A., Turlupova T. I., Morozova V. A. Thrombosis lower limb vein in obstetric practice. Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist. 2019; 19 (2) : 93 - 99. DOI. 10.17116/ rosakush 20191902193.
15. Бурлева Е.П., Обоскалова Т.А. Организационные и клинические подходы к профилактике венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и оперативной гинекологии. Уральский медицинский журнал.2006; 2: 3 - 8. Burleva E. P., Oboskalova

- T. A. *Organizational and clinical approaches to the prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and operative gynecology. Ural medical journal, 2006; 2: 3-8.*
16. Зильбер М.Ю., Фадин Б.В., Кротова А.А. *Проблема тромбоэмбологических осложнений в акушерстве как следствие недифференцированного подхода к диагностике и терапии хронической венозной недостаточности у беременных. Уральский медицинский журнал. 2011; 4(82):5-10.* Zilber M. Yu., Fadin B. V., Krotov A. A. *the Problem of thromboembolic complications in obstetrics as a consequence of an undifferentiated approach to the diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency in pregnant women. Ural medical journal. 2011; 4(82):5-10.*
17. Клинические рекомендации «Профилактика венозных тромбоэмбологических осложнений в акушерстве и гинекологии» (протокол лечения). Письмо МЗ РФ от 27 мая 2014 года № 15 - 4/10/2-3792. *Clinical recommendations "Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology" (treatment Protocol). Letter of the Ministry of health of the Russian Federation dated may 27, 2014 no.15 - 4/10/2-3792.*

# Результаты аудита клинического протокола по предупреждению преэклампсии у беременных женщин группы риска в перинатальном центре

<sup>1</sup> Муниципальное бюджетное учреждение «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», г. Екатеринбург; <sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

Sevostyanova O.Y., Martirosyan S.V., Salimova I.V., Savelyeva E.V., Korovnikova O.V., Perevozkina O.V.

## Results of the audit of the clinical protocol for the prevention of preeclampsia in pregnant women of risk group in the perinatal center

### Резюме

Представлены результаты аудита клинического Протокола Министерства здравоохранения Российской Федерации по гипертензивным расстройствам при беременности, в части предупреждения преэклампсии, при диспансерном наблюдении беременных женщин группы риска в перинатальном центре.

Скрининг на преэклампсию проводили методом стратификации факторов риска. Аспирин назначали в дозе, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения и Протоколом. Под наблюдением находились 1948 беременных женщин с факторами умеренного и высокого риска по преэклампсии. Основную группу составили 1662 пациентки, которые получали аспирин по 75 мг в сутки с 12 недель до 36 недель беременности. В группу сравнения вошли 286 беременных, не получавшие аспирин.

Показано уменьшение заболеваемости преэклампсией тяжелой степени на 60% и преэклампсией в целом на 40%, преждевременной отслойкой плаценты в 2 раза у женщин, которые получали аспирин. У беременных основной группы уменьшился удельный вес преждевременных родов, индукции родов и увеличилась доля планового кесарева сечения, что указывает на уменьшение потребности в оказании неотложной и экстренной медицинской помощи

**Ключевые слова:** преэклампсия, профилактика, аспирин

**Для цитирования:** Севостьянова О.Ю., Мартиросян С.В., Салимова И.В., Савельева Е.В., Коровникова О.В., Перевозкина О.В. Результаты аудита клинического протокола по предупреждению преэклампсии у беременных женщин группы риска в перинатальном центре, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 34 - 38, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.09

### Summary

The results of the audit of the Clinical Protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation on hypertensive disorders in pregnancy, in terms of the prevention of preeclampsia, during dispensary observation of pregnant women of risk group in the perinatal center are presented.

Screening for preeclampsia was performed by the method of stratification of risk factors. Aspirin was prescribed at the dose recommended by the World Health Organization and Protocol. 1,948 pregnant women with moderate and high risk factors for preeclampsia were monitored. The main group consisted of 1,662 patients who received aspirin at 75 mg per day from 12 weeks to 36 weeks of pregnancy. The comparison group included 286 pregnant women who did not receive aspirin.

There were shown that the incidence of severe preeclampsia decreased by 60% and preeclampsia by 40%, and premature placental abruption by 2 times in women who received aspirin. In pregnant women of the main group, the proportion of premature births, induction of labor decreased, and the proportion of planned cesarean section increased, which indicates a decrease in the need for emergency and emergency medical care

**Key words:** preeclampsia, prevention, aspirin

**For citation:** Sevostyanova O.Y., Martirosyan S.V., Salimova I.V., Savelyeva E.V., Korovnikova O.V., Perevozkina O.V. Results of the audit of the clinical protocol for the prevention of preeclampsia in pregnant women of risk group in the perinatal center, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 34 - 38, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.09

## Введение

Значение преэклампсии в развитии неблагоприятных исходов беременности и родов для матери и плода не вызывает сомнений [1, 2, 3]. Поэтому в настоящее время акцент деятельности врача акушера-гинеколога смешен на первую половину беременности и нацелен на вопросы предупреждения данного осложнения. Эффективным и доступным методом скрининга преэклампсии является стратификация факторов риска. Данный подход предлагаются Всемирной организацией здравоохранения и используется многими национальными профессиональными ассоциациями акушеров-гинекологов. Основным достоинством данного метода является его доступность и востроизводимость в практической деятельности [4, 5].

В Российской Федерации активно внедряются клинические рекомендации по различным вопросам акушерско-гинекологической помощи. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.06.2016 № 15-4/10/2-3483 «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и по-слеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (далее – Российской Протокол) также содержит рекомендации по скринингу на преэклампсию. Эксперты выделяют две группы факторов риска развития преэклампсии, которые позволяют выделить беременных женщин для назначения медикаментозной профилактики осложнения [1]. Разделение критерии на высокий и умеренный риск в Российском протоколе во многом совпадает с рекомендациями ACOG и специалистов Великобритании (NICE) [6, 7]. Рабочая группа Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) дополнила перечень факторов умеренного риска экстракорпоральным оплодотворением и низкой массой тела при рождении самой беременной [8].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения и ведущих национальных ассоциаций акушеров-гинекологов рекомендуют использовать беременным женщинам прием аспирина в дозе 75-81 мг в сутки в непрерывном режиме [7, 8, 9]. В Российской Протоколе рассматривается доза препарата 75 - 162 мг в сутки. В более поздних работах имеется доказательная база о дозозависимом эффекте аспирина и более эффективном использовании препарата по 100-150 мг в сутки, начиная с 12 недель беременности. Назначение препарата в более поздние сроки считается малоэффективным [4, 5, 6].

В целом, в настоящее время для предупреждения преэклампсии определена группа риска на основе методики стратификации факторов, препарат, режим и продолжительность приема. Другой составляющей успеха является приверженность врача и пациентки в использовании метода. Поэтому при внедрении и использовании технологии важным является контроль применения

скрининга. Всемирная организация здравоохранения рекомендует систематически проводить аудит скрининга на преэклампсию в учреждениях, оказывающих медицинскую помощь беременным на амбулаторном этапе, и назначения аспирина для обеспечения надлежащего качества оказания медицинской помощи. В МБУ «ЕКПЦ» данному разделу работы уделяется должное внимание, поэтому результаты 2-х летнего этапа использования Российского Протокола представлены в статье.

Цель работы показать результаты аудита выполнения Российского Протокола, в части предупреждения преэклампсии при диспансерном наблюдении беременных женщин группы риска в перинатальном центре.

## Материалы и методы

В сравнительное проспективное исследование были включены 1948 беременных женщин, имеющих факторы высокого и умеренного риска преэклампсии в соответствии с действующим Российским Протоколом [1]. Пациентки состояли на диспансерном учете в МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр» (далее – МБУ «ЕКПЦ») и завершили беременность в 2017-2018 г.г. В основную группу вошли 1662 пациентки, получавшие аспирин по 75 мг в сутки. Препарат начинали принимать в сроке 12-20 недель и продолжали до 36 недель беременности. Все пациентки основной группы подписали информированное согласие на прием аспирина. Этические нормы исследования соблюдены. Группу сравнения составили 286 беременных, не принимавших препарат. Пациентки не получали аспирин в связи с наличием противопоказаний, поздним обращением в женскую консультацию и МБУ «ЕКПЦ», отказом от приема препарата.

Основная группа и группа сравнения сопоставимы по факторам риска. В основной группе пациентки высокого риска по преэклампсии составили 51,6%, в группе сравнения – 55,5% ( $p>0,05$ ). Доля беременных умеренного риска в основной группе была 48,5%, в группе сравнения – 44,5% ( $p>0,05$ ).

Показатели здоровья новорожденных детей, родившиеся у женщин, были проанализированы в соответствии с группами беременных женщин. В основную группу включены 1654 живых новорожденных, в группу сравнения – 283 детей. В основной группе зарегистрированы 8 мертворождений, в группе сравнения – 3. В нашем исследовании зарегистрированы 4 случая ранней неонатальной смерти новорожденных детей, родившихся от женщин, принимавших аспирин.

Обработку результатов проводили с помощью программы Statgraphics 2.1. Критический уровень  $p$  принимали менее 0,05. Связь между приемом аспирина и раз-

Таблица 1. Факторы риска преэклампсии у беременных женщин, %

Факторы риска	Основная группа n=1662	Группа сравнения n=286	P
<b>Факторы высокого риска</b>			
Преэклампсия в анамнезе	8,0	10,8	<0,05
Хронические заболевания почек	33,3	32,7	<0,05
Аутоиммунные заболевания	1,3	2,5	<0,05
Сахарный диабет 1 и 2 типа	3,7	4,9	<0,05
Хроническая артериальная гипертензия	32,0	34,6	<0,05
Всего	51,6	55,5	<0,05
<b>Факторы умеренного риска</b>			
Первая беременность	15,3	19,6	<0,05
Возраст старше 40 лет	16,7	19,6	<0,05
Интервал между родами более 10 лет	12,5	13,3	<0,05
ИМТ более 35 кг/м <sup>2</sup>	15,3	13,6	<0,05
Семейный анамнез преэклампсии	3,5	2,8	<0,05
Многоплодие	16,1	16,4	<0,05
Всего	48,4	44,5	<0,05

Таблица 2. Осложнения беременности у женщин, имеющих факторы риска преэклампсии, %

Показатели	Основная группа n=1662	Группа сравнения n=286	P
Гестационная артериальная гипертензия	3,5	2,8	>0,05
Преэклампсия	11,9	16,8	<0,05
Умеренная преэклампсия	7,4	9,4	>0,05
Тяжелая преэклампсия	4,5	7,3	<0,05
Преждевременная отслойка плаценты	1,7	3,5	<0,05
Синдром задержки роста плода	8,0	10,8	>0,05

Таблица 3. Информация о родах у женщин исследуемых групп, %

Показатели	Основная группа n=1662	Группа сравнения n=286	P
Срочные роды	79,6	73,7	<0,001
Преждевременные роды	20,5	26,9	<0,01
Роды через естественные родовые пути	37,2*	39,9*	>0,05
Индукция родов	3,0*	5,3*	<0,05
Кесарево сечение	62,8*	59,8*	>0,05
Плановое кесарево сечение	42,3	32,9	<0,01
Экстренное кесарево сечение	20,3	26,9	<0,01

витией преэклампсии оценивали по отношению шансов (ОШ) и доверительному интервалу показателя 95% ДИ.

## Результаты и обсуждение

Заболеваемость гестационной гипертензией у пациенток основной группы и группы сравнения не имели различий ( $p>0,05$ ). Заболеваемость преэклампсии у женщин, не принимавших аспирин, была на 40% больше, чем у пациенток основной группы ( $p<0,05$ ). Аналогичную тенденцию имела заболеваемость тяжелой преэклампсии

ей. Тяжелая преэклампсия у пациенток группы сравнения на 60% чаще регистрировалась, чем в основной группе ( $p<0,05$ ) (табл. 2). Отношение шансов для преэклампсии при приеме аспирина составило 0,67 (95% ДИ 0,48-0,95), для тяжелой преэклампсии равнялось 0,60 (95% ДИ 0,36-0,98).

Удельный вес преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты в основной группе был в 2 раза меньше, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Синдром задержки роста плода в группах не имел различий ( $p>0,05$ ).

Таблица 4. Показатели состояния здоровья новорожденных детей, родившихся у женщин исследуемых групп,  $M \pm m$ 

Показатели	Основная группа n=1654	Группа сравнения n=283	p
Масса новорожденных, г	3075,8±18,4	2920,6±49,0	<0,01
Оценка по шкале Апгар на 1-ой минуте, балл	6,9±0,06	6,7±0,09	>0,05
Оценка по шкале Апгар на 5-ой минуте, балл	8,0±0,05	7,7±0,08	>0,05
Выхаживание новорожденных на 2 этапе, %	19,9	31,2	<0,01

Таблица 5. Перинатальная смертность, %

Показатели	Основная группа n=1662	Группа сравнения n=286	p
Перинатальная смертность	7,2	10,5	>0,05
Мертворождаемость	4,8	10,5	>0,05
Ранняя неонатальная смертность	2,4	-	>0,05

В группе женщин, получавших аспирин, преждевременные роды составили 20,5%. В группе сравнения – 26,9%, что в 1,3 раза больше, чем в основной группе ( $p<0,01$ ) (табл. 3). В основной группе удельный вес индукции родов в 1,8 раза был меньше, чем в группе сравнения ( $p<0,05$ ). Аналогичная тенденция наблюдалась для операции кесарево сечение, выполненной в экстренном порядке ( $p<0,01$ ).

Новорожденные дети, родившиеся у женщин основной группы, имели большую массу при рождении, что можно объяснить меньшей долей преждевременных родов. Оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни в группах новорожденных детей не имела различий ( $p>0,05$ ). Наиболее ярким эффектом медикаментозной профилактики с использованием аспирина явилась меньшая потребность выхаживания новорожденных детей на 2 этапе в основной группе, чем в группе сравнения. Полученный результат можно объяснить меньшей долей преждевременных родов в основной группе, меньшей долей родоразрешения операцией кесарева сечения в неотложном порядке.

Показатели перинатальной смертности, мертворождаемости, ранней неонатальной смертности в группах пациенток не имели различий ( $p>0,05$ ) (табл. 5).

Анализ заболеваемости всех беременных женщин, состоявших на диспансерном учете в МБУ «ЕКПЦ», показал, что заболеваемость преэклампсией в 2018 году составила 5,4%, в 2019 году – 5,06%. В 2016 году показатель был 6,5%, что на 20% выше, чем при использовании скрининга на преэклампсию и аспирина.

Национальные ассоциации акушеров-гинекологов активно совершенствуют состав клинических и анамнестических факторов риска для скрининга на преэклампсию, что обусловлено стремлением повысить эффективив-

ность прогноза осложнения и сохранить доступность использования этих критериев для практикующего врача.

В настоящее время проводится поиск новых технологий индивидуального прогноза преэклампсии. Наиболее масштабным является исследование «ASPRE», которое включает использование комбинированного скрининга в сроке беременности 11 недель – 13 недель 6 дней у пациенток с одноплодной беременностью с определением материнских факторов, среднего артериального давления, пульсационного индекса маточных артерий, концентрации белка, ассоциированного с беременностью (PAPP-A) и фактора роста плаценты в сыворотке беременной. При получении высокого индивидуального риска по преэклампсии рекомендуется беременной прием аспирина 150 мг/сутки, начиная с 12 недель. Применение данного метода позволяет уменьшить частоту преэклампсии в сроке преждевременных родов на 62%, показатель отношения шансов составил 0,38 (95% ДИ 0,20-0,74) [9]. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) активно рекомендует внедрение данного метода для использования и внедрения национальными профессиональными ассоциациями врачей акушеров-гинекологов. На территории Свердловской области данная технология внедряется со второй половины 2019 года.

Возвращаясь к результатам наших исследований, следует отметить, что при сравнении полученных данных с литературными мы получили сопоставимые результаты. По мнению специалистов RCOG, при стратификации факторов, аналогичных Российскому Протоколу, и применении аспирина в суточной дозе 75 мг наблюдалось статистически значимое снижение риска преэклампсии у беременных. Показатель отношения шансов по данному протоколу RCOG составлял 0,65 (95% ДИ 0,51-0,83) [7] и был сопоставим с нашим результатом - 0,67 (95%ДИ

0,48-0,95).

Нами не получен положительный эффект от приема аспирина по уменьшению удельного веса синдрома задержки роста плода, как это описывается в литературе [10]. Однако, у пациенток, принимавших аспирин, достоверно уменьшилась доля преждевременной отслойки плаценты, что согласуется с ранее опубликованными результатами [11]. Кроме того, у женщин основной группы наблюдалось уменьшение удельного веса преждевременных родов, индукции родов и операции кесарева сечения, выполненной в неотложном порядке.

Полученные результаты эффективности метода стратификации риска преэклампсии с использованием дозы аспирина, рекомендованной ВОЗ, по сравнению с персонифицированным скринингом не умоляют роли первого метода, так как очевидна его доступность и воспроизводимость. В настоящее время на смену метода стратификации риска приходит технология «ASPRE» с использованием суточной дозы аспирина 150 мг, начиная с 12 недель беременности.

### Выводы

1. Скрининг на преэклампсию методом стратификации факторов риска и использование аспирина для профилактики преэклампсии в дозе, рекомендованной ВОЗ и Российским Протоколом, является эффективным и определяет уменьшение заболеваемости преэклампсией тяжелой степени и преэклампсией в целом, преждевременной отслойкой плаценты у женщин группы риска по преэклампсии. У данной когорты беременных уменьшился удельный вес преждевременных родов, индукции родов и увеличилась доля планового кесарева сечения, что

указывает на уменьшение потребности в оказании неотложной и экстренной медицинской помощи.

2. Важной составляющей работы является аудит выполнения клинических рекомендаций, который рассматривается как инструмент контроля качества оказания медицинской помощи. ■

**Севостьянова Ольга Юрьевна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», **Мартиросян Сергей Валерьевич**, кандидат медицинских наук, главный врач МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», **Салимова Ирина Викторовна**, заведующая консультативно-диагностической поликлиникой МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», **Савельева Елена Викторовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», **Коровникова Ольга Валерьевна**, заведующая акушерским отделением консультативно-диагностической поликлиникой МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», **Перевозкина Ольга Валерьевна**, кандидат медицинских наук, заведующая организационно-методическим отделом МБУ «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет». Автор, ответственный за переписку: Севостьянова О. Ю., 620028, г.Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, +79222117916, e-mail: sou@e-zdrav.ru

### Литература:

1. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации. М.; 2016.
2. Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унанян А.Л. Преэклампсия и снижение материнской смертности. Акушерство и гинекология. 2018; 1: 107-12.
3. Филиппов О.С., Гусева Е.В., Малышкина А.И., Михайлова А.В., Зубенко Н.В., Фаткуллин И.Ф. и др. Аудит критических состояний в Российской Федерации в 2016 году. М.; 2017.
4. Рекомендации ВОЗ по профилактике и лечению преэклампсии и эклампсии. Женева; 2014.
5. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva: WHO; 2011. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/44703/19789241548335\\_mg.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44703/44703/19789241548335_mg.pdf). Retrieved 24.01.2018.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No.743. Low-dose aspirin use during pregnancy. Obstet Gynecol. 2018; 132: 44-2. DOI:10.1097/AOG.0000000000002708.
7. National Collaborating for Women's and Children's Health (UK). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. London: RCOG Press; 2010. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK62652/> Retreived 15.06.2019
8. FIGO Working Group on Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: First trimester screening and prevention of pre-eclampsia in singleton pregnancy. Int. J. Gynecol. Obstet. 2019; 144 (3): 325-29. DOI: 10.1002/ijgo.12741.
9. Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C., O'Gorman N., Syngelaki A., de Paco Matallana C. et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N. Engl. J. Med. 2017; 377(7): 613-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559
10. Roberge S., Odibo A.O., Bujold E. Aspirin for Prevention of Preeclampsia and intrauterine Growth Restriction. Clin. Lab. Med. 2016; 36 (2): 319-29. DOI: 10.1016/j.cll.2016.01.013
11. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. Am. J. Obstet. Gynecol. 2018; 218(5): 483-89. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.238

Коваль М.В., Обоскалова Т.А., Аскерова М.Г.

УДК 618.173-085.357

DOI 10.25694/URMJ.2020.06.10

# Проспективное, когортное исследование композиционного состава тела у женщин в постменопаузе: жировая и мышечная ткань

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Koval M.V., Oboskalova T.A., Askerova M.G.

## A prospective, cohort study of body composition in postmenopausal women: adipose and muscle tissue

### Резюме

Обоснование: Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) – является частью общей стратегии поддержания здоровья в пери- и постменопаузе. МГТ эффективно купирует климактерические проявления и уменьшает проявления поздних метаболических расстройств. Рекомендуется использование минимальной клинически значимой дозы, которая позволяет получить эффект без повышения рисков нежелательных изменений.

Цель исследования: изучение взаимосвязи показателей композиционного состава тела (жировой и мышечной массы) и использование МГТ в различных дозах у женщин в постменопаузе.

Методы: проведено проспективное, когортное исследование 50 женщин с климактерическим синдромом. Женщины были рандомизированы на 3 группы. В первую группу вошли пациентки ( $n=15$ ), принимающие в непрерывном режиме комбинированный препарат МГТ с низкой дозой (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг), во вторую группу ( $n=15$ ), пациентки принимающие микродозированный препарат МГТ (эстрадиол 0,25мг, дроспиренон 0,5мг), третью группу ( $n=20$ ) сформировали пациентки с естественной постменопаузой, отказавшиеся от приема МГТ. Анализ физикального и клинико-лабораторного обследования: биохимический анализ крови, исследование гормонов, двуэнергетическая абсорбциометрия проведен до лечения и через 12 месяцев наблюдения.

Результаты: При оценке исходных показателей состава тела у женщин в постменопаузе достоверных различий между сравниваемыми группами не выявили. Жировая ткань составляла в среднем 37% (33-45), мышечная у 52% (46-62), масса висцерального жира 980 г (780-1600). Через год наблюдения в 1 и 2 группах достоверно снизилась общая жировая масса за счет висцерального жира ( $p=0,021$ ) и увеличился мышечная масса ( $p=0,022$ ). В третьей группе наоборот, отмечена тенденция к увеличению жировой ткани, за счет висцерального жира и прогрессирование саркопении. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили,  $p=0,080$ .

Заключение: данное исследование показало, что системная комбинированная МГТ независимо от дозы компонентов способствует снижению висцеральной жировой ткани и увеличению мышечной массы тела ( $p = 0,022$ )

**Ключевые слова:** менопаузальная гормонотерапия, композиционный состав тела

**Для цитирования:** Коваль М.В., Обоскалова Т.А., Аскерова М.Г. Проспективное, когортное исследование композиционного состава тела у женщин в постменопаузе: жировая и мышечная ткань, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 39 - 45, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.10

### Summary

**Background:** Menopausal hormone therapy (MHT) is part of the overall strategy for maintaining health in peri and postmenopausal women. MHT effectively suppresses menopausal manifestations and reduces the manifestations of late metabolic disorders. The use of a minimum clinically significant dose is recommended, which allows you to get an effect without increasing the risk of unwanted changes.

**Aims:** the study of the relationship between indicators of body composition (fat and muscle mass) and the use of MHT in various doses in postmenopausal women.

**Materials and methods:** A prospective, cohort study of 50 women with menopausal syndrome was conducted. Women were

randomized into 3 groups. The first group included patients (n = 15) who were taking a combined low-dose MHT combination drug (estradiol 1 mg, drospirenone 2 mg) continuously, the second group (n = 15), patients taking a microdosed MHT drug (estradiol 0.25 mg, drospirenone 0.5 mg), the third group (n = 20) was formed by patients with natural postmenopause who refused to take MHT. Analysis of physical and clinical laboratory examinations: biochemical blood analysis, hormone testing, dual-energy absorptiometry were performed before treatment and after 12 months of observation.

Results: When assessing the initial indicators of body composition in postmenopausal women, no significant differences between the compared groups were revealed. Adipose tissue averaged 37% (33-45), muscle in 52% (46-62), and visceral fat weight 980 g (780-1600). After a year of observation in groups 1 and 2, the total fat mass significantly decreased due to visceral fat ( $p = 0.021$ ) and muscle mass increased ( $p = 0.022$ ). In the third group, on the contrary, there is a tendency to increase adipose tissue due to visceral fat and the progression of sarcopenia. No significant differences between groups with different dosages of MHT were found,  $p = 0.080$ .

Conclusions: his study showed that systemic combined MHT, regardless of the dose of the components, contributes to a decrease in visceral adipose tissue and an increase in lean body mass ( $p = 0.022$ ).

**Key words:** menopausal hormone therapy, body composition

**For citation:** Koval M.V., Oboskalova T.A., Askerova M.G., A prospective, cohort study of body composition in postmenopausal women: adipose and muscle tissue, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 39 - 45, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.10

## Введение

Положительные социальные сдвиги привели к тому, что лица старше 50 лет представляют сейчас самый быстрорастущий сегмент общества [1]. Однако, результатом увеличения продолжительности жизни явилось появление новых социальных и медицинских проблем, связанных с дегенеративными процессами в старческом возрасте [2,3]. Менопауза характеризуется напряжением адаптивных систем организма на фоне гормональной перестройки, а результатом этих изменений зачастую становится формирование ожирения и метаболического синдрома. Прибавка массы тела отмечается у 75-80% женщин после наступления менопаузы. К увеличению массы тела у женщин в постменопаузальном периоде предрасполагают: уменьшение физической активности и, как следствие, снижение энергозатрат, изменение адаптационных возможностей организма и нарушение углеводного и липидного обменов. В период менопаузы у женщин происходит перераспределение жировой массы от гиноидного (женского) к андроидному (мужскому) типу, и косвенным доказательством этого является увеличение окружности талии (висцеральный жир) и соотношения окружности талии к окружности бедер [4,5]. Постепенно у пациенток постменопаузального периода формируется метаболический синдром, снижается качество и продолжительность жизни [6]. Незначительное увеличение жировой ткани в постменопаузе является адаптационным механизмом к состоянию гипоэстрогении. С своеобразное «депо» в котором андрогены ароматизируются до эстрогенов и оказывают протективный эффект в отношении эстрогензависимых тканей. Однако в крупных наблюдательных исследованиях было показано, что ожирение — один из главных факторов, предрасполагающих к появлению приливов [7]. В то же время низкая масса тела является фактором риска смертности от всех причин и может быть опаснее ожирения [8,9]. Все это наводит на мысль о точном определении количества жировой ткани, которое бы являлось протективным,

а не повреждающим в аспекте возраст-ассоциированных заболеваний. Помимо увеличения и перераспределения жировой массы, в связи с гормональными изменениями, параллельно происходит уменьшение мышечной массы и задержка жидкости в организме [10]. Для определения грамотной тактики лечения пациентов с лишним весом необходимо изучение структуры тела. Для оценки количества жировой ткани наиболее точным и доступным методом считается двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Информативность метода значительно выше по сравнению с антропометрией и биомпреданским анализом [11].

Востребованный и перспективный вектор гинекологической эндокринологии направлен на «омоложение» строения тела и качества жизни женщин в постменопаузе. Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) — является частью общей стратегии поддержания здоровья в пери и постменопаузе. МГТ эффективно купирует климактерические проявления и уменьшает проявления поздних метаболических расстройств [12,13]. Рекомендуется использование минимальной клинически значимой дозы, которая позволяет получить эффект без повышения рисков нежелательных изменений [14]. Метаанализ литературных данных за последние 40 лет выявил, что гормонотерапия нивелирует инсулинерезистентность, препятствует повышению жира и его андроидному распределению у женщин в постменопаузе [15]. В исследованиях 2019 года не выявлено значимой ассоциации между МГТ и мышечной массой [16]. Однако мышечная сила более важный показатель для здоровья, чем мышечная масса. Систематический обзор и метаанализ 23 рандомизированных клинических испытаний выявил преимущества МГТ в сохранении силы мышц [17]. Тип, дозировка и продолжительность гормональной терапии среди этих изучений не были последовательны и значительно менялись в разных исследованиях.

Цель исследования: изучение взаимосвязи показателей композиционного состава тела (жировой и мышеч-

Таблица 1. Исходные характеристики пациенток в постменопаузе

Группы показатель	1 группа (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	p* тест Манна-Уитни
Возраст	53 (50,5÷56)	52,5 (48,7÷54)	53 (50,7÷55,2)	NS
Возраст менопаузы	50,0(47,7÷53)	50,0(47,7÷53)	50,0(48÷51,2)	NS
Длительность менопаузы	2,0(2,0÷4,0)	1,5 (1,0 ÷ 3,2)	2,5 (1,0÷4,0)	NS
Вес (кг)	74,5(63,7÷83,7)	76(67,0÷84,2)	76(68,5÷80,0)	NS
Рост (см)	164 (160÷168)	163(160÷167)	162(158÷165)	NS

Примечание: NS-(not significant) – нет статистических различий между группами

Таблица 2. Изменения антропометрических данных у пациенток в постменопаузе на фоне МГТ в различных дозах. Достоверность средних показателей (p) представлена в группах при измерении до назначения МГТ и через год использования

Группы показатель	1 (n=60)	2 группа (n=60)	3 группа (n=60)	P, тест Вилковсона
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2(24÷32) 28,0(23÷29)	29(25÷33) 28,8(24÷32)	27,9(24÷30) 28,1(25÷31)	P1>0,051 P2>0,05 P3>0,05
ОТ, см	83,5(78÷91,5) 81,5(76÷90)	88(80,5÷91,5) 85(78÷90)	82,5(78,2÷94) 83(76,2÷92)	P1=0,02 P2=0,02 P3>0,05
ОБ, см	104 (98÷110) 101 (98÷105)	106 (98÷110) 100(24÷32)	100 (97÷110) 100(97÷110)	P1=0,02 P2=0,02 P3>0,05

Примечание: Данные представлены медианой с межквартильным интервалом

Таблица 3. Биохимические показатели крови у пациенток в постменопаузе на фоне МГТ в различных дозах. Достоверность средних показателей (p) представлена в группах при измерении до назначения МГТ и через год использования

Группы Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=20)	P, тест Вилковсона
Глюкоза (ммоль/л)	4,8(4÷5) 4,5 (4÷5)	4,8 (4,4÷5) 4,4 (4,2÷5)	4,8(4,2÷5) 4,7(4,2÷5)	P1=0,02 P2=0,02 P3>0,05
Холестерин (ммоль/л)	5,6 (5÷6,4) 4,5 (4,1÷5,2)	5,6 (5÷6,4) 5 (4,5÷5,5)	5,6 (5,1÷6,1) 5,5(4,8÷6)	P1=0,02 P2=0,02 P3>0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,1 (1÷1,3) 1,3 (1,1÷1,5)	1,1 (1÷1,4) 1,3 (1,1÷1,5)	1,1 (1÷1,3) 1 (0,9÷1,3)	P1=0,06 P2=0,06 P3>0,05
ЛПНП (ммоль/л)	2,7 (1,7÷3,3) 2,6 (2÷3)	2,8 (2÷3,7) 2,6 (2÷3)	3,2 (2,2÷4) 3,1 (2÷4)	P1>0,05 P2=0,02 P3>0,05

Примечание: Данные представлены медианой с межквартильным интервалом

ной массы) и использование МГТ в различных дозах у женщин в постменопаузе.

### Материалы и методы

#### Дизайн исследования

Настоящее исследование носило характер открытого, проспективного, рандомизированного наблюдения. Проводилось в период с 2016-2018 годы на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО “Уральский государственный медицинский университет”. В исследование включено 50 пациенток, обратившиеся на амбулаторный прием к гинекологу. При проведении проспективного исследования, чтобы избежать предвзятости выбора группы были рандомизированы путём случайного отбора с применением метода конвертов. Пациенткам 1 группы (n=15) был назначен низкодозированный таблетированный, системный комбинированный препарат МГТ (эстрадиол 1 мг, дроспиренон 2 мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациенткам 2 группы (n=15) назначен аналогичный препарат в ультранизкодозированной форме (эстрадиол 0,5мг, дроспиренон 0,25мг) ежедневно 1 раз в сутки. Пациентки 3 группы (n=20) отказались от приема МГТ. При обследовании женщин использовали оценку физикального и клинико-лабораторного обследования: биохимический анализ крови, исследование гормонов, двуэнергетическая абсорбциометрия до лечения и через 12 месяцев наблюдения. Для определения композиционного состава тела использовали двуэнергетическую рентгеновскую денситометрию на аппарате Stratos (France). Оценивали общее количество жировой ткани в теле пациентки, отдельно массу висцерального жира, а также мышечную массу всего тела.

#### Критерии соответствия

Критерии включения: 1) подписанная форма информированного согласия пациента; 2) ранняя постменопауза ( +1b, +1c по STRAW+10); 3) наличие вазомоторных проявлений климактерического синдрома 4) отсутствие противопоказаний для МГТ; 5) малоактивный образ жизни 6) исключение приема витаминных препаратов и биологически активных добавок.

Критерии невключения: 1) Гормональная контрацепция или терапия половыми гормонами в период менопаузального перехода; 2) Наличие противопоказаний для МГТ; 3) Отказ пациентки от участия в исследовании на любом этапе; 4) профессиональное занятие спортом

#### Условия проведения

Работа выполнялась с 2016 по 2018 годы на базе медико-фармацевтического центра «Рубин» в городе Каменск –Уральский (главный врач Давыдкин Павел Николаевич).

#### Исходы исследования

##### Основной исход исследования:

Для определения композиционного состава тела использовали двуэнергетическую рентгеновскую денситометрию на аппарате Stratos (France). Оценивали общее количество жировой ткани в теле пациентки, отдельно массу висцерального жира, а также мышечную массу всего тела.

#### Дополнительные исходы исследования:

Дополнительными исходами исследования являются купирование вазомоторных симптомов, снижение уровня общего холестерина, ЛПНП, замедление распада ЛПВП, уменьшение уровня сахара в крови за счет снижения инсулинерезистентности тканей.

#### Анализ в подгруппах

При обследовании женщин использовали общепринятые методы: опрос анамнеза, жалоб, осмотр, общеклинические и клинико-лабораторные исследования. Особое внимание уделяли данным гинекологического анамнеза (возраст менархе, методы контрацепции, перенесенные гинекологические заболевания, возраст и длительность менопаузы), соматический анамнез, а также наследственный онкологический и тромботический анамнез. Учитывали наличие климактерического синдрома средней степени тяжести, что явилось показанием к назначению МГТ.

#### Методы регистрации исходов

При физикальном осмотре оценивали антропометрические показатели: рост, массу тела, объем талии (ОТ), объем бедер (ОБ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Для оценки клинических проявлений климактерического синдрома в исследовании использовали оценочную шкалу симптомов МС “The Greene Climacteric Scale”, разработанную в 1998 г. проф. J. Greene. Уровни показателей гормонов крови (ФСГ, эстрадиола, ТТГ, тестостерон, прогестерон, ГСПС) определяли иммуноферментным методом (ИФА) с применением автоматического анализатора Roche Hitachi, модель cobas 6000. Определение основных биохимических параметров крови (АСТ, АЛТ, глюкозы, общего холестерина и его фракций производилось на аппарате – Roche Hitachi, модель cobas 6000 с применением специальных, стандартных методик и компьютерной обработки. Забор крови проводили из локтевой вены натощак в утренние часы с помощью вакуумных систем. Для определения композиционного состава тела использовали двуэнергетическую рентгеновскую денситометрию на аппарате Stratos (France) в режиме «Fool Body».

#### Этическая экспертиза

При создании протокола исследования мы руководствовались Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 59-й Генеральной ассамблеи WMA, Сеул, Южная Корея, 2008 г.), а также документом «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей»( International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects). Протокол исследования одобрен этическим комитетом УГМУ (№1 от 15.01.2016).

#### Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: объем выборки предварительно не рассчитывался.

#### Методы статистического анализа данных:

Статистическую обработку результатов исследований выполняли с использованием рекомендуемых статистических методик и прикладных статистических пакетов

Statistica 5.5, SPSS 10.5.5. Для сравнения исходных данных групп использован критерий Манна –Уитни. Для изучения динамики средних показателей в группах при измерении до и после лечения использован критерий Вилкоксона. Все количественные признаки тестились на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Непараметрические признаки описаны в виде медианы и границ межквартильного интервала -  $M$  (25%  $\div$  75%). Для всех сравнений ошибка первого рода устанавливалась равной 0,05.

## Результаты и обсуждение

### Объекты (участники) исследования

В исследование включено 50 пациенток постменопаузального периода в возрасте от 49- 60 лет. Средний возраст пациенток достоверно не отличался, составляя 53 (50,5  $\div$  56); 52,5 (48,7  $\div$  54); 53 (50,7  $\div$  55,2) года, соответственно группам. Возраст наступления менопаузы 50,5 (46,7  $\div$  52); 50,0 (47,7  $\div$  53); 50,0 (48  $\div$  51,2) лет, соответственно группам. Продолжительность постменопаузального периода 2,8 (2,0  $\div$  3,0); 2,7 (1,5  $\div$  3,0); 3,0 (1,5  $\div$  4,0) года, соответственно группам. Статистически достоверных различий в группах обследованных женщин по весу и росту не установлено. Вес в килограммах 74,5 (63,7  $\div$  83,7); 76 (67,0  $\div$  84,2); 76 (68,5  $\div$  80,0) соответственно группам. Рост 164 (160  $\div$  168); 163 (160  $\div$  167); 162 (158  $\div$  165) сантиметров, соответственно группам (Таблица 1). Все женщины, обследованные нами, предъявили жалобы на приливы жара, ночную потливость, плохое самочувствие в связи с наступлением менопаузы. Данная симптоматика послужила поводом обращения за медицинской помощью. Показатель среднего итогового балла по шкале Грина составил 15 баллов в 1 и 2 группах и 16 баллов в 3 группе, что соответствовало проявлениям климактерического синдрома средней степени тяжести.

### Основные результаты исследования и их обсуждение

Индекс массы тела (ИМТ) – является распространенным методом, используемым для оценки состояния здоровья человека. Но вычисление ИМТ может лишь приблизительно оценить состояние организма, потому что лишний вес может быть последствием не только накопленной жировой ткани. На увеличение массы тела может также влиять наращивание мышечной массы и задержка жидкости в организме. При анализе антропометрических показателей в сравниваемых группах в исходной точке и через год применения МГТ в различных дозах достоверной разницы массы тела и ИМТ не выявлено. Но объемы тела - окружности талии и бедер – достоверно уменьшились. Поскольку мышечная ткань тяжелее жировой, вероятно, произошли изменения композитного состава тела (Таблица 2). В большинстве случаев, приобретенная в течении жизни, экстрагенитальная патология может влиять на массу и состав тела человека. Заболевания желудочно-кишечного тракта явились наиболее распространенной патологией во всех клинических группах. На втором месте в структуре соматической патологии оказались заболевания сердечно-сосудистой системы, примерно у каждой третей пациентки в анамнезе реги-

стрировалась эндокринная патология и патология опорно-двигательного аппарата. Реже патология мочевыделительной, дыхательной и центральной нервной систем. Достоверных различий между сравниваемыми группами пациенток не обнаружено (Рисунок 1). При проведении денситометрии всего тела у пациенток оценивались общепринятые показатели: жировая масса и мышечная масса. При оценке исходных показателей состава тела у женщин в постменопаузе достоверных различий между сравниваемыми группами не выявили. Жировая ткань составляла в среднем 37% (33-45), мышечная у 52% (46-62), масса висцерального жира 980 г (780-1600). Через год наблюдения в 1 и 2 группах достоверно снизилась общая жировая масса за счет висцерального жира ( $p=0,02$ ) и увеличился мышечная масса ( $p=0,02$ ). В третьей группе наоборот, отмечена тенденция к увеличению жировой ткани, за счет висцерального жира и прогрессирование саркопении. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили,  $p=0,08$ . (Таблица 4).

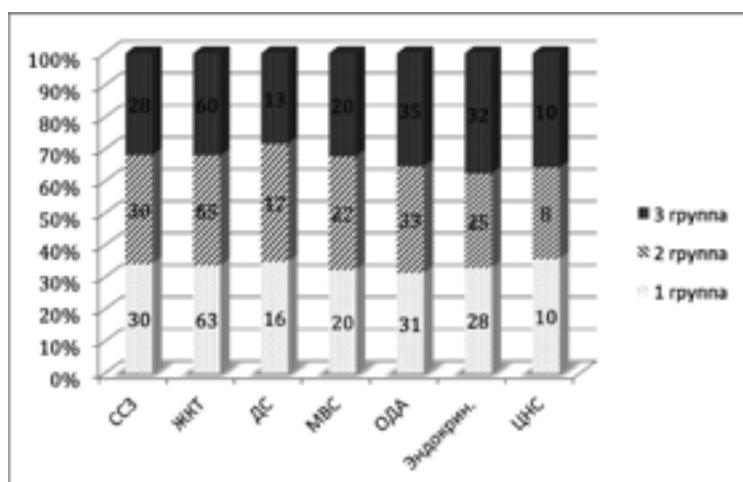
### Дополнительные результаты исследования и их обсуждение

Для оценки степени выраженности климактерического синдрома мы использовали шкалу Грина. Показатель среднего итогового балла по шкале Грина составил 15 баллов в 1 и 2 группах и 16 баллов в 3 группе, что соответствовало проявлениям климактерического синдрома средней степени тяжести. Через год средний итоговый балл достоверно уменьшился в группах на фоне МГТ и составил в 1 группе 3 балла, во второй 2,5 балла. В третьей группе существенной динамики среднего балла по шкале Грина не было. Полученные данные свидетельствуют о том, что под влиянием МГТ динамика изменений менопаузального симптомокомплекса достоверно отличается от аналогичных показателей в группе контроля. Достоверных различий между группами с различными дозировками МГТ не обнаружили. Изменение эндокринного статуса женщин существенно влияет на массу и состав тела. Перед началом гормонотерапии уровни ФСГ, ЛГ были значительно повышенны, а уровни эстрадиола и прогестерона существенно снижены, что соответствовало уровням показателей этих гормонов у женщин в постменопаузе с климактерическим синдромом. Под влиянием терапии 17 $\beta$  эстрадиол/дроспиронон через год отмечалось достоверное снижение гонадотропных гормонов ( $p<0,05$ ), не достигших, однако, значений, характерных для женщин репродуктивного возраста. На фоне терапии 17 $\beta$  эстрадиол/дроспиронон через год у пациенток 1 и 2 групп наблюдалось значимое повышение концентрации эстрадиола и прогестерона ( $p<0,05$ ) в крови, однако, значения не превышали нормативные показатели для женщин в постменопаузе. В контрольной группе достоверных изменений показателей изучаемых гормонов не отметили. Также не выявлено достоверных различий по средним показателям содержания ТТГ, пролактина, общего тестостерона и ГСПГ в сыворотки крови. В настоящее время в научной литературе много сведений о позитивном влиянии МГТ на липидный и углеводный об-

**Таблица 4. Композитный состав жировой и мышечной ткани у пациенток в постменопаузе на фоне МГТ в различных дозах. Достоверность средних показателей (р) представлена в группах при измерении до назначения МГТ и через год использования**

Группы Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	3 группа (n=20)	P, тест Вилкоксона
Жир всего тела, %	37 (33-45) 32 (28-35)	35 (30-46) 30 (28-35)	36 (33-44) 38 (35-45)	P1=0,02 P2=0,04 P3=0,1
Мышцы всего тела, %	52 (46-62) 60 (55-67)	50 (47-64) 55 (48-64)	50 (46-64) 47 (36-54)	P1=0,02 P2=0,04 P3=0,1
Масса висцерального жира (г)	980 (780-1600) 450 (250-600)	1000 (780-1800) 500 (280-730)	980 (680-1860) 1100 (780-1960)	P1=0,02 P2=0,04 P3=0,1

*Примечание: Данные представлены медианой с межквартильным интервалом*



**Рисунок 1. Характер экстрагенитальной патологии у пациенток постменопаузального периода  
(P1-2, P21-3 P2-3> 0,05)**

мен. На фоне гормональной терапии снижается уровень общего холестерина, ЛПНП и замедляется распад ЛПВП. Половые стероиды способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность периферических тканей к нему. При изучении биохимических параметров крови через 12 месяцев наблюдения в 1 группе зарегистрировано достоверное снижение уровня глюкозы крови натощак, общего холестерина и ЛПНП, повышение ЛПВП (Таблицы 3). Изменения показателей укладывались в рамки нормативных значений и достоверных различий между 1 и 2 группой выявлено не было. В третьей группе изменений биохимических параметров не отмечено.

#### Нежелательные явления

На фоне МГТ у 4-х пациенток 1 группы отмечалась мастодиния, у 2-х кровомазание. Эти симптомы носили периодический и кратковременный характер и после со-

ответствующего дообследования, не послужили поводом для отмены МГТ. У пациенток 2 группы – побочных явлений и нежелательных реакций не было.

#### Резюме основного результата исследования

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ) – является частью общей стратегии поддержания здоровья в пери и постменопаузе. МГТ эффективно купирует климактерические проявления и уменьшает проявления поздних метаболических расстройств.

#### Заключение

Таким образом наше исследование демонстрирует, что МГТ независимо от дозы компонентов способствует снижению висцеральной жировой ткани и увеличению мышечной массы тела. МГТ назначенная по показаниям в окно терапевтических возможностей, дает возможность предотвратить развитие менопаузального метаболиче-

ского синдрома. Жировая и мышечная ткань являются точкой приложения половых гормонов, особенно в сочетании с силовыми тренировками и диетой богатой белком. ■

**Коваль М.В.**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, **Обоскалова Т.А.**, д.м.н., про-

фессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, **Аскерова М. Г.**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Коваль М. В. 620028 Екатеринбург, улица Репина, д. 3, телефон: 9122620279, e-mail: marinakoval1203@gmail.com

## Литература:

1. Демографический прогноз: Федеральная служба государственной статистики. Официальная статистика. 2016. Режим доступа : [www.gks.ru](http://www.gks.ru)
2. Общая заболеваемость населения старше трудоспособного возраста по России в 2014 году. Статистические материалы Минздрава РФ. М., 2015. [https://www.ros-minzdrav.ru](http://www.ros-minzdrav.ru).
3. Ткачев О.Н. Современная концепция развития герiatricкой помощи в Российской Федерации. Вестник РОСЗДРАВНАДЗОРА 2016 (4): 31-36
4. Goyal S.I., Baruah M. D, Devi R.I, Jain K.P. Study on relation of metabolic syndrom with menopause. Indian J Clin Biochem. 2013 Jan;28(1):55-60. doi: 10.1007/s12291-012-0243-6.
5. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде. РМЖ. Мать и дитя 2018 (1): 33-38 DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-33-38
6. Юренева С.В. Ведение женщин с менопаузальными расстройствами. Оптимизация рисков МГТ. Умный доктор ; 2017. 72-75 .
7. Григорян О.Р., Андреева Е.Н., Е.А.Трошина, В.Н.Покусаева, Е.Н.Андреева. Ожирение и менопауза. Москва: Медицинское информационное агентство, 2017. 233-268.
8. Bhaskaran K., Dos-Santos-Silva I., Leon D.A., Douglas I.J., Smeeth L. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 6(12):944-953.
9. Kritchevsky S.B., Beavers K.M., Miller M.E. Intentional weight loss and all-cause mortality: A meta-analysis of randomized clinical trials. PLOS ONE. 2015 Mar 20;10(3):e0121993. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121993>.
10. Correa-de-Araujo R., Harris-Love M.O., Milikovic I. The need for standardized assessment of muscle quality in Skeletal Muscle Function Deficit and other aging-related muscle dysfunctions: a symposium report. Front Physiol 2017; (8) 85-87. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00087>
11. Мясоедова С.Е., Рубцова О.А., Мясоедова Е.Е. Композиционный состав тела и минеральная плотность кости у женщин при ревматоидном артите. Клиницист. 2016;10(3):41-45. <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-41-45>
12. Baber R., Panay N., Fenton N. IMS recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric . 2016; ( 19 ) : 109-150.
13. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин в зрелом возрасте : клинические рекомендации (протокол лечения). Москва, 2016.
14. Villiers T.J., Hall J.E., Pinkerton J.V. et al. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Maturitas. 2016: Vol. 91( 2 ) : 153–155.
15. Salpeter S.R., Walsh J.M., Ormiston T.M., Greyber E.N., Buckley N.S., Salpeter E.E. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab. 2006 (5):538-54.
16. Ayesha A., Javed B.S., Alexandra J., Mayhew M.S., Alison K., Shea M.D. et al Association Between Hormone Therapy and Muscle Mass in Postmenopausal Women. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2019;2(8):e1910154. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.10154
17. Sarah M. Greising, Kristen A. Baltgalvis, Dawn A. Hormone Therapy and Skeletal Muscle Strength: A Meta-Analysis J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2009

Макаренко Т.А.<sup>1</sup>, Ключаров И.В.<sup>2,3</sup>, Кузнецова Д.Е.<sup>1</sup>, Ульянова И.О.<sup>1</sup>, Юсупов К.Ф.<sup>4</sup>, Борисова Е.А.<sup>1</sup>

## Современный взгляд на диагностику и лечение полипов эндометрия

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск; <sup>2</sup> Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, г. Казань; <sup>3</sup> Медико-санитарная часть Казанского Федерального университета, г. Казань;

<sup>4</sup> Казанская государственная медицинская академия - филиал ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Казань

Makarenko T.A., Klyucharov I.V., Kuznetsova D.E., Ulyanova I.O., Yusupov K.F., Borisova E.A.

### Modern view on the diagnosis and treatment of endometrial polyps Modern view on the diagnosis and treatment of endometrial polyps

#### Резюме

**Введение.** Полипы эндометрия являются наиболее часто встречающейся внутриматочной патологией и причиной маточных кровотечений как у пациенток репродуктивного, так и пери- и постменопаузального возраста. При этом золотым стандартом неинвазивной диагностики полипов эндометрия является ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза в фазу ранней пролиферации. Единственным методом лечения данной патологии является удаление полипов при помощи гистероскопических методик с обязательной гистологической верификацией диагноза.

**Цель исследования.** Осветить современное состояние проблемы диагностики и лечения полипов эндометрия на основе актуализированных данных зарубежных и отечественных авторов.

**Материалы и методы.** Проанализированы имеющиеся литературные данные о современных методах диагностики и лечения полипов эндометрия с научных платформ Web of science, E-library и PubMed за период 2003-2019 гг. Представленные в статье изображения на рисунке 1 выполнены на цифровой ультразвуковой диагностической системе Toshiba Aplio 300 внутриматочным датчиком 6.0 MHz. Фото на рисунке 2 и 3 выполнены с помощью видео-камеры гистероскопа R.Volf Panoview, 3,8 мм.

**Заключение.** Являясь причиной межменструальных и обильных маточных кровотечений, полипы эндометрия могут быть с высокой диагностической точностью выявлены при УЗИ. При этом необходимо хирургическое удаление данной внутриматочной патологии, что возможно как при использовании гистерорезектоскопии под общей анестезией, так и в амбулаторных условиях. Выбор методики полипэктомии зависит от размеров и особенностей локализации полипа, технического оснащения клиники и навыков врача акушера-гинеколога

**Ключевые слова:** полип эндометрия, офисная гистероскопия, гистерорезектоскопия, полипэктомия

**Для цитирования:** Макаренко Т.А., Ключаров И.В., Кузнецова Д.Е., Ульянова И.О., Юсупов К.Ф., Борисова Е.А. Современный взгляд на диагностику и лечение полипов эндометрия, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 46 - 55, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.11

#### Summary

**Introduction.** Endometrial polyps are the most common intrauterine pathology and cause of uterine bleeding in both reproductive and peri- and postmenopausal patients. At the same time, the gold standard for non-invasive diagnosis of endometrial polyps is ultrasound examination of the pelvic organs in the phase of early proliferation. The only method of treating this pathology is the removal of polyps using hysteroscopic techniques with mandatory histological verification of the diagnosis.

**Purpose of research.** To highlight the current state of the problem of diagnosis and treatment of endometrial polyps based on updated data from foreign and domestic authors.

**Materials and methods.** The available literature data on modern methods of diagnosis and treatment of endometrial polyps from the scientific platforms Web of science, E-library and PubMed for the period 2003-2019 are analyzed. The images presented in

the article in figure 1 are made on a digital ultrasound diagnostic system Toshiba Aplio 300 with an intra-cavity sensor 6.0 MHz. The photos in figure 2 and 3 are made using a video camera of the R. Wolf Panoview hysteroscope, 3.8 mm.

Conclusion. As a cause of intermenstrual and heavy uterine bleeding, endometrial polyps can be detected with high diagnostic accuracy (92,9%) during ultrasound. In this case, it is necessary to surgically remove this intrauterine pathology, which is possible both when using hysteroscopy under General anesthesia, and in an outpatient setting. The choice of polypectomy technique depends on the size and location of the polyp, the technical equipment of the clinic and the skills of an obstetrician-gynecologist

**Key words:** endometrial polyp, office hysteroscopy, hysteroscopy, polypectomy

**For citation:** Makarenko T.A., Klyucharov I.V., Kuznetsova D.E., Ulyanova I.O., Yusupov K.F., Borisova E.A. Modern view on the diagnosis and treatment of endometrial polyps, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 46 - 55, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.11

## Введение

В настоящее время под полипом эндометрия (ПЭ) понимают локализованную моноклональную пролиферацию стромальных элементов эндометрия, включающую неопухолевый железистый компонент, с формированием образования, которое возвышается над поверхностью слизистой оболочки матки и имеет сосудистую ножку [1]. В тоже время ПЭ - это структурные и эпителиальные аномалии эндометрия, которые являются наиболее распространенной формой внутриматочной патологии [2]. Подобные новообразования эндометрия могут быть случайно обнаружены у 10–15% женщин с бессимптомным течением и у 20–30% женщин с аномальным маточным кровотечением (АМК) [3, 4]. Учитывая распространность полипов у пациентов с АМК, последние рассматриваются по классификации FIGO - PALM-COEIN (аббревиатура Р - polyp) [5, 6]. Кровотечения, вызываемые ПЭ, могут характеризоваться как маточные кровотечения по типу обильных менструаций, так и как маточные кровотечения по типу межменструальных или постменопаузальных кровянистых выделений [1, 7]. Доля случаев, при которых ПЭ сопровождаются АМК, по данным различных исследователей, колеблется от 38% до 81,5% в зависимости от методов диагностики и возраста пациенток [8]. Так, у женщин постменопаузального возраста ПЭ встречаются с частотой 39,2–69,3% [9], а у пациенток с кровотечением в постменопаузе - от 16 до 54% [10].

По данным Н.В. Волчок (2014) к факторам риска развития ПЭ относят: ожирение (повышает риски в 2 раза), что объясняется гиперэстрогенией; заболевания щитовидной железы, что связано с изменением уровня тиреоидных гормонов, нарушающих действие эстрогенов на клетки эндометрия и приводящих к их избыточному росту; патология желудочно-кишечного тракта из-за нарушенного метаболизма эстрогенов в печени и в кишечнике, а также сопутствующие гиперпластические заболевания тела матки (миома, гиперплазия эндометрия, эндометриоз) [11].

Предполагается, что ПЭ негативно влияют на имплантацию, поэтому рекомендуется их удаление до начала лечения бесплодия, особенно до начала проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Некоторые патогенетические механизмы, с помощью которых полипы влияют на fertильность, включают в себя: ингибирование имплантации, воспалительные изменения

эндометрия, снижение двигательной активности сперматозоидов, изменение рецептивности эндометрия [12]. У бесплодной группы женщин распространенность полипов, как полагают, составляет от 11 до 45%, что значительно выше, чем у пациенток, имеющих в анамнезе хотя бы одну беременность [6, 13]. По данным А. Chami (2017), полипэктомия не повышает успешность ЭКО [12].

Патогенез. До настоящего времени этиология и патогенез формирования ПЭ до конца не выявлены. Большинство работ, посвященных изучению патогенеза ПЭ, указывают на нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси с формированием относительной или абсолютной гиперэстрогении, сочетающейся с недостаточностью прогестерона [14]. Однако в последнее время взгляды на патогенез ПЭ несколько изменились. Работы последних лет доказывают, что в формировании ПЭ имеют место: гормон-независимая пролиферация [15], воспаление [16], сниженный апоптоз [17], патологический неоангиогенез [18], а также нарушения иммунного статуса в эндометрии [19]. Регуляция данных процессов осуществляется за счет взаимодействия широкого спектра цитокинов: факторов некроза опухолей, хемокинов, факторов роста, интерферонов и др. [20].

Некоторыми исследователями показана генетическая предрасположенность к возникновению ПЭ [19, 20]. Имеются данные о наличии генетического базиса в виде хромосомной патологии стромы полипов, в частности, транслокации областей 6p21-22,12q13-15, 7q22 [21]. По данным исследования Т. Takeda (2019) с использованием методики секвенирования генов, было выявлено, что в 45,7% случаев полипы эндометрия содержат мутации RAS (15 KRAS, один NRAS); у 28% пациентов была одна мутация RAS, а у 17% - множественные мутации RAS, при этом следует обратить внимание на то, что мутации RAS играют важную роль в опухолевом генезе и формировании множественных ПЭ [21].

Также интересно отметить тот факт, что у больных с ПЭ значительно выше соотношение в сыворотке крови Cu/Zn, что является биомаркером окислительного стресса и позволяет предположить роль данного процесса в этиопатогенезе ПЭ [22].

Роль окислительного стресса в формировании ПЭ доказана исследованиями M. Cinar (2016): в группе женщин с диагностированными и гистологически подтвержденными ПЭ уровни сывороточной каталазы, ксан-

тиноксидазы и малонового диальдегида (биомаркеры окислительного стресса) были значимо выше, чем у пациенток без данной внутриматочной патологии [23].

Некоторыми исследователями обсуждаются вопросы автономного роста ПЭ за счет гиперпродукции факторов роста с одновременной экспрессией и относительным снижением уровня апоптоза. Высказывается предположение, что дисбаланс между факторами пролиферативного ответа и апоптоза в сторону первого на ограниченном участке является одним из патогенетических факторов, лежащих в основе развития ПЭ в репродуктивном возрасте [24].

Формирование сосудистой ножки ПЭ рассматривают как результат патологического ангиогенеза. К числу наиболее важных индукторов ангиогенеза относят сосудистый эндотелиальный фактор роста (СЭФР), экспрессия которого на локальном уровне (в эндометрии) при ПЭ повышена [25, 26]. По мнению О.В. Лысенко (2014) определение СЭФР в аспирате из полости матки может служить достоверным прогностическим признаком рецидивирования ПЭ эндометрия [10].

Кроме этого, N.P. Nijkang (2019) было обнаружено, что у пациенток с ПЭ концентрация трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF beta-1), который является маркером фиброза, в эндометрии была значимо выше [27].

У женщин в постменопаузе механизмы патогенеза ПЭ изучены в меньшей степени, а гипотеза эстрогенной стимуляции может рассматриваться как парадоксальная [30]. По данным ряда авторов, фоном для развития ПЭ у большинства (86,5–90%) пациенток в постменопаузе служит физиологическая возрастная атрофия эндометрия [31].

В последние годы особая роль в возникновении ПЭ отводится инфекционным и иммунным факторам. Так, имеются исследования, показывающие, что формирование сосудистой ножки ПЭ является результатом васкулопатии, связанной с хроническим эндометритом [32, 33]. По мнению других авторов, развитие ПЭ в 75% случаев происходит при ненарушенных гормональных соотношениях в организме больной и у 95,3% больных эндометрий инфицирован [34]. В этой связи хронический эндометрит может считаться одним из этио-патогенетических факторов развития ПЭ [35, 36].

Несмотря на все различия в отношении патогенеза ПЭ, доказано, что они возникают из патологически измененного базального слоя эндометрия. Утолщенные очаги этого слоя вытягиваются, удлиняются и принимают форму полипов, вначале расположенных на широком основании, а впоследствии, благодаря сократительной деятельности матки, – на тонком (на «ножке»). Формирование полипов обусловлено, по-видимому, патологическим состоянием сосудов базального слоя и местным изменением рецепторного аппарата слизистой матки [37].

Морфологические и гистологические особенности. Является принципиальным тот факт, что ПЭ представляют собой очаговую гиперплазию эндометрия, возникающую из гиперплазированного базального слоя эндометрия [38].

В соответствии с положениями классификации ВОЗ (2014) [39] выделяют 5 основных морфологических типов ПЭ: гиперпластические, атрофические, функциональные, смешанные и аденомиоматозные.

При этом, по гистологическому строению ПЭ могут быть: железистыми, происходящими из базального слоя, а также представленными стромой и железами; железисто-фиброзными, состоящими из соединительнотканной стромы и ограниченного количества желез; фиброзными – соединительнотканные образования, нередко коллагенизированы, желез в них мало или они вообще отсутствуют [40]. По данным С.Э. Саркисова (2011) железисто-фиброзные полипы на фоне пролиферации эндометрия встречаются в 22,7%, тогда как на фоне атрофических изменений слизистой полости матки – в 54,1% случаев, а частота аденоматозных полипов составляет 0,9% [41].

Как правило, ПЭ морфологически характеризуются как доброкачественные, озлокачествление полипов обнаруживается лишь в 0,5–3% [1].

В отдельную категорию следует отнести плацентарные полипы эндометрия, представляющие собой полипозные образования, формирующиеся в полости матки из остатков ткани плаценты через 2–3 месяца после осложненных родов, искусственного прерывания беременности или выкидыша с частотой встречаемости в 0,2–0,8%, а по данным ряда авторов до 11% случаев [42, 43].

Характерной морфологической особенностью ПЭ является наличие «ножки», состоящей из фиброзной и гладкомышечной ткани, и кровеносных сосудов с утолщенными склерозированными стенками. При этом полипы могут расти на тонкой «ножке» из любого места полости матки или располагаться на широком основании. Наиболее часто полипы визуализируются в области дна и устьев маточных труб, а их размеры колеблются от микроскопических фрагментов до крупных экзофитных образований. В ряде случаев они могут заполнять всю полость и даже выступать за внутренний зев в канал шейки матки и влагалище, при этом величина полипов колеблется от 3 до 10 мм [1, 3, 4], а иногда они могут достигать и больших размеров. Следует отметить, что чаще всего полипы бывают единичными, а в 20–26% – множественными [9].

Отдельного внимания заслуживают рецидивирующие полипы, при этом понятие «рецидив» считается неприемлемым, если полипэктомия проводилась без гистероскопического контроля [42, 43].

Диагностика. Диагностика ПЭ не относится к числу сложных медицинских задач при соблюдении системы правил выполнения в определённой последовательности диагностических мероприятий: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, объективное и гинекологическое исследования, УЗИ органов малого таза, гистероскопия, полипэктомия, гистологическое исследование полученного материала, постановка диагноза эндометриального полипа с учётом современных международных классификаций. При этом морфологическое заключение о структурных и иммуногистохимических особенностях ПЭ должно быть основой для разработки плана ведения

пациенток [44].

При скрининговом исследовании, а также при бессимптомном течении заболевания ПЭ часто диагностируются с помощью ультразвука (рис. 1) (Примечание редактора: этот рисунок смотри на цветной вкладке) [2]. Чувствительность ультразвуковой диагностики при полипах слизистой тела матки приближается к 100% [37]. По данным N. P. Nijkang (2019), чувствительность УЗИ в диагностике полипов эндометрия составляет 19-96%, специфичность 53-100%, положительное прогностическое значение (PPV) 75-100% и отрицательное прогностическое значение (NPV) 87-97% [27].

Характерная сонографическая картина, наводящая на мысль о ПЭ, представляет собой яркую гиперэхогенную область, визуализируемую в эндометрии, или присутствие образования круглой или овальной формы с четкими контурами и высокой эхоплотностью, расположенного внутри расширенной полости матки, а также наличие четкой границы между выявленными образованиями и стенками полости матки [45]. Использование энергетической допплерографии может выявить участок кровотока по направлению к полипу из одного сосуда (чувствительность - 81,2%, положительная прогностическая ценность (ППЦ) - 92,9%), в отличие от миомы матки, для которой часто характерно расширение огибающих ее сосудов [46]. А по результатам исследования J. Metello (2017), допплер повышает чувствительность УЗИ примерно до 97%, в то время как специфичность и NPV могут быть увеличены до 95% и 94% соответственно [47].

Помимо простого УЗИ сонографическая инфузия солевого раствора (гистеросонография) является еще одной важной методикой с чувствительностью 93% и специфичностью 81% в диагностике ПЭ [9, 10]. УЗИ и гистеросонографию лучше всего выполнять во время пролиферативной фазы менструального цикла вскоре после прекращения менструации. Гистеросонография, выполненная опытным специалистом ультразвуковой диагностики, может описать конкретные детали, такие как место прикрепления полипа и его размер [1]. Если существует неопределенность в отношении присутствия полипа при проведении трансвагинального УЗИ, гистеросонографию можно использовать как следующий шаг для более деталь-

ной визуализации, с ППЦ 88,5%, в сравнении с 65,2% при обычной ультразвуковой диагностике [2].

Несомненно «золотым стандартом» в диагностике внутриматочной патологии любого возрастного периода женщины, в том числе и ПЭ, на сегодняшний день является гистероскопия [1, 48]. Во время гистероскопии обнаружение ПЭ основано на идентификации их признака органоидности – наличия «ножки» (тонкого основания). При гистероскопии оценивают размеры полипов, их локализацию, толщину ножки или наличие широкого основания, что позволяет выбрать более эффективный метод удаления (Рис. 2). В большинстве случаев опытный хирург во время проведения гистероскопии может предположить и морфологическую структуру ПЭ. По мнению А.И. Давыдова и соавт. (2016), при соблюдении принципов и техники видеогистероскопии ее прогностическая ценность при ПЭ (без учета морфотипа патологического образования) достигает 100% [37].

Несмотря на высокую информативность гистероскопии, позволяющую с большой степенью достоверности предполагать морфологический характер полипа, решающая роль в определении дальнейшей тактики ведения больных принадлежит гистологическому исследованию [49].

Лечение полипов эндометрия.

Согласно современным рекомендациям по ведению ПЭ, показано их полное удаление с биопсией эндометрия [50]. «Золотым стандартом» лечения ПЭ является полипэктомия при гистероскопии [51].

Лечение полипов требуется в связи с тем, что [52, 53]:

- 1) ПЭ часто являются причиной АМК;
- 2) только при помощи визуализационных методик невозможно провести дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных полипов, и требуется гистологическая верификация диагноза;
- 3) имеются данные о негативном влиянии ПЭ на fertильность.

Для полипэктомии могут использоваться как механические эндоскопические инструменты, так и электрохирургические технологии, а также лазерный проводник. По мнению некоторых авторов, полноценное удаление железисто-фиброзных или фиброзных ПЭ (с базальным слоем

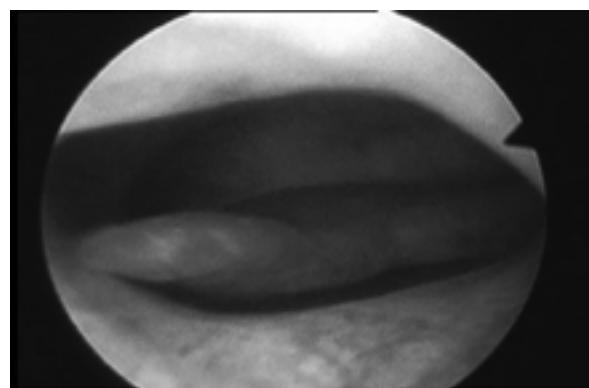


Рисунок 2. Визуализация полипа эндометрия во время проведения офисной гистероскопии

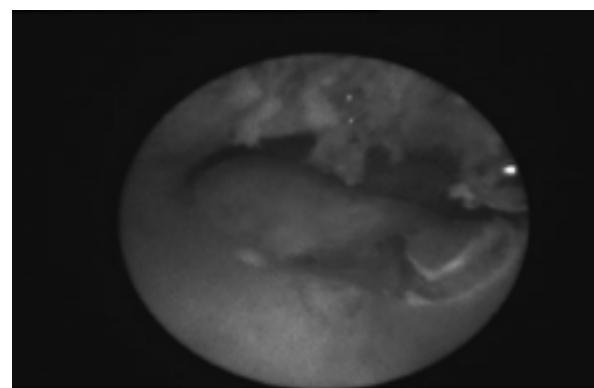


Рисунок 3. Офисная гистероскопия. Иссечение полипа эндометрия под его основание при помощи электрода

эндометрия в месте локализации полипа) возможно только при использовании гистерорезектоскопии [37, 54].

Однако, по данным многих исследователей офисная гистероскопия (ОГ), для проведения которой используются гистероскопы с диаметром наружного тубуса менее 5 мм, позволяет выполнять эти процедуры с минимальной травматичностью для пациентов, не требует анестезии и госпитализации [5]. ОГ может использоваться как для диагностики, так и для лечения, она позволяет визуально оценить ход операции; следовательно, служит золотым стандартом для лечения ПЭ [1]. При этом во всех случаях необходимо выполнять коагуляцию и/или вапоризацию основания полипа для предотвращения рецидива его развития (Рис. 3).

ОГ, в отличие от гистерорезектоскопии, является предпочтительным методом для лечения ПЭ по ряду причин [5]. Преимущества для пациентов включают в себя: снижение стоимости операции и времени нетрудоспособности, большее удобство и большую гибкость в планировании хирургического вмешательства [55]. При сравнении офисной полипэктомии с гистерорезектоскопией, с учетом размеров и локализации полипа, а, следовательно, при наличии условий выполнения, результативность данных операций сопоставима и составляет 95,7% и 98,1% соответственно [8]. При этом болевой синдром, сопровождающий полипэктомию в амбулаторных и стационарных условиях, равен 3,0-5,0 баллов по визуальной аналоговой шкале [56, 57]. Изучение профиля безопасности ОГ в сравнении с гистероскопией с анестезией и гистерорезектоскопией подтвердило минимальный уровень и нефатальный характер осложнений при выполнении гистероскопии в амбулаторных условиях [57]. Также принципиальным фактом является экономическая целесообразность проведения амбулаторной полипэктомии: так, в США стоимость гистерорезектоскопии в стационаре на 30% превышает стоимость удаления полипа в амбулаторных условиях [58, 59].

Для успешного выполнения полипэктомии необходима предоперационная индивидуальная оценка переносимости боли и определение уровня тревожности у каждой пациентки. Это помогает определить метод и условия выполнения полипэктомии: либо в амбулаторных условиях без анестезии, либо в стационаре с использованием обезболивания [60]. При этом, определяющими факторами успешного проведения офисной гистероскопии и полипэктомии являются количество, размер и расположение полипа в полости матки; антропометрические данные пациента, такие как индекс массы тела (ИМТ) и другие сопутствующие заболевания; наличие соответствующей гистероскопической системы, опыт врача и уровень владения процедурой.

При хирургическом лечении плацентарных полипов эндометрия следует помнить о патогенетическом механизме их формирования и выполнять под гистероскопическим контролем механическое удаление полипа под его основание при помощи петли гистерорезектоскопа без активирования тока электрода, и лишь при наличии плотных фиброзированных изменений выполнять элек-

трическую гистерорезекцию.

Особое значение имеет методика ОГ в лечении ПЭ у пациенток пожилого и старческого возраста. Это связано с наличием у них соматической патологии, а также возрастных атрофических изменений тканей, зачастую атрезии и стеноза цервикального канала шейки матки, что создает сложности при проведении стандартной гистероскопии в условиях стационара с использованием анестезиологического пособия. Больным пожилого и старческого возраста не следует выполнять «слепое» выскабливание слизистой матки [61].

При наличии малигнизированных полипов в случае распространенности процесса рекомендовано проведение гистеректомии. Иногда данная тактика применяется при наличии множественных рецидивирующих полипов эндометрия, но только у женщин в постменопаузе и только после обсуждения тактики с пациенткой [62]. Также имеются интересные данные А.С. Согикян (2016) о возможностях использования термоабляции эндометрия баллонной системой «Therma Choice» в лечении рецидивирующих ПЭ у женщин с выраженным ожирением или прочей экстрагенитальной патологией при наличии предоперационного гистологического заключения о морфологической структуре эндометрия [53]. Однако при выполнении полипэктомии с помощью представленной методики отсутствует возможность визуального контроля успешности выполнения оперативного вмешательства в связи с особенностями проведения баллонной термоабляции.

Традиционно, для иссечения полипа и последующего извлечения ткани из полости матки используются механические инструменты, такие как ножницы или различные щипцы, а для резекции - монополярные или биполярные электроды, вводимые через операционный канал гистероскопа. Современные шейверные системы (TRUCLEAR, MyoSure и Bigatti) позволяют проводить механическую резку ткани и ее извлечение, обеспечивая полное удаление полипа и легкий сбор материала для дальнейшей морфологической оценки и диагностики. При этом выскабливание полости матки с целью удаления полипа эндометрия не рекомендуется из-за значительной и неизбирательной травматизации эндометрия и крайне низкой точности иссечения основания полипа [1].

По данным некоторых исследователей, а также в соответствии с практическими рекомендациями Американской ассоциации гинекологов-эндоскопистов (AAGL, 2012), при атрофических полипах эндометрия менее 10 мм в диаметре при отсутствии клинических проявлений у женщин в постменопаузе возможно наблюдение без проведения инвазивного вмешательства [63]. Существует ретроспективное исследование, которое показало, что у женщин в пременопаузе 6,3% полипов могут спонтанно исчезать через 6 месяцев, однако у 15% пациентов в этот период времени может развиться АМК [64]. В связи с этим большинство отечественных и зарубежных клиницистов придерживаются мнения о том, что все обнаруженные во время ОГ полипы рекомендуется удалить, однако некоторые пациенты отказываются от удаления полипов в случае отсутствия у них клинических про-

явлений. В этих ситуациях помочь в принятии решения могут данные о возможных последствиях в отсроченном периоде. Поэтому следует настоятельно рекомендовать гистероскопическую полипэктомию, особенно у пациентов с высоким риском злокачественной трансформации и факторами риска.

Относительно дальнейшей тактики ведения больных с ПЭ после выполнения им полипэктомии мнения разных авторов разноречивы. Однако большинство клиницистов считают, что больные репродуктивного и постменопаузального возраста, имеющие только доброкачественные ПЭ после их удаления под контролем гистероскопии подлежат лишь диспансерному наблюдению, во время которого проводятся гинекологическое обследование и эхографический контроль. При наличии у больных наряду с полипами других гинекологических заболеваний проводят лечение последних [65]. Другие исследователи считают, что после удаления полипов целесообразно назначать гормональную терапию для предупреждения рецидивов заболевания [66]. Однако, учитывая гистологические особенности ПЭ (большинство полипов эндометрия состоит из незрелого эндометрия, не отвечающего на гормонотерапию) [67], вопрос о необходимости и целесообразности гормональной терапии после полипэктомии до сих пор остается спорным.

Риск злокачественной трансформации ПЭ. Несмотря на то, что ПЭ имеют низкий риск малигнизации, решающее значение в дифференциальной диагностике имеет оценка гистологического заключения удаленного полипа [68]. Так, у женщин в постменопаузе с маточным кровотечением риск обнаружения предраковой патологии в полипе может достигать 6% [69]. По данным некоторых авторов в постменопаузе риск малигнизации полипов увеличивается до 10-34% [35, 70, 71]. Факторы риска малигнизации полипа: постменопаузальный статус (относительный риск, ОР 8.274) [8], ожирение (при ИМТ $>32$ ), АМК, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии [2, 8] и толщина эндометрия более 10 мм у пациенток в постменопаузальном периоде [11]. Еще одним значимым фактором риска является прием препарата «Тамоксифен» (селективный модулятор эстрогеновых рецепторов), который повышает риск развития не только полипов, но и гиперплазии и рака эндометрия [21].

## Заключение

ПЭ, обнаруженные при УЗИ во время обследования по поводу АМК или являющиеся причиной бесплодия пациента, легко диагностируются и оперируются с помощью гистероскопических процедур в амбулаторных условиях. Учитывая тот факт, что риск обнаружения злокачественных изменений в ПЭ может составлять от 0,5% до 3% у всех женщин с данной внутриматочной патологией [1] или

до 6% у женщин в постменопаузе с кровотечением, настоятельно рекомендуется удаление полипов при помощи гистероскопических методик с последующим морфологическим исследованием удаленного препарата [22]. Эффективность использования ОГ для полипэктомии определяется как опытом врача и наличием соответствующего оборудования, так и правильным подбором пациенток для проведения данной операции без анестезии. ■

**Макаренко Татьяна Александровна** – доктор медицинских наук, доцент и заведующий кафедрой оперативной гинекологии института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **Ключаров Игорь Валерьевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры Клинических основ фундаментальной медицины, врач акушер-гинеколог, ФГАОУ ВО ИФМиБКФУ, **Кузнецова Дарья Евгеньевна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной гинекологии института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **Ульянова Инга Олеговна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной гинекологии института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **Юсупов Камиль Фаузеевич** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики Казанская государственная медицинская академия - филиал федерального ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **Борисова Елена Анатольевна** - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оперативной гинекологии института последипломного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответственный за переписку: Макаренко Т.А. г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. тел. +7(391)2644788. Электронная почта: makarenko7777@yandex.ru.

## Литература:

1. Коган Е.А., Саттаров Ш.Н., Саркисов С.Э. Структурно-молекулярные перестройки в полипах и

окружающим эндометрии в постменопаузе: процессы пролиферации, неоангиогенезе, старения

- и апоптоза. Акушерство и гинекология. 2014; 1:46-53. (Kogan E. A., Sattarov sh. N., Sarkisov S. E. Structural and molecular rearrangements in polyps and the surrounding endometrium in postmenopause: processes of proliferation, neoangiogenesis, aging and apoptosis. *Obstetrics and gynecology*. 2014; 1:46-53 (in Russ.)).
2. Асатурова А.В., Чернуха Г.Е., Иванов И.А. Клинико-морфометрические особенности полипов эндометрия и механизмы возникновения аномальных маточных кровотечений. Акушерство и гинекология, 2009; 7: 64-70 (Asaturova A.V., Chernukha G.E., Ivanov I. A. Clinical and morphometric features of endometrial polyps and mechanisms of abnormal uterine bleeding. *Obstetrics and gynecology*, 2009; 7: 64-70 (in Russ.)).
  3. Clark T.J., Stevenson H. Endometrial polyps and abnormal uterine bleeding (AUB-P): what is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 40:89-104.
  4. Fadl S.A., Sabry A.S., Hippe D.S. Diagnosing polyps on transvaginal sonography: is sonohysterography always necessary? *Ultrasound Q*. 2018; 34(4):272-277.
  5. Munro M.G., Critchley H.O., Broder M.S. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 113:3-13.
  6. Kumar V. Robbins Basic Pathology (9th ed.). Philadelphia, Pennsylvania: Saunders/Elsevier; 2012; 690-693.
  7. Fritz M.A., Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams&Wilkins; 2011; 602-612.
  8. Salim S., Won H., Nesbitt-Hawes E. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):569-581.
  9. Хитрых О.В. Отдаленные результаты и оптимизация тактики лечения полипов эндометрия в постменопаузе: автореф.дис. канд. мед.наук. М., 2009 (Hitryh O. V. long-term results and optimization of tactics of treatment of endometrial polyps in postmenopausal women: author. Diss. Cand. med. Sciences. M., 2009 (in Russ.)).
  10. Лысенко О.В. Фактор роста эндотелия сосудов при гиперпластических процессах, полипах, раке эндометрия в различные возрастные периоды. Проблемы репродукции. 2014; 4:15-20. (Lysenko O. V. Vascular endothelial growth Factor in hyperplastic processes, polyps, endometrial cancer in various age periods. *Problems of reproduction*. 2014; 4:15-20 (in Russ.)).
  11. Волчок Н.В. Современные аспекты развития полипов эндометрия в репродуктивном периоде. Медицинский журнал. 2014; 1(47):56-58 (Volchok N. V. Modern aspects of endometrial polyps development in the reproductive period. *Medical journal*. 2014; 1(47):56-58 (in Russ.)).
  12. Chami A., Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J Obstet Gynaecol India*. 2017; 67(1):9-14.
  13. Yang J.H., Yang P.K., Chen M.J. Management of endometrial polyps incidentally diagnosed during IVF: a case-control study. *Reprod Biomed Online*. 2017; 34(3):285-290.
  14. Antunes A., Vassallo J., Pinheiro A. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps: A comparison between benign and malignant polyps in postmenopausal patients. *Oncology Letters*. 2014; 7:1944-1950.
  15. Check J.H., Bostick-Smith C.A., Choe J.K. Matched controlled study to evaluate the effect of endometrial polyps on pregnancy and implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011; 38(3): 206-208.
  16. Chaudhry S., Reinhold C., Guermazi A. Benign and malignant diseases of the endometrium. *Top MagnReson Imaging* 2003; 14(4): 339-357.
  17. Ribatti D., Crivellato E. Chapter 4: the controversial role of mast cells in tumor growth. In: Kwang WJ (ed.) International review of cell and molecular biology. 2009; 275: 89-131.
  18. Xuebing P., TinChiu L., Enlan X. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011; 159(1): 198-203.
  19. Lopes R.G., Baracat E.C., Neto L.C. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14(3): 300-303.
  20. Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013; 34(1): 5-22.
  21. Takeda T., Banno K., Kobayashi Y. Mutations of RAS genes in endometrial polyps.;c соавторами. *Oncology reports*. 2019; 42(6):2303-2308.
  22. Yilmaz B. K., Evliyaoglu O. Y. Serum concentrations of heavy metals in women with endometrial polyps. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019; 3:1-5. doi: 10.1080/01443615.2019.1634022.
  23. Cinar M., Eryilmaz O. G. The role of oxidative stress markers in development of endometrial polyp. *Journal of experimental therapeutics and oncology*. 2016; 11 (4):269-273.
  24. Taylor L.J., Jackson T.L., Reid J.G. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 2003; 110: 794-798.
  25. Cheng W., Wang Y.J., Zhang X. The effect on angiogenesis of endometrium after transcervical resection of polyp. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010; 41(5): 854-7.
  26. Indraccolo U., Di Iorio R., Matteo M. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. *Eur. J. Gynaecol. Oncol*. 2013; 34(1): 5-22.

27. Nijkang N. P., Anderson L., Markham R. *Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment*. Sage open medicine. 2019; 7:1-12.
28. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. Медицина и фармация. 2018; 4 (2): 26-39 (*Demakova N. A. Molecular and genetic characteristics of patients with endometrial hyperplasia and polyps. Scientific result. Medicine and pharmacy*. 2018; 4 (2): 26-39 (in Russ.)).
29. Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах. Фундаментальные исследования 2014; 10: 420-427 (*Mahina E. V., Pichugina A. K., Koldysheva E. V. Diagnostic and prognostic significance of evaluating the proliferative activity of endometrial cell populations in hyperplastic and neoplastic processes*. Fundamental research 2014; 10: 420-427 (in Russ.)).
30. Erdemoglu E., Guney M., Karahan N. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas*. 2008; 59(3):268-274.
31. Сатаров Ш.Н., Коган Е.А., Саркисов С.Э. Молекулярные механизмы патогенеза полипов эндометрия в постменопаузе. Акушерство и гинекология. 2013; 6:17-22 (*Satarov sh. N., Kogan E. A., Sarkisov S. E. Molecular mechanisms of pathogenesis of endometrial polyps in postmenopause*. *Obstetrics and gynecology*. 2013; 6:17-22 (in Russ.)).
32. Серебренникова К.Г., Самойлов М.В. Гиперпластические процессы эндометрия. Гинекология. – М.: Гэотар-Медиа, 2008; 264-281 (*Serebrennikova K. G., Samoylov M. V. Hyperplastic processes of the endometrium*. Gynaecology, Moscow: Geotar-Media, 2008; 264-281 (in Russ.)).
33. Carvalho F.M., Aguiar F.N., Tomioka R. Functional endometrial polyps in infertile a symptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 170(1):152-6.
34. Бурлев Р.А. Аутопаракринные нарушения регуляцииangiогенеза при пролиферативных формах заболеваний женской репродуктивной системы. Акушерство и гинекология. 2008; 3:34-40 (*Burlev R. A. Autoparking dysregulation of angiogenesis in proliferative forms of disease of the female reproductive system*. *Obstetrics and gynecology*. 2008; 3:34-40 (in Russ.)).
35. Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. Акушерство и гинекология. 2018; 8:129-34 (*Chernukha G. E., Asaturova A.V., Ivanov I. A. Structure of endometrial pathology in various age periods*. *Obstetrics and gynecology*. 2018; 8:129-34 (in Russ.)).
36. Салихова Т.Р., Омаров Н. С-М. Эндометриальные полипы в постменопаузе: современные этиопатогенетические и патоморфологические особенности. Вестник ДГМА, 2017; 4 (25):70-75 (*Salikhova T. R., Omarov N. S.-M. Endometrial polyps in postmenopausal women: a modern pathological and etiopathogenetic characteristics*. Herald of the DSEA, 2017; 4 (25):70-75 (in Russ.)).
37. Давыдов А.И., Новрузова Н.Х., Пашков В.М. Принципы лечения пациенток с полипами эндометрия и сопутствующим кандидозным вульвовагинитом. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2016; 15(6):61-68 (*Davydov A. I., Novruzova N. H., Pashkov V. M. Principles of treatment of patients with endometrial polyps and concomitant candidiasis vulvovaginitis. Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology*. 2016; 15(6):61-68 (in Russ.)).
38. Пушкирев В.А., Мустафина Г.Т., Хуснутдинов Ш.М. Полипы эндометрия (диагностика, клиника, лечение). Креативная хирургия и онкология. 2010; 1:43-48 (*Pushkarev V. A., Mustafina G. T., Khusnutdinov SH. M. Endometrial Polyps (diagnostics, clinic, treatment)*. Creative surgery and Oncology. 2010; 1:43-48 (in Russ.)).
39. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. 4th ed. IARC. World health organization classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2014.
40. Anastadiadis P.G., Koutlaki N.G., Skaphida P.G. Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2000; 21(2):180-183.
41. Саркисов С.Э., Уланкина О.Г., Хужокова И.Н. Гистерорезектоскопические технологии в лечении гиперпластических процессов эндометрия. Эффективная фармакотерапия. 2011; 2:34-37 (*Sarkisov S.E., Lankina O. G., Chulkova I. N. Hysteroscopic technology in the treatment of hyperplastic processes of the endometrium. Effective pharmacotherapy*. 2011; 2:34-37 (in Russ.)).
42. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. Гинекология: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 1008 с. (*Savelyeva G.M., Sukhikh G. T., Serov V. N. Obstetrics: national guide*. 2nded., Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 1008 p. (in Russ.)).
43. Ампилова Е.А., Ключаров И.В., Морозов В.В. Значение гистероскопии для диагностики патологии полости матки в послеродовом периоде. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(3):491-495 (*Ampilova E. A., Klyucharov I. V., Morozov V. V. the Significance of hysteroscopy for the diagnosis of uterine cavity pathology in the postpartum period*. Kazan medical journal. 2018; 99(3):491-495 (in Russ.)).
44. Воропаева Е.Е., Рогозина А.А., Казачкова Э.А., Казачков Е.Л. Обоснование дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с эндометриаль-

- ными полипами различных морфологических типов. Уральский медицинский журнал. *Patomorphology*. 2019; 10 (178):67-70 (Voropaeva E. E., Rogozina A. A., Kazachkova E. A., Kazachkov E. L. Justification of a differentiated approach to the management of patients with endometrial polyps of various morphological types. *Uralmedicaljournal. Pathomorphology*. 2019; 10 (178):67-70 (in Russ.)).
45. Lueri M., Vitagliano A., Di Spiezio S. A. Effectiveness of hysteroscopic techniques for endometrial polyp removal: the Italian Multicenter Trial. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 26(6):1169-1176. doi: 10.1016/j.jmig.2018.12.002.
46. Cil A.P., Tulunay G., Kose M.F. Power Doppler properties of endometrial polyps and submucosal fibroids: a preliminary observational study in women with known intracavitary lesions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 35:233-237.
47. Metello J., Jimenez J. Hysteroscopy and infertility. In: Shawki O, Deshmukh S and Pacheco LA (eds) *Mastering the techniques in hysteroscopy*. New Delhi, India: Jaypee Brothers. 2017, p. 454.
48. Bittencourt C.A., Dos Santos Simões R., Bernardo W.M. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 50(1):32-39.
49. Valentin L. Imaging techniques in the management of abnormal vaginal bleeding in non-pregnant women before and after menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(5):637-654.
50. Gallos I.D., Alazzam M., Clark T. RCOG Greentop Guideline: Management of Endometrial Hyperplasia. 2016, N67. Available at: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/greentopguidelines/gtg\\_67\\_endometrial\\_hyperplasia.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/greentopguidelines/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf).
51. Pereira N., Petrini A.C., Lekovich J.P. Surgical management of endometrial polyps in infertile women: a comprehensive review. *Surg Res Pract.* 2015:914390. doi: 10.1155/2015/914390.
52. Ghoubara A., Sundar S., Ewies A.A. Predictors of malignancy in endometrial polyps: study of 421 women with postmenopausal bleeding. *Climacteric.* 2018;21(1):82-87.
53. Согикян А.С., Идрисов Ш.Т., Самсонова И.П. Эффективность применения термоабляции эндометрия системой "Термачойс" при лечении метrorрагий и гиперпластических процессов эндометрия (рецидивирующих полипов эндометрия) в пере- и менопаузе. В книге: Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению тезисы I Национального конгресса. 2016: 149-150 (Sogikyan A. S., Idrisov sh. T., Samsonova I. P. Effectiveness of endometrial thermoablation by the «Thermachoice» system in the treatment of metrorrhagia and endometrial hyperplastic processes (recurrent endometrial polyps) in pre - and menopause. In the book: *Oncology of the reproductive organs: from prevention and early detection to effective treatment theses of the I National Congress*. 2016: 149-150 (in Russ.)).
54. Nappi L., Sorrentino F., Angioni S. Feasibility of hysteroscopic endometrial polypectomy using a new dual wavelengths laser system (DWLS): preliminary results of a pilot study. *Arch Gynecol Obstet.* 2017; 295(1):3-7. doi: 10.1007/s00404-016-4232-5.
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. Technology assessment N. 7: hysteroscopy. *Obstet Gynecol.* 2011; 117(6):1486-1491.
56. New E.P., Sarkar P., Sappenfield E. Comparison of patients reported pain following office hysteroscopy with and without endometrial biopsy: a prospective study. *Minerva Gynecol.* 2018; 70(6):710-715.
57. Ключаров И.В., Морозов В.В., Гайнекеева З.А. Безопасность и переносимость хирургической гистероскопии «по Бетокки» в женской консультации. *Акушерство и гинекология.* 2017; 7: 114-9. doi: 10.18565/aig.2017.7.114-9 (Klucharov I. V., Morozov V. V., Gigantea. Safety and tolerability of surgical hysteroscopy «at Betocchi» in the antenatal clinic. *Obstetrics and gynecology.* 2017; 7: 114-9. doi: 10.18565/aig.2017.7.114-9 (in Russ.))
58. Соловьева Е.А., Константинова О.Д., Тришина М.А. Опыт организации оказания хирургической помощи в амбулаторных условиях женщинам с заболеваниями репродуктивной системы. Уральский медицинский журнал. 2015; 5: 59-63. (Soloveva E.A., Konstantinova O.D., Trishina M.A. Experience in organizing surgical care in outpatient settings for women with reproductive system diseases. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015; 5:59-63. (in Russ.)).
59. Moawad N.S., Santamaria E., Johnson M. Cost-effectiveness of office hysteroscopy for abnormal uterine bleeding. *JSLS.* 2014; 18(3):pii:e2014.00393. doi: 10.4293/JSLS.2014.00393.https://www.cms.gov/apps/physician-fee-schedule/overview.aspx.
60. Ireland L.D., Allen R.H. Pain management for gynecologic procedures in the office. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(2):89-98.
61. Цахилова С.Г., Торчинов А.М., Течиева Ж.С. Офисная гистероскопия в оптимизации тактики ведения пациенток пожилого и старческого возраста с внутриматочной патологией. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(4):36-40 (Cahilova S. G., Torchinov A. M., Achieva J. S. Office hysteroscopy in the optimization of tactics of conducting patients of elderly and senile age with intrauterine pathology. *Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology.* 2018; 17(4):36-40 (in Russ.)).
62. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Рогозина А.А. Полипы эндометрия: современная морфологическая классификация (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. *Онкоморфология.* 2017; 4(14):73-77 (Kazachkov E. L., Voropaeva E. E., Rogozina

- A. A. Endometrial Polyps: modern morphological classification (literature review). *Ural medical journal. Oncomorphology*. 2017; 4(148):73-77 (in Russ.)).
63. Yamakov K. Endometrial polyps – clinicopathological features of malignancy and therapeutic attitude. *Akush Ginekol (Sofia)*. 2016; 55(1):59-62.
64. Wong M., Crnobrnja B., Liberale V. The natural history of endometrial polyps. *Hum Reprod*. 2017; 32(2):340-345.
65. Шилина Е. А., Голова Ю.А., Бреусенко В. Г. Применение новых технологий для лечения больных с гиперпластическими процессами в эндометрии в период постменопаузы. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2004; 5:74-77 (Shilina E. A., Golova Yu. a., Breusenko V. G. Application of new technologies for the treatment of patients with hyperplastic processes in the endometrium during postmenopause. *obstetrician-gynaecologist's*. 2004; 5:74-77 (in Russ.)).
66. Хужокова И.Н., Саркисов С.Э., Уланкина О.Г. Диагностика и лечение полипов эндометрия. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2009; 8(1):102–106 (Chulkova I. N., Sarkisov S.E., Lankina M. O. Diagnosis and treatment of endometrial polyps. *Questions of gynecology, obstetrics and Perinatology*. 2009; 8(1):102–106 (in Russ.)).
67. Nogueira A.A., Dos R.F., Silva J. Endometrial polyps: a review. *J Gynecol Surg*. 2007; 23(3):111–116.
68. Runowicz C.D., Costantino J.P., Wickerham D.L. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J ObstetGynecol*. 2011; 205(6):535.e1-5.doi: 10.1016/j.ajog.2011.06.067.
69. Vroom A.J., Timmermans A., Bongers M.Y. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography to detect endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 54(1):28-34.
70. Yasuda M., Katoh T., Hori S. Endometrial intraepithelial carcinoma in association with polyp: review of eight cases. *Diagnostic Pathology* 2013; 8(1):25.doi: 10.1186/1746-1596-8-25.
71. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J. The management of polyps in female reproductive organs. *Int. J. Surg.* 2017; 43:7-16.

# Влияние электромагнитной терапии на степень обсемененности цервикального канала и эндометрия бактериально-вирусной флорой у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, г.Нижний Новгород; <sup>2</sup>ГБУЗ НО «Кстовская ЦРБ», г.Кстово

Borovkova L.V., Chelnokova E.V.

## **The effect of electromagnetic therapy on the degree of contamination of the cervical canal and endometrium with the bacterial-viral flora of patients with tubal-peritoneal infertility**

### **Резюме**

**Обоснование:** Смешанная генитальная инфекция является причиной хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, и как следствие, трубно-перитонеального бесплодия. Одной из основных причин хронизации воспалительного процесса является резистентность возбудителей инфекций к антибактериальной терапии. Существующие способы преодоления антибиотикорезистентности часто не вызывают полную элиминацию бактерий. В связи с этим, поиск методов для преодоления резистентности к антибактериальным препаратам, которому посвящено исследование авторов, представляется очень актуальным и современным.

**Цель исследования:** повышение эффективности, на этапе прегравидарной подготовки, антибактериальной и противовирусной терапии у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, обусловленным инфекционными агентами, с помощью комплексного метода.

**Методы:** Были обследованы 120 женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза, ассоциированного с инфекционным фактором. Пациентки были разделены на две группы по 60 человек. Пациенткам основной группы, совместно с антибактериальной и противовирусной терапией, на дооперационном этапе проводили курс электромагнитной терапии. Пациенткам контрольной группы проводилась традиционная антибактериальная и противовирусная терапия.

**Диагностика** содержимого цервикального канала и биоптата эндометрия проводилась методом полимеразной цепной реакции в реальном времени и бактериологического исследования.

**Контрольное обследование** бактериально-вирусной флоры цервикального канала и биоптата эндометрия проводилось на 21-24 дни менструального цикла через 1 месяц после окончания лечения.

**Результаты:** После проведенного комплексного лечения, с использованием электромагнитной терапии, в основной группе произошло достоверное снижение частоты выявления в эндометрии: *Chlamydia trachomatis* на 20% ( $p=0,002$ ), *Mycoplasma genitalium* на 13,4% ( $p=0,01$ ), *Ureaplasma urealiticum* (в титре  $>10^4$ ) на 28,3% ( $p=0,001$ ), *Mycoplasma hominis* (в титре  $>10^4$ ) на 16,7% ( $p=0,04$ ), *Herpes simplex I* и *II* типа – на 11,7 % ( $p=0,03$ ), *CMV* на 15% случаев ( $p=0,01$ ), по сравнению с традиционной терапией.

**Заключение:** Применение низкочастотной электромагнитной терапии в комплексном лечении трубно-перитонеального бесплодия, обусловленного инфекционными факторами, у женщин на прегравидарном этапе, способствует повышению эффективности антибактериальной и противовирусной терапии и элиминации возбудителей

**Ключевые слова:** инфекционный фактор, трубно-перитонеальное бесплодие, электромагнитная терапия

**Для цитирования:** Боровкова Л.В., Челнокова Е.В., Влияние электромагнитной терапии на степень обсемененности цервикального канала и эндометрия бактериально-вирусной флорой у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 56 - 62, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.12

## Summary

**Background:** Mixed genital infection is the cause of chronic inflammatory diseases of the pelvic organs, and as a result, tubal-peritoneal infertility. One of the main reasons for the chronic inflammatory process is the resistance of infectious agents to antibacterial therapy. Existing ways to overcome antibiotic resistance often do not cause complete elimination of bacteria. In this regard, the search for methods to overcome resistance to antibacterial drugs, which is dedicated to the study of the authors, is very relevant and modern.

**Aims:** to increase the effectiveness, at the stage of pregravid preparation, of antibacterial and antiviral therapy of patients with tubal-peritoneal infertility due to infectious agent with the application of integrated method.

**Materials and methods:** 120 women with tubal-peritoneal infertility associated with an infectious factor were examined. The patients were divided into two groups of 60 people. Patients of the main group, together with antibacterial and antiviral therapy, underwent a course of electromagnetic therapy at the preoperative stage. Patients in the control group underwent traditional antibacterial and antiviral therapy.

**Diagnosis:** of the contents of the cervical canal and endometrial biopsy was carried out by real-time polymerase chain reaction and bacteriological studies.

A control examination of the bacterial-viral flora of the cervical canal and endometrial biopsy was performed on days 21-24 of the menstrual cycle 1 month after the treatment.

**Results:** After the complex treatment with the application of electromagnetic therapy, there was a significant decrease in the frequency of detection in the endometrium in the main group of the patients: Chlamydia trachomatis by 20% ( $p=0,002$ ), Mycoplasma genitalium by 13.4% ( $p=0,01$ ), Ureaplasma urealiticum (in titer  $>10^4$ ) by 28.3% ( $p=0,001$ ), Mycoplasma hominis (in titer  $>10^4$ ) by 16.7% ( $p=0,04$ ), Herpes simplex type I and II - by 11.7% ( $p=0,03$ ), CMV by 15% of cases ( $p=0,01$ ), comparing to traditional therapy.

**Conclusions:** The application of low-frequency electromagnetic therapy in women's complex treatment of tubal-peritoneal infertility due to infectious factors at the pregravid stage increases the effectiveness of antibacterial and antiviral therapy and elimination of pathogens

**Key words:** infectious factor, tubal-peritoneal infertility, electromagnetic therapy

**For citation:** Borovkova L.V., Chelnokova E.V., The effect of electromagnetic therapy on the degree of contamination of the cervical canal and endometrium with the bacterial-viral flora of patients with tubal-peritoneal infertility, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 56 - 62, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.12

## Введение

Основной причиной трубно-перитонеального бесплодия являются хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), частота которых в гинекологической практике достигает 60% [1, 2, 3]. Генитальные инфекции рассматриваются как наиболее значимые причины возникновения ВЗОМТ, среди которых встречаются как возбудители инфекций, передающихся половым путем (Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealiticum, Mycoplasma genitalium, Herpes II, цитомегаловирус), так и патогенная (стафилококк, стрептококк, кишечная палочка), и условно патогенная флора (уреаплазменная инфекция, Mycoplasma hominis) [4, 5].

Бесплодие при наличии хламидийной инфекции встречается у 50% женщин, при наличии гонококковой – у 30-40%, уреаплазменной – у 30% и более, трихомонадной – у 45-50%. В структуре гинекологической заболеваемости воспалительные заболевания придатков матки занимают первое место. Изолированное воспаление маточных труб в клинической практике встречается редко, чаще у женщин встречается воспаление маточных труб и яичников. В 80-90% случаев ТПБ сочетается с воспалением матки [3, 4]. Реже, по статистике, встречаются нагноительные процессы и матки, и придатков с возможной генерализацией инфекции. После одного случая ВЗОМТ,

как правило, одна из 12 женщин бесплодна, после второго случая – каждая 5-я женщина. Если было три и более случаев ВЗОМТ – 50-60% женщин бесплодны. Одной из основных причин хронизации воспалительного процесса является резистентность возбудителей ВЗОМТ к антибактериальной терапии [6, 7, 8].

По данным современной литературы, путями преодоления резистентности к антибиотикам являются: применение больших доз антибиотиков; изыскание новых антибактериальных препаратов; комбинация антибактериальных препаратов и антибиотиков с различным механизмом действия на микробную клетку, а также сочетание антибиотиков с другими лекарственными препаратами, обладающими специфическим воздействием на антибиотикорезистентность [9, 10, 11]. Однако, данные способы часто не вызывают полную элиминацию бактерий, поэтому необходим метод для преодоления резистентности к антибактериальным препаратам. С этой целью нами использовался биорезонансный физиотерапевтический прибор «Биомедис М».

Цель исследования: повышение эффективности, на этапе прегравидарной подготовки, антибактериальной и противовирусной терапии у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, обусловленным инфекционным фактором, с помощью низкочастотной электромагнитной терапии.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

В исследование включено 120 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся в женскую консультацию с жалобами на отсутствие наступления беременности в течение 1 года при регулярной половой жизни без предохранения, у которых в процессе обследования был выявлен трубно-перитонеальный фактор бесплодия.

Диагноз бесплодия трубно-перитонеального генеза выставлялся на основании положительного инфекционного скрининга на инфекции, передающиеся половым путем, результата обследования пациенток методом гистеросальпингографии, ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза. В зависимости от выбранного метода лечения были выделены следующие клинические группы:

I группа (основная) – 60 женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза, ассоциированным с инфекционным фактором, в прегравидарной подготовке которых, наряду с традиционной терапией (антибактериальная, противовирусная терапия, лапароскопическое оперативное лечение), дополнительно применялся метод низкочастотной электромагнитной терапии;

II группа (контрольная) – 60 женщин с бесплодием трубно-перитонеального генеза, ассоциированным с инфекционным фактором, которым проводилось традиционное лечение (антибактериальная, противовирусная терапия, лапароскопическое оперативное лечение).

### Критерии соответствия

Критериями включения в исследование были:

- 1) Репродуктивный возраст женщины от 18 до 45 лет;
- 2) Наличие инфекционных факторов (хламидии, уреаплазма, микоплазма, ЦМВ, герпес);
- 3) Бесплодие I, II, трубно-перитонеального генеза длительностью не более 3 лет.

Критериями исключения из исследования были: отрицательные посевы и ПЦР исследования эндометрия и содержимого цервикального канала, внутренний и наружный генитальный эндометриоз, коагулопатии (антифосфолипидный синдром), другие причины бесплодия (гормональные, анатомические факторы, мужской фактор), III-IV степень спаечного процесса малого таза, длительность бесплодия более 3 лет, наличие беременности, доброкачественных и злокачественных новообразований, трансплантируемых органов, имплантируемого электрокардиостимулятора, эпилептического синдрома в анамнезе, врожденных пороков центральной нервной системы, тяжелой экстрагенитальной патологии, аномалий развития женских половых органов.

### Условия проведения

Исследование было выполнено на базе ГБУЗ НО Кстовская ЦРБ (главный врач Цопов А.В.). Отбор пациенток проводился на базе Женской консультации г.Кстово (зав.консультацией Клясова М.А.), госпитализации пациенток осуществлялись в акушерское отделение ГБУЗ НО Кстовской ЦРБ (зав.акушерским отд. Блохина Н.Л.). Лабораторные исследования методом ПЦР, культуральным методом проводились в лаборатории клиники «Ника

Спринг» (зав.лабораторией Попкова М.И.).

### Продолжительность исследования

В течение 1 года проводился набор пациенток для исследования. Динамическое наблюдение осуществлялось в течение 6 месяцев после лечения.

### Описание медицинского вмешательства

Пациенткам обеих групп наблюдения назначалась медикаментозная этиотропная антибактериальная терапия (препараты тетрациклического и пенициллического ряда), системные антимикотические препараты.

Пациенткам I группы дополнительно проводили низкочастотную электромагнитную терапию (прибор «Биомедис М», регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03495 от 17.09.2013 ООО НПК «Биомедис» г.Москва). Частота и форма сигнала модуляции в аппарате задавалась программно с помощью синтезатора. Благодаря этому достигалась высокая точность воздействия электромагнитных колебаний на конкретный вид возбудителя. Женщинам назначали 8 процедур, с применением стандартных программ, соответствующих виду возбудителя, и детоксикационную программу. Курс начинался с 7 дня менструального цикла, с 1 дня приема антибактериальных препаратов. От всех пациенток на обследование и лечение было получено информированное согласие.

Для низкочастотной электромагнитной терапии характерны бактерицидный и противовирусный эффекты за счет деструктивного воздействия на клеточную стенку бактерий и капсидную оболочку вирусов, что вызывает элиминацию возбудителя инфекции в цервикальном канале и эндометрии.

После антибактериального лечения, при наличии генитального герпеса и цитомегаловируса, пациенткам основной группы и группы контроля незамедлительно проводилась противовирусная медикаментозная терапия.

Пациенткам I группы, помимо противовирусных препаратов, назначали курс электромагнитной терапии аппаратом «Биомедис М», состоящий из 8 процедур с использованием стандартных программ для вирусных возбудителей, а также, дезинтоксикационной программы.

Контроль лечения выполняли на 21-24 дни менструального цикла, через 1 месяц после окончания лечения. Применялся метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-Real time) содержимого цервикального канала и биоптата эндометрия и культуральный метод для выявления патогенных и условно-патогенных возбудителей.

### Исходы исследования

Основной исход исследования: Основным показателем, подтверждающим положительное влияние низкочастотной электромагнитной терапии на эффективность антибактериальной и противовирусной терапии у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, являлась степень обсемененности инфекционной микрофлорой цервикального канала и эндометрия ниже референсных значений.

В ходе проведенного исследования было установлено, что при анализе микробного состава цервикального канала до лечения у женщин I и II группы достоверных

Таблица 1. Сравнительная характеристика бактериально-вирусной флоры цервикального канала обследуемых пациенток до и после лечения

Вид возбудителя (референсные значения, КОЕ/мл)	I группа (основная) n=60			II группа (контрольная), n=60			p <sup>2</sup>
	До лечения абс, %	После лечения абс, %	p*	До лечения абс, %	После лечения абс, %	p*	
Staphylococcus spp. (тигр $\leq 10^4$ )	19 (31,7%)	4 (6,7%)	0,001	13 (21,7%)	7 (11,7%)	0,31	0,64
Enterococcus (тигр $\leq 10^5$ )	11 (18,3%)	1 (1,7%)	0,001	9 (15%)	4 (6,7%)	0,38	0,56
E.coli. (тигр $\leq 10^4$ )	17 (28,3%)	2 (3,3%)	0,0001	15 (25%)	7 (11,7%)	0,39	0,25
Streptococcus spp. (тигр $\leq 10^5$ )	12 (20%)	1 (1,7%)	0,039	16 (26,7%)	4 (6,7%)	0,28	0,91
Candida spp. (тигр $\leq 10^4$ )	6 (10%)	0 (0%)	0,046	10 (16,7%)	2 (3,3%)	0,48	0,32
Chlamydia trachomatis	41 (68,3%)	0 (0%)	0,0001	38 (63,3%)	9 (15%)	0,371	0,037
Mycoplasma genitalium	23 (38,3%)	3 (5%)	0,001	21 (35%)	11 (18,3%)	0,001	0,02
Ureaplasma urealiticum (тигр $< 10^4$ )	36 (60%)	3 (5%)	0,001	39 (65%)	10 (16,7%)	0,002	0,04
Mycoplasma hominis (тигр $< 10^3$ )	31 (51,7%)	2 (3,3%)	0,001	24 (40%)	9 (15%)	0,03	0,041
Herpes simplex I и II типа	21 (35%)	3 (5%)	0,01	26 (43,3%)	10 (16,7%)	0,039	0,04
CMV	24 (40%)	4 (6,7%)	0,002	28 (46,7%)	10 (16,7%)	0,003	0,023

Примечание: p\*- критерии достоверности разности результатов до и после лечения ( $p<0,05$ );  
p<sup>2</sup> - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и контрольной группой ( $p<0,05$ )

различий не наблюдалось ( $p>0,05$ ) (табл.1). При изучении полученных результатов учитывалось выявление микробной флоры в количестве, превышающем референсные значения для конкретного возбудителя.

Наличие только одного инфекционного возбудителя в цервикальном канале выявили у пациенток I группы всего в 10% случаев (6 человек), в контрольной группе у 6,7% (4 человека) ( $p>0,05$ ). Моноинфекция в I группе была представлена: хламидийной инфекцией – 3 (50%), микоплазменной – 2 (33,3%), герпесом I и II типа – 1 (16,7%), в контрольной группе: хламидийной инфекцией – 1 (25%), микоплазменной – 2 (50%), герпесом I и II типа – 1 (25%).

У большинства женщин в группах исследования была выявлена смешанная инфекция. Число микробных ассоциаций (бактериально-бактериальных, бактериально-вирусных, бактериально-грибковых) при обследовании пациенток основной группы составило 54 случая (90%), в контрольной группе – 56 случаев (93,3%) ( $p>0,05$ ).

Можно сделать вывод о том, что лучший результат от проведенного противовоспалительного лечения в комплексе с электромагнитной терапией на этапе прегравидарной подготовки наблюдался у пациенток основной группы преимущественно в отношении таких инфекционных агентов, как: *Chlamydia trachomatis* ( $p=0,037$ ), *Mycoplasma genitalium* ( $p=0,02$ ), *Ureaplasma urealiticum* ( $p=0,04$ ), *Mycoplasma hominis* ( $p=0,041$ ), а так же *Herpes simplex* I и II типа ( $p=0,04$ ) и *CMV* ( $p=0,023$ ), по сравнению с контрольной группой, где использовалась традиционная терапия.

При анализе микробной флоры эндометрия до лечения у женщин основной и контрольной группы (табл.2) достоверных различий также не наблюдалось ( $p>0,05$ ). Моноинфекция эндометрия встречалась у пациенток I группы всего в 11,7% случаев (7 человек), во II группе у 10% (6 человек) ( $p>0,05$ ). Моноинфекция в основной группе была представлена: хламидийной инфекцией – 4 (57,1%), микоплазменной – 2 (28,6%), герпесом I и II типа – 1 (14,3%), в контрольной группе: хламидийной инфекцией – 3 (50%), микоплазменной – 2 (33,3%), герпесом I и II типа – 1 (16,7%).

В подавляющем большинстве случаев у пациенток в группах наблюдения в эндометрии выявлялась смешанная инфекция. В основной группе смешанная флора составляла 88,3% (53 человека), в контрольной группе – 90% случаев (54 человека) ( $p>0,05$ ). Число микробных ассоциаций при обследовании пациенток I группы составило 54 случая (90%), во II группе – 56 случаев (93,3%) ( $p>0,05$ ).

### Методы регистрации исходов

На каждую пациентку заводилась специально разработанная карта, в которую копировались данные из ее амбулаторной карты. Данные для статистического анализа заносились в базу данных программы *Statistica 6,0*.

### Этическая экспертиза

Учитывая, что проведение исследования исключает риск для пациентов, а результаты исследования позволяют разработать новый комплексный метод лечения, комиссия принимает положительное решение о возможности реализации проекта аспиранта Челноковой Е.В.

(Выписка из протокола от 30.01.2014 №1 заседания Этического комитета по проведению научных исследований с участием человека в качестве объекта исследования, Локальный этический комитет ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России).

### Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета программ *StatSoft Statistica 6,0*. Были использованы методы описательной статистики с определением среднего арифметического, стандартной ошибки среднего. Учитывая то, что распределение признаков отличалось от нормального, использовались непараметрические методы статистики. При сравнении двух независимых групп по качественному бинарному признаку использован критерий  $\chi^2$  по Пирсону, при сравнении двух зависимых групп по качественному бинарному признаку использован критерий МакНемара. Была оценена достоверность  $p$ . Результаты считали достоверными при  $p<0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Объекты (участники) исследования

В исследовании участвовало 120 женщин с туберкульно-перитонеальным бесплодием длительностью не более 3 лет, ассоциированным с бактериально-вирусными инфекциями. Все пациентки были сопоставимы по возрасту, медико-социальному, соматическому и акушерско-гинекологическому статусу.

### Основные результаты исследования

Частота обсемененности в клинически значимом титре условно-патогенной флорой цервикального канала у пациенток основной группы достоверно снизилась после комплексного лечения и составила в *Staphylococcus* spp. 6,7% ( $p=0,001$ ), *Enterococcus* – 1,7% ( $p=0,001$ ), *E.coli* – 3,3% ( $p=0,0001$ ), *Streptococcus* spp. – 1,7% ( $p=0,039$ ) (табл.1). *Candida* spp. после лечения в цервикальном канале обследуемых пациенток не встречалась ( $p=0,046$ ).

В I группе после лечения *Chlamydia trachomatis* не выявлялась ( $p=0,00001$ ), *Mycoplasma genitalium* встречалась в 5% ( $p=0,001$ ), *Ureaplasma urealiticum* (титр  $>10^4$ ) – в 5% ( $p=0,001$ ), *Mycoplasma hominis* (титр  $>10^4$ ) – в 3,3% ( $p=0,001$ ), *Herpes simplex* I и II типа и *CMV* – в 5% ( $p=0,01$ ) и 6,7% случаев соответственно.

Во II группе, после антибактериальной и противовирусной терапии, снижение частоты выявления условно-патогенной флоры было незначительным ( $p>0,05$ ). Достоверного изменения частоты встречаемости такого возбудителя, как *Chlamydia trachomatis*, так же не наблюдалось ( $p>0,05$ ).

После проведенной антибактериальной терапии во II группе достоверно снизилась частота выявления инфекционных агентов: *Mycoplasma genitalium* – до 18,3% ( $p=0,001$ ), *Ureaplasma urealiticum* – до 16,7% ( $p=0,002$ ), *Mycoplasma hominis* – до 15% ( $p=0,03$ ), *Herpes simplex* I и II типа – до 16,7% ( $p=0,039$ ), *CMV* – до 16,7% ( $p=0,003$ ) случаев.

Таблица 2. Сравнительная характеристика бактериально-вирусной флоры эндометрия обследуемых пациенток до и после лечения

Вид возбудителя (референсные значения, КОЕ/мл)	I группа (основная) n=60			II группа (контрольная) n=60			p <sup>χ</sup>
	До лечения абс, %	После лечения абс, %	p*	До лечения абс, %	После лечения абс, %	p*	
Staphylococcus spp. (титр≤10 <sup>4</sup> )	20 (33,3%)	0 (0%)	0,001	15 (25%)	7 (11,7%)	0,058	0,02
Enterococcus (титр≤10 <sup>4</sup> )	13 (21,7%)	0 (0%)	0,01	11 (18,3%)	5 (8,3%)	0,061	0,03
Streptococcus spp. (титр≤10 <sup>4</sup> )	14 (23,3%)	0 (0%)	0,001	17 (28,3%)	6 (10%)	0,043	0,028
Candida spp. (титр≤10 <sup>4</sup> )	1 (1,7%)	0 (0%)	0,3	1 (1,7%)	0 (0%)	0,3	-
Chlamydia trachomatis	44 (73,3%)	0 (0%)	0,0001	42 (70%)	12 (20%)	0,04	0,002
Mycoplasma genitalium	25 (41,7%)	2 (3,3%)	0,001	24 (40%)	10 (16,7%)	0,02	0,01
Ureaplasma urealiticum (титр<10 <sup>4</sup> )	33 (55%)	1 (1,7%)	0,001	31 (51,7%)	18 (30%)	0,006	0,001
Mycoplasma hominis (титр<10 <sup>4</sup> )	25 (41,7%)	2 (3,3%)	0,001	23 (38,3%)	12 (20%)	0,032	0,04
Herpes simplex I и II типа	22 (36,7%)	3 (5%)	0,001	25 (41,7%)	10 (16,7%)	0,047	0,03
CMV	26 (43,3%)	2 (3,3%)	0,001	29 (48,3%)	11 (18,3%)	0,049	0,01

Примечание: p\*- критерии достоверности разности результатов до и после лечения (p&lt;0,05);

p<sup>χ</sup> - критерии достоверности разности результатов после лечения между основной и контрольной группой (p<0,05)

По данным таблицы 2, условно-патогенная флора, а также Chlamidia trachomatis, в эндометрии пациенток основной группы после лечения в клинически значимом титре не выявлялась (p<0,05).

После комплексной терапии в эндометрии пациенток основной группы достоверно снизилась частота выявления таких инфекционных возбудителей, как: Mycoplasma genitalium – 3,3% (p=0,001), Ureaplasma

urealiticum (титр>10<sup>4</sup>) – 1,7% (p=0,001), Mycoplasma hominis (титр >10<sup>4</sup>) – 3,3% (p=0,001), Herpes simplex I и II типа – 5% (p=0,001), CMV – 3,3% (p=0,001) случаев.

У пациенток контрольной группы достоверных различий в изменении условно-патогенной флоры эндометрия, а именно: Staphylococcus spp., Enterococcus, Streptococcus spp., Candida spp. после проведенной терапии не наблюдалось (p>0,05). Достоверно снизились такие

патогены, как: *Mycoplasma genitalium* – 16,7% (p=0,02), *Ureaplasma urealiticum* (титр >10\*4) – 30% (p=0,006), *Chlamydia trachomatis* – 20% (p=0,04), *Mycoplasma hominis* (титр >10\*4) – 20% (p=0,032), CMV – 18,3% (p=0,049), *Herpes simplex* I и II типа – 16,7% случаев (p=0,047).

В ходе нашего исследования было установлено, что терапевтический эффект на этапе прегравидарной подготовке пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием был более выражен в основной группе, где использовался комплексный метод лечения в сочетании с низкочастотной электромагнитной терапией. После проведенного лечения произошло достоверное снижение частоты встречаемости: *Staphylococcus* spp. (p=0,02), *Enterococcus* (p=0,03), *Streptococcus* spp. (p=0,028). Наибольшую положительную динамику мы наблюдали в отношении: *Chlamydia trachomatis* (p=0,002), *Mycoplasma genitalium* (p=0,01), *Ureaplasma urealiticum* (p=0,001), *Mycoplasma hominis* (p=0,04), *Herpes simplex* I и II типа (p=0,03) и CMV (p=0,01) в отличии от группы контроля.

### Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе проведения исследования отсутствовали.

### Резюме основного результата исследования

У пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, при использовании комплексной методики, включающей низкочастотную электромагнитную терапию, более значимо снижалась обсемененность эндометрия патологической микрофлорой. Это имеет важное значение для последующего наступления беременности, поскольку трубно-перитонеальное бесплодие в подавляющем большинстве сопровождается хроническим эндометритом.

### Обсуждение основного результата исследования

При сравнении групп наблюдения, было установлено, что в основной группе, где применялась низкочастотная электромагнитная терапия, частота выявления

*Chlamydia trachomatis* в эндометрии статистически достоверно была меньше на 20%, *Mycoplasma genitalium* – на 13,4%, *Ureaplasma urealiticum* – на 28,3%, *Mycoplasma hominis* – на 16,7%, *Herpes simplex* I и II типа – на 11,7%, CMV – на 15% случаев.

Показателем эффективности комплексного метода лечения также может служить и то, что после проведенного лечения, основного возбудителя, способствующего развитию спаечного процесса в органах малого таза, *Chlamydia trachomatis*, ни в цервикальном канале, ни в эндометрии, у пациенток основной группы обнаружено не было, тогда как в контрольной группе, хламидийная инфекция все-таки выявлялась.

## Заключение

Комплексный метод лечения позволил достичь элиминации возбудителей смешанной инфекции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием в 90% наблюдений, тогда как при применении только традиционной медикаментозной терапии положительный эффект был достигнут в 65% наблюдений, что было подтверждено методом ПЦР-РТ.

Учитывая полученные результаты, можно сделать заключение, что комплексное лечение с использованием низкочастотной электромагнитной терапии эффективно при лечении женщин с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, вызванным смешанной инфекцией, а также способствует снижению лекарственной нагрузки на организм. ■

**Боровкова Людмила Васильевна**, доктор медицинских наук, профессор. Автор, ответственный за переписку: **Челнокова Елена Викторовна**, 607650, Нижегородская область, г.Кстово, ул. Талалушкина д.14, телефон: +79101064966; e-mail: lenanell@rambler.ru

## Литература:

1. Осипович О.А., Годовалов А.П. К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин. Медицинский альманах. 2016; 5 (45): 85-7.
2. Прокопец В.И., Стрижак Д.А., Петров Ю.А. Воспалительные процессы гениталий как причина стерильности женщин. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017; 1-2: 254-7.
3. Прокопец В.И., Стрижак Д.А. Женское бесплодие воспалительного генеза. Молодой ученый. 2016; 22-1 (126): 31-4.
4. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю. Женское бесплодие и неспецифические инфекции нижнего отдела половых путей. Лечебный врач. 2015; 12: 12-4.
5. Akopians A.L., Pisarska M.D., Wang E.T. The Role of Inflammatory Pathways in Implantation Failure: Chronic Endometritis and Hydrosalpinges. Semin Reprod Med. 2015; 33; 4: 298-304.
6. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом: учебное пособие. СПб.: 2014.
7. Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Спирidonова К.С., Горелик Г.Л. Генитальная инфекция у беременных с хроническим эндометритом в анамнезе. Доктор.Ру. 2015; 1 (102): 40-2.
8. Николайчик Е.А. Повышение эффективности лечения трубно-перитонеального бесплодия у женщин. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Томск; 2005.
9. Панфилова Ю.О. Значение прегравидарной подготовки у пациенток с хроническим цервицитом. Автореф. дисс. ... канд. мед. Наук. Хабаровск; 2016.
10. Соснова Е.А. Прегравидарная подготовка у пациенток с вирусными инфекциями. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 5: 72-8.
11. Юррасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин. Автореф. дисс. ... д-ра мед.наук. Волгоград; 2014.

# Влияние экспрессии рецепторов витамина D на клинические исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск

Chuhnina E.G., Voropaeva E.E., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A.

## **Influence of vitamin D receptors expression on clinical outcomes of assisted reproductive technology programs**

### **Резюме**

Цель исследования – оценить исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у женщин старшего репродуктивного возраста с трубным фактором бесплодия в зависимости от экспрессии рецепторов витамина D (VDR) в железах и строме эндометрия. Материалы и методы. Контингент исследования: 68 женщин старшего репродуктивного возраста (36-44 года) с трубно-перитонеальным бесплодием, проходившие лечение методом экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция (перенос) сперматозоида в яйцеклетку) с использованием собственных ооцитов в «свежих» циклах и криопротоколах. Сформированы группы в зависимости от исходов программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ: I – с наступлением беременности (n=18), II – отрицательными исходами программ ВРТ (n=50). Частота наступления беременности (ЧНБ) составила 26,5% на перенос. Результаты исследований: выявлена статистически значимая корреляция экспрессии VDR в строме и железах эндометрия с исходами программ ВРТ. Определены референсные значения экспрессии VDR рецепторов в строме эндометрия в «окне имплантации» при трубно-перитонеальном факторе бесплодия у женщин старшего репродуктивного возраста, благоприятные для имплантации эмбриона. Заключение: результаты исследования позволяют расширить спектр маркеров receptивности эндометрия при бесплодии трубного генеза женщин старшего репродуктивного возраста, открывают перспективы для разработки дополнительных подходов к подготовке эндометрия к имплантации бластоциты

**Ключевые слова:** бесплодие, ЭКО и ЭКО-ИКСИ, вспомогательные репродуктивные технологии, ВРТ, VDR, имплантация, эндометрий, receptивность

**Для цитирования:** Чухнина Е.Г., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А. Влияние экспрессии рецепторов витамина D на клинические исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 63 - 68 , DOI 10.25694/URMJ.2020.06.15

### **Summary**

Purpose of research. To evaluate the outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs in older reproductive age women with tubal infertility, depending on the expression of vitamin D receptors (VDR) in the glands and endometrium stroma. Materials and methods. Study Groups 68 women of older reproductive age (36-44 years) with tubal-peritoneal infertility who were treated by in vitro fertilization (IVF) and IVF/ICSI (intracytoplasmic injection (transfer) of sperm into the egg) using their own oocytes in "fresh" cycles and cryoprotocols. Groups were formed depending on the outcomes of IVF and IVF/ICSI programs: I – with the onset of pregnancy (n=18), II – with negative outcomes of art programs (n=50). The incidence of pregnancy (CNB) was 26.5% per transfer. Results: We found out statistically significant correlation of VDR expression in the stroma and endometrial glands with the outcomes of art programs. Were determined reference values of VDR receptor expression in the endometrial stroma in the "implantation window" for tubal-peritoneal infertility in women of older reproductive age, favorable for embryo implantation. Conclusion: the results of the study allow us to expand the range of endometrial receptivity markers in infertility of tubal origin in women of older reproductive age and give possibilities for developing approaches to pathogenetic preparation of the endometrium for blastocyst implantation

**Key words:** infertility, IVF and IVF-ICSI, assisted reproductive technology programs, ART, VDR, implantation, endometrium, receptivity

### Введение

Роль витамина D в поддержании гомеостаза фосфора и кальция, регуляции процессов остеогенеза, иммунного ответа и многих биологических процессов в организме общеизвестна [1]. Однако, стероидогенное влияние активной формы 1,25 (ОН)2D и участие в модуляции клеточной пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток органов репродуктивной системы доказано относительно недавно[2,3].

Витамин D, абсорбируемый из пищи и синтезируемый под воздействием солнечного света через кожу, метаболизируется 25-гидроксилазой печени в 25-гидроксивитамин D (25(OH)D). Фермент CYP27B1 в почках гидроксилирует 25 (ОН)D, превращая его в биологически активную форму молекулы, 1,25-дигидроксивитамин D (1,25 (ОН)2D). Обнаруженная внепочечная экспрессия мРНК CYP27B1 и ее белка в эндометрии человека свидетельствует о влиянии витамина D на функцию эндометрия [4].

Активная форма витамина D, 1,25-дигидроксивитамин D3(1,25-(ОН)2D3) определяет выраженность иммунных и гормонально-опосредованных реакций, в том числе репродуктивной системы женщины[5,6].

Рецепторы витамина D обнаружены в яичниках, миометрии, эндометрии, что не исключает их важную роль в рецептивности последнего[7,8].

VDR относится к группе ядерных рецепторов, обеспечивающих разнообразные биологические воздействия 1,25 (ОН)2D и родственных соединений. Регуляцию экспрессии VDR в тканях связывают с совокупным влиянием генетических и эпигенетических факторов [9,10]. Геномные эффекты 1,25 (ОН)2D реализуются путем образования комплекса с ядерным рецептором витамина D в цитоплазме, который транспортируется в ядро и действует как лиганд-зависимый фактор транскрипции для регуляции целевых генов. Негеномное воздействие витамина осуществляется при связывании с мембранными рецепторами клетки[11].

Экспрессия VDR в эндометрии предполагает функциональную роль системы витамин D-VDR в рецепции матки [12-16]. Витамин D, по своей природе стероидный гормон с прогестерон-подобной деятельностью, может играть роль в развитии эндометрия в менструальном цикле [17-20]. Исследования системы витамина D-VDR в типичном циклическом эндометрии и при патофизиологических состояниях у женщин немногочисленны и противоречивы [21-24]. Ряд исследований последних лет продемонстрировал влияние витамина D на процесс имплантации [25-28]. Результаты исследований, оценивающих влияние системы витамина D-VDR на исходы программ ЭКО не менее спорны [29,30] и побуждают к дальнейшему поиску корреляционных связей экспрессии VDR в эндометрии с исходами программ ВРТ, рецептивностью эндометрия.

Цель исследования: оценить влияние уровней экс-

прессии VDR в железах и строме эндометрия у женщин старшего репродуктивного возраста с трубным фактором бесплодия на исходы программ ВРТ.

### Материалы и методы

В проспективное когортное исследование были включены 68 пациенток старшего репродуктивного возраста 36-44 лет с трубно-перитонеальным фактором бесплодия, проходившие процедуру ЭКО, ЭКО/ИКСИ в центре ООО «Центр акушерства и гинекологии №1», с использованием собственных ооцитов в «свежих» циклах и криопротоколах (при отсроченном переносе эмбрионов, например, по причине предимплантационной генетической диагностики).

Критериями включения: возраст 36-44 года, трубный фактор бесплодия, нормозооспермия или незначительная патозооспермия (мужа или донора), использование собственных ооцитов.

Критерии исключения: донорство ооцитов, адено-миоз, миомы тела матки более 3 см, СПКЯ, выраженная патоспермия, ВИЧ инфекция, гепатиты В и С.

Пациентки были стратифицированы по группами: I – с наступлением беременности (n=18), II – с отрицательными исходами в программах ВРТ (n=50).

В период предполагаемого окна имплантации (на 17-23 день менструального цикла) осуществляли забор эндометрия методом пайпель-биопсии в цикле, предшествующем проведению ЭКО. Полученные образцы эндометрия обрабатывали по стандартной методике с получением парафиновых блоков. Для дальнейшего исследования применяли депарафинированные и дегидратированные срезы толщиной 5 мкм с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Иммуногистохимическое исследование биоптатов эндометрия проводили с применением стандартных наборов поликлональных антител фирмы Genetech, США (кроличьи поликлональные антитела Vitamin D receptor).

Для визуализации первичных антител применяли систему детекции N-Histofine DAB (nichirei biosciences ins. Japan), микроскоп Primo Star производство Karl Zeiss при диапазоне рабочих увеличений 200-400. Фотографирование производили с помощью цветной камеры Pixera Pro 150ES (переходник 0,5x). Морфофункциональную оценку эндометрия проводили с использованием лицензированного программного обеспечения «Морфология 5.2.».

Результаты реакции VDR рецепторов идентифицировались по окрашиванию клеток стромы с оценкой процента окрашенных клеток.

Выполнено 25 программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), 43 – ЭКО/ИКСИ [ICSI, интрацитоплазматическая инъекция (перенос) сперматозоида в яйцеклетку]. ЧНБ составила 26,5% – на перенос.

Получение ооцитов, оплодотворение, культивирование и перенос эмбрионов (не более двух), поддержку лю-

теиновой фазы препаратами прогестерона в посттрансферном периоде проводили согласно существующим стандартным рекомендациям. Учитывали только клинически подтвержденную беременность (сонографическое наличие плодного яйца).

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, проводилось после предварительного информированного согласия пациенток.

Статистический анализ был выполнен с помощью электронных таблиц Microsoft Excel, результаты исследования представлены как среднее+стандартное отклонение (M+SD), программного пакета SPSS 19 для Windows с использованием методик ROC анализа, проверка выборки на соответствие нормальному распределению выполнена с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения 2 независимых переменных применяли критерий Манна-Уитни. Для выявления связи между признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона и Спирмена, в зависимости от варианта распределения переменных. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали  $p<0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Возраст женщин в группах оказался сопоставим  $38,66\pm2,30$  (ДИ 95% 37,52-39,81) и  $39,56\pm2,78$  (ДИ 95% 38,76-40,35) и не оказывал влияния на исход программ ЭКО, ЭКО/ИКСИ ( $p=0,262$ ). Корреляции между возрастом и экспрессией VDR в строме эндометрия, экспрессии VDR в железах эндометрия ( $r=-0,007$ ,  $p=0,955$ ;  $r=-0,11$ ,  $p=0,372$ , соответственно) не установлено.

Экстрагенитальная заболеваемость женщин в группах встречалась с сопоставимой частотой (55,5% (n=10) и 62% (n=31)). Отличий в частоте абортов (39% (n=7) и 50% (n=25)) и невынашивания беременности (39% (n=7) и 26% (n=13)) выявлено не было, как и корреляции неблагоприятных репродуктивных факторов с исходами программ ВРТ.

Хронический эндометрит наблюдался у 72,2% (n=13) в 1 группе, у 54,4% (n=37) во второй. Влияния наличия хронического эндометрита женщин на исходы программ ЭКО, ЭКО/ИКСИ и экспрессии VDR в строме эндометрия и железах не установлено ( $r=-0,038$ ,  $p=0,755$ ;

$r=0,008$ ,  $p=0,950$ ;  $r=0,015$ ,  $p=0,905$ , соответственно).

Частота первичного и вторичного бесплодия в группах женщин с наступившей беременностью в программах ВРТ не отличалась, с неэффективными попытками вторичное бесплодие преобладало (80%, n=40). Оперативные вмешательства на матке и придатках в группе с неблагоприятными исходами программ ВРТ встречались практически в 1,5 раза чаще ( $p=0,022$ ).

Количество неэффективных попыток ЭКО и ЭКО/ИКСИ женщин с различными исходами программ ВРТ отличалось: в I группе чаще встречалась единственная (67% (n=12)), две - 16,5% (n=3), три - 11% (n=2), более трех 5,5% (n=1) ( $p=0,024$ ), во II - одна выполнена у 44% (n=22), две - 32% (n=16), три - 20% (n=10), 4% (n=2) – более трех попыток, однако статистически значимых различий не выявлено.

В первой группе протоколы ЭКО и ЭКО/ИКСИ выполнены с равной частотой (по 50,0%), второй – в 32,0% и 68,0% соответственно.

Стимуляцию овуляции антагонистами гонадотропинов применяли у 55,6% (n=10) женщин первой группы и 88% (n=44) – второй, модифицированный длинный протокол с половинными дозами агонистов гонадотропинов – у 22,2% (n=4) с положительными исходами программ ВРТ и 6% (n=3) – неэффективными попытками ЭКО.

Длинный классический и короткий протокол с агонистами выполняли с одинаковой частотой: в первой группе по 11,1% (n=2, n=2), соответственно и во второй 4% (n=2), 2% (n=1), соответственно. Корреляции между ЧНБ и типом протокола в программах ВРТ не обнаружено.

Экспрессия VDR в строме эндометрия в I группе составила  $4,98\pm3,29$  (ДИ 95% 3,34-6,62), во II -  $7,60\pm2,73$  (ДИ 95% 6,82-8,38), ( $p=0,003$ ).

Экспрессия VDR в железах эндометрия в группах составила  $5,23\pm4,37$  (ДИ 95% 3,05-7,40) и  $7,64\pm3,60$  (ДИ 95% 6,61-8,66), соответственно ( $p=0,031$ ) (таблица 1).

Женщин с благоприятными исходами в программах ЭКО и ЭКО/ИКСИ отличала сниженная экспрессия рецепторов VDR в железах и строме эндометрия (рисунок 1).

Определена сильная положительная корреляция экспрессии VDR между стромой и железами эндометрия ( $r=0,656$ ,  $p=0,000$ ), отрицательная экспрессией VDR в

Таблица 1. Экспрессия VDR в строме и железах эндометрия с различными исходами программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ

Группы	I (n=18)	II (n=50)	p
экспрессия VDR в строме	$4,98\pm3,29$	$7,60\pm2,73$	0,003
экспрессия VDR в железах	$5,23\pm4,37$	$7,64\pm3,60$	0,031

Таблица 2. AUC экспрессии VDR в строме и железах эндометрия

AUC	p
в железах	$0,672\pm0,079$
в строме	$0,739\pm0,063$

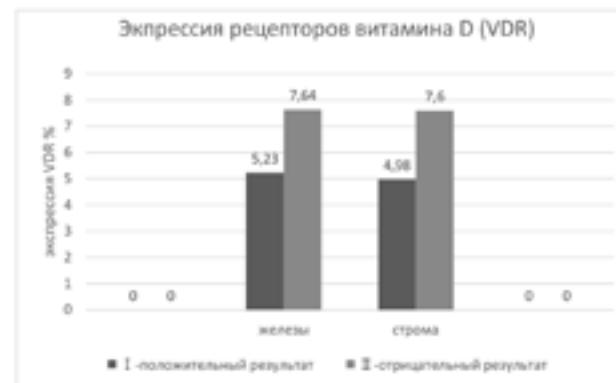


Рисунок 1. Экспрессия VDR в строме и железах в зависимости от исходов результатов ВРТ

строме и исходами программ ВРТ ( $r=-0,37$ ,  $p=0,001$ ), так и в железах ( $r=-0,26$ ,  $p=0,03$ ).

На рис. 2,3 (Примечание редактора: Эти и последующий рисунки находятся на цветной вкладке) представлены варианты гистологических картин при разных клинических исходах.

Площадь под ROC-кривой (AUC), рассчитанная методом ROC-анализа, позволяет выверить прогностические коэффициенты наступления клинической беременности и экспрессии VDR рецепторов в строме и железах эндометрия.

AUC экспрессии VDR в железах и строме эндометрия составила  $0,672\pm 0,079$  (ДИ 95%: 0,518-0,827;  $p=0,031$ ) и  $0,739\pm 0,063$  (ДИ 95%: 0,616-0,862;  $p=0,003$ ) соответственно (таблица 2).

Значения AUC экспрессии VDR и в железах, и в строме эндометрия являются статистически достоверными, однако экспрессия VDR в строме эндометрия оказалась более значимой (рисунок 4).

Пороговое значение экспрессии VDR рецепторов в строме эндометрия в точке cut-off составило 8,7%. При значении ROC-порогового параметра менее 8,7% эндометрий охарактеризовали как рецептивный, благоприятный для имплантации;  $\geq 8,7\%$  неблагоприятный для имплантации. Чувствительность и специфичность метода составила 100% и 40% соответственно.

Установлено, что снижение экспрессии VDR в строме на 1% повышает шанс на благоприятный исход в 1,3 раза.

Полученные нами данные не согласуются с указанием некоторых авторов на взаимосвязь повышенной экспрессии VDR с положительными исходами программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ [24]. J. Guo et al. [24] оценили рецептивность эндометрия у бесплодных женщин в программах ВРТ, экспрессию VDR в слизистой матки при различных исходах. В исследование были включены 16 женщин с регулярным менструальным циклом до 40 лет (средний возраст 34,6 года), с нормальным овариальным резервом. Образцы эндометрия были взяты в обе фазы менструального цикла (по 8 в каждой). Перенос эмбрионов осуществляли в криопротоколе. Экспрессия VDR у беременных оказалась выше, но без значимых статистических различий ( $p=0,083$ ), беременные женщины были значительно моложе небеременных ( $p=0,032$ ). Кроме того, маленький размер выборки (16 участников), исследование образцов

эндометрия в различные фазы менструального цикла у разных женщин являются факторами, ограничивающими значимость результатов данного исследования.

Полученные результаты объясняют данные исследований, указывающих на снижение экспрессии VDR в средней стадии фазе секреции (в период “окна имплантации”) у здоровых женщин и снижение антипролиферативного эффекта при низких уровнях экспрессии VDR [22].

## Заключение

Экспрессия рецепторов витамина D в железах и строме коррелирует. Большая прогностическая значимость определена для экспрессии рецепторов в строме эндометрия. Благоприятные исходы программ ВРТ определяют снижение экспрессии рецепторов витамина D. Оценка концентрации VDR рецепторов в строме эндометрия выступает дополнительным маркером рецептивности эндометрия: при снижении на 1% шансы на благоприятный исход возрастают в 1,3 раза.

Результаты нашего исследования позволяют расширить представления о влиянии экспрессии рецепторов витамина D на исходы беременности в программах ВРТ. ■

**Чухнина Елена Галиевна** – аспирант кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, **Воропаева Екатерина Евгеньевна** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, **Казачков Евгений Леонидович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, **Казачкова Элла Алексеевна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск.

Автор, ответственный за переписку: Чухнина Елена Галиевна, 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, 64; Телефон: +7 (919) 306-74-84; E-mail: chuhninaeg@yandex.ru

**Литература:**

1. Pilz S, Tomaschitz A, Pieber TR, Lafer I, Drechsler C, Meinitzer A, Grammer TB, Marz W. Vitamin D: clinical implications beyond musculoskeletal diseases. *LABORATORIUMSMEDIZIN.* 2011; 35:211–6 doi:10.1515/jlm.2011.025
2. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, et al. Витамин D и аспекты женской fertильности. *Гормоны (Афины).* 2017;16(1):5-21. doi: 10.14310 / horm.2002.1715
3. Monastra G, De Grazia S, De Luca L, Vittorio S, Unfer V. Vitamin D: a steroid hormone with progesterone-like activity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(8):2502-2512. doi:10.26355/eurrev\_201804\_14845
4. Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J Mol Endocrinol.* 2006;36(3):415-424. doi:10.1677/jme.1.01946
5. Wagner C.L., Taylor S.N., Dawodu A., Johnson D.D., Hollis B.W. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients.* 2012; 4(3):208-30. doi: 10.3390/nu4030208.
6. Franasiak JM, Molinaro TA, Dubell EK, Scott KL, Ruiz AR, Forman EJ, Werner MD, Hong KH, Scott RT Jr. Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(3): 315.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2014.09.029.
7. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003;170(11):5382-5390. doi:10.4049/jimmunol.170.11.5382
8. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays.* 2004;26(1):21-28. doi:10.1002/bies.10368
9. Katayama Y. Vitamin D receptor: A critical regulator of inter-organ communication between skeletal and hematopoietic systems. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 190:281-283. doi:10.1016/j.jsbmb.2019.02.001
10. Saccone D, Asani F, Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene.* 2015;561(2):171-180. doi:10.1016/j.gene.2015.02.024
11. Grzesiak M, Waszkiewicz E, Wojtas M, Kowalik K, Franczak A. Expression of vitamin D receptor in the porcine uterus and effect of 1,25(OH)2D3 on progesterone and estradiol-17 $\beta$  secretion by uterine tissues in vitro. *Theriogenology.* 2019; 125:102-108. doi:10.1016/j.theriogenology.2018.10.026
12. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Mol Endocrinol.* 2005;19(9):2222-2233. doi:10.1210/me.2004-0336
13. Sayem ASM, Giribabu N, Karim K, Si LK, Muniandy S, Salleh N. Differential expression of the receptors for thyroid hormone, thyroid stimulating hormone, vitamin D and retinoic acid and extracellular signal-regulated kinase in uterus of rats under influence of sex-steroids. *Biomed Pharmacother.* 2018; 100:132-141. doi:10.1016/j.bioph.2018.02.008
14. Jang H, Choi Y, Yoo I, et al. Vitamin D-metabolic enzymes and related molecules: Expression at the maternal-conceptus interface and the role of vitamin D in endometrial gene expression in pigs. *PLoS One.* 2017;12(10): e0187221. Published 2017 Oct 31. doi:10.1371/journal.pone.0187221
15. Zarnani AH, Shahbazi M, Salek-Moghaddam A, et al. Vitamin D3 receptor is expressed in the endometrium of cycling mice throughout the estrous cycle. *Fertil Steril.* 2010;93(8):2738-2743. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.045
16. Emam MA, Abouelroos ME, Gad FA. Expression of calbindin-D9k and vitamin D receptor in the uterus of Egyptian buffalo during follicular and luteal phases. *Acta Histochem.* 2016;118(5):471-477. doi:10.1016/j.acthis.2016.04.009
17. Cermisoni GC, Alteri A, Corti L, et al. Vitamin D and Endometrium: A Systematic Review of a Neglected Area of Research. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8):2320. Published 2018 Aug 8. doi:10.3390/ijms19082320
18. Ganguly A, Tamblyn JA, Finn-Sell S, et al. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function. *J Endocrinol.* 2018;236(2): R93-R103. doi:10.1530/JOE-17-0491
19. Yoshizawa T, Handa Y, Uematsu Y, et al. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet.* 1997;16(4):391-396. doi:10.1038/ng0897-391
20. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology.* 2000;141(4):1317-1324. doi:10.1210/endo.141.4.7403
21. Vienonen A, Miettinen S, Bläuer M, et al. Expression of nuclear receptors and cofactors in human endometrium and myometrium. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11(2):104-112. doi:10.1016/j.jsgi.2003.09.003
22. Zelenko Z, Aghajanova L, Irwin JC, Giudice LC. Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis. *Reprod Sci.* 2012;19(2):152-162. doi:10.1177/1933719111415546
23. Bergadà L, Pallares J, Maria Vittoria A, et al. Role of local bioactivation of vitamin D by CYP27A1 and CYP2R1 in the control of cell growth in normal endometrium and endometrial carcinoma. *Lab Invest.* 2014;94(6):608-622. doi:10.1038/labinvest.2014.57

24. Guo, J., Liu, S., Wang, P. et al. Characterization of VDR and CYP27B1 expression in the endometrium during the menstrual cycle before embryo transfer: implications for endometrial receptivity. *Reprod Biol Endocrinol* 18, 24 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00579-y>
25. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spirer Z, Golander A. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature*. 1979;281(5729):317-319. doi:10.1038/281317a0
26. Panda DK, Miao D, Tremblay ML, et al. Targeted ablation of the 25-hydroxyvitamin D 1alpha-hydroxylase enzyme: evidence for skeletal, reproductive, and immune dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(13):7498-7503. doi:10.1073/pnas.131029498
27. Rebut-Bonneton C, Demignon J. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on in vitro lymphocyte reactions: arguments for a role at the maternofetal interface. *Gynecol Obstet Invest*. 1991;32(3):134-138. doi:10.1159/000293014
28. Evans KN, Nguyen L, Chan J, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod*. 2006;75(6):816-822. doi:10.1095/biolreprod.106.054056
29. Rudick BJ, Ingles SA, Chung K, Stanczyk FZ, Paulson RJ, Bendikson KA. Influence of vitamin D levels on in vitro fertilization outcomes in donor-recipient cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(2):447-452. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.10.008
30. Воропаева Е.Е., Чухнина Е.Г., Казачкова Э. А., Казачков Е.Л. Влияние витамина D на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы). Уральский медицинский журнал.2019;10:8-15. doi:10.25694/URMJ.2019.10.03

# Одномоментное исследование мультиморбидной патологии у женщин с дефицитом эстрогенов

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Popov A.A., Izmozherova N.V., Oboskalova T.A.

## A simultaneous study of multimorbid pathology in women with estrogen deficiency

### Резюме

Обоснование: Наступление менопаузы является доказанным фактором риска развития целого ряда социально значимых заболеваний внутренних органов, однако прогностическая значимость тяжёлого протекания климактерия явно недооценивается.

Цель исследования: сравнительная оценка частоты наиболее социально значимых коморбидных заболеваний при типичном и атипичном течении климактерического синдрома (КС) у женщин по сравнению с женщинами с бессимптомным течением климактерия.

Методы: проведено одномоментное исследование, в которое включены 1194 женщины, обратившиеся на специализированный прием по проблемам менопаузы. При обследовании женщин использовали общепринятые методы: опрос анамнеза, и жалоб, осмотр, общеклиническое и гинекологическое обследование, инструментальные и клинико-лабораторные исследования. Наличие климактерического синдрома, степень тяжести и вариант течения оценивали с помощью менопаузального индекса. Наличие коморбидной патологии верифицировали на основании актуальных клинических рекомендаций.

Результаты: Типичный КС был диагностирован у 636 женщин, атипичное течение климактерического синдрома – в 404 случаях, у 154 обследованных проявлений климактерического синдрома не было. Частота артериальной гипертонии среди женщин как с типичным, так с атипичным течением КС была вдвое выше, чем в группе без КС. Частота диагностики ХСН, была выше при типичном течении КС по сравнению с атипичным ( $\chi^2=5,66$ ; df=1; P=0,017). Страдавшие КС женщины имели значительно большую частоту остеоартроза ( $\chi^2=27,9$ ; df=2; P=0,0001), холецистита ( $\chi^2=21,41$ ; df=2; P=0,0001), панкреатита ( $\chi^2=60,45$ ; df=2; P=0,0001), желчнокаменной болезни ( $\chi^2=9,60$ ; df=2; P=0,008). В то же время риск снижения минеральной плотности костей и остеопоротических переломов не зависел от наличия симптомов КС и характера его протекания ( $\chi^2=0,14$ ; df=2; P=0,932).

Заключение: Для женщин с КС, независимо от характера его течения, была характерна полиморбидность: число заболеваний у одной женщины, требующих лечения согласно национальным рекомендациям колебалось от 2 до 12 (медиана 4), что значительно больше, чем у женщин, не имевших КС ( $\chi^2=138,026$ ; df=14; P<0,0001)

**Ключевые слова:** климактерический синдром, коморбидная патология у женщин

**Для цитирования:** Попов А.А. , Изможерова Н.В. , Обоскалова Т.А., Одномоментное исследование мультиморбидной патологии у женщин с дефицитом эстрогенов, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 69 - 76, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.16

### Summary

Rationale: The onset of menopause is a proven risk factor for the development of a number of socially significant diseases of internal organs, but the prognostic significance of the severe course of menopause is clearly underestimated. The purpose of the study: a comparative assessment of the frequency of the most socially significant comorbid diseases in a typical and atypical course of menopause syndrome (CS) in women compared with women with asymptomatic menopause.

Aims: a comparative assessment of the frequency of the most socially significant comorbid diseases in a typical and atypical course of menopausal syndrome (CS) in women compared with women with asymptomatic menopause.

Materials and methods: a one-stage study was conducted, which included 1194 women who applied for a specialized reception

on menopause problems. When examining women, they used generally accepted methods: interviewing the anamnesis and complaints, examination, general clinical and gynecological examination, instrumental and clinical laboratory tests. The presence of menopausal syndrome, severity and variant of the course were evaluated using the menopausal index. The presence of comorbid pathology was verified based on current clinical recommendations.

Results: Typical CS was diagnosed in 636 women, atypical course of menopausal syndrome - in 404 cases, 154 examined manifestations of menopausal syndrome were not. The frequency of arterial hypertension among women with both a typical and atypical course of CS was twice as high as in the group without CS. The frequency of diagnosis of CHF was higher in a typical course of CS compared with atypical ( $\chi^2 = 5.66$ ; df = 1; P = 0.017). Women suffering from CS had a significantly higher incidence of osteoarthritis ( $\chi^2 = 27.9$ ; df = 2; P = 0.0001), cholecystitis ( $\chi^2 = 21.41$ ; df = 2; P = 0.0001), pancreatitis ( $\chi^2 = 60.45$ ; df = 2; P = 0.0001), gallstone disease ( $\chi^2 = 9.60$ ; df = 2; P = 0.008). At the same time, the risk of a decrease in bone mineral density and osteoporotic fractures did not depend on the presence of symptoms of CS and the nature of its course ( $\chi^2 = 0.14$ ; df = 2; P = 0.932).

Conclusions: For women with CS, regardless of the nature of its course, polymorbidity was characteristic: the number of diseases in one woman requiring treatment according to national recommendations ranged from 2 to 12 (median 4), which is significantly more than for women who did not have CS ( $\chi^2 = 138.026$ ; df = 14; P < 0.0001)

**Key words:** menopause syndrome, comorbid pathology in women

**For citation:** Popov A.A., Izmozherova N.V., Oboskalova T.A., A simultaneous study of multimorbid pathology in women with estrogen deficiency, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 69 - 76, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.16

## Введение

Более половины современных женщин в период наступления менопаузы страдают от широкого спектра клинических проявлений, объединяемых понятием климактерического синдрома (КС) [1]. В структуре КС выделяют, «ранние» проявления, возникающие в пременопаузе или в течение первых месяцев после наступления менопаузы. Эти симптомы включают ряд нейровегетативных нарушений, таких как приливы жара, ночной потливость, ознобы, нестабильность артериального давления, сердцебиения и других вазомоторных реакций, а также психоэмоциональные проявления: лабильность настроения, навязчивые состояния, раздражительность, плаксивость, нарушение сна, аппетита, либидо и другие эмоционально-аффективные расстройства. [2,3]. Ведущую (хотя не исключительную) роль в формировании «ранних» симптомов играет дефицит эстрогенов [1,2]. Кроме того, наступление менопаузы может осложняться «средневременными» и «поздними», главным образом обменно-эндокринными и урогенитальными (или генито-уринарными) расстройствами [1,2,3,4]. Лечение КС традиционно считается прерогативой врача-гинеколога, что отражено и в действующих национальных клинических рекомендациях [1]. Между тем, наступление менопаузы является доказанным фактором риска развития целого ряда социально значимых заболеваний внутренних органов, однако прогностическая значимость тяжёлого протекания климактерия явно недооценивается [5,6,7].

Цель исследования: сравнительная оценка частоты наиболее социально значимых коморбидных заболеваний – артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сосудистых катастроф, нарушений углеводного обмена, остеоартроза (ОА), остеопороза (ОП), а также депрессивных и тревожных расстройств – при типичном и атипичном течении КС у женщин по сравнению с жен-

щинами с бессимптомным течением климактерия.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 1194 женщины в возрасте от 28 до 64 лет (медиана 51 год, 25% – 95%: 48 – 55 лет), обратившихся на специализированный приём по проблемам менопаузы. Тяжесть проявлений КС оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) врачом, не информированным о конечной цели исследования [8]. Типичный вариант КС диагностировали при наличии «приливов» жара, ночной потливости и значений ММИ более 10 баллов по шкале нейровегетативных нарушений [8]. Атипичным считали течение КС при отсутствии типичных «приливов жара», значениях шкалы нейровегетативных нарушений 10 баллов и менее, но наличии обменно-эндокринных и/или психоэмоциональных проявлений КС [8]. Обследование включало осмотр терапевтом и гинекологом, измерение артериального давления (АД), регистрацию электрокардиограммы, массы тела, роста, окружности талии (ОТ), расчёт индекса массы тела (ИМТ). При унифицированном сборе анамнеза регистрировали перенесённые инфаркты миокарда (ИМ), нарушения мозгового кровообращения (НМК), данные репродуктивного анамнеза (см. табл. 2). Диагностика артериальной гипертензии (АГ) и стабильной стенокардии проводилась согласно рекомендациям Российского кардиологического общества [9,10]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании рекомендаций «Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение» [11]. ОА коленных, тазобедренных и межфаланговых суставов кистей диагностировали при наличии клинических и рентгенологических критерии Американской Коллегии

Ревматологов [12]. Выраженность функциональных ограничений коленных и тазобедренных суставов оценивали с помощью альгофункционального индекса Лекена [12]. ОП диагностировали с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA) поясничного отдела позвоночника [2,13]. Тревожные расстройства и депрессия являются частыми спутниками периода менопаузального перехода и менопаузы [2,3,14]. Наличие депрессии верифицировали согласно диагностическим критериям Международной Классификации Болезней 10-пересмотра (МКБ-10). Выявлялись три главных признака депрессии: подавленность настроения, по степени выраженности не соответствующая обычному, дляящаяся не менее 2-х недель; ангедония – утрата интереса или потеря способности получать удовольствие от ранее приятной деятельности; общее «снижение энергии» или выраженная утомляемость. К дополнительным признакам были отнесены: потеря уверенности и снижение самооценки; самообвинение без повода или чувство непомерной вины; повторные мысли о смерти, самоубийстве, любое суицидальное поведение; когнитивные нарушения (жалобы на затруднение осмыслиения, нарушение концентрации внимания, нерешительность, сомнения при принятии решений); пессимистическое видение будущего; нарушения сна; изменение аппетита [3,14]. Всем женщинам проводили скрининговое ультразвуковое исследование органов брюшной полости, при наличии симптомов желудочной диспепсии – эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта [15]. Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) определяли ферментативным способом на анализаторе «Cobas Integra», Roche: тест-системами «Roche Chol-2», «Roche HDL-C plus 2 gen», «Roche TG». Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле  $KA = OXC/LPVP$ . Уровень холестерина липопротеидов низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридванда. Кровь для исследования брали натощак в 8 часов из локтевой вены после 14-ти часового голодания. Наличие метаболического синдрома определяли согласно критериям АТР III [12].

#### Условия проведения

Работа выполнялась с 2018 по 2019 годы на базе МБУ ЦГБ №6 города Екатеринбурга (главный врач А.И.Степанов).

#### Исходы исследования

Основной исход исследования: оценка частоты наиболее социально значимых коморбидных заболеваний – артериальной гипертонии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сосудистых катастроф, нарушений углеводного обмена, остеоартроза (ОА), остеопороза (ОП), а также депрессивных и тревожных расстройств – при типичном и атипичном течении КС у женщин по сравнению с женщинами с бессимптомным течением климактерия.

#### Этическая экспертиза

При создании протокола исследования мы руководствовались Хельсинской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (пересмотр 59-й Генеральной

ассамблеи WMA, Сеул, Южная Корея, 2008 г.), а также документом «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей» (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects). Протокол исследования одобрен этическим комитетом МБУ ЦГБ № 6.

#### Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью статистического пакета «NCSS». Учитывая характер распределения большинства переменных, для оценки статистической значимости различий между группами использовали непараметрические критерии Краскала-Уоллиса и Манна-Уитни. Значимость различия частот оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ .

## Результаты и обсуждение

#### Объекты (участники) исследования

Для изучения коморбидных заболеваний обследованы 1194 женщины в возрасте от 28 до 64 лет (медиана 51 год, 25%-95%: 48-55 лет), обратившихся на специализированный прием по проблемам менопаузы

#### Основные результаты исследования

Типичный КС был диагностирован у 636 женщин, атипичное течение КС – в 404 случаях, у 154 обследованных проявлений КС не было (см. табл.1). Не выявлено различий между группами по возрасту, росту, массе тела, окружности талии, бедер и отношению талия/бедра (см. табл.1), однако среди женщин с типичным КС чаще встречались лица с абдоминальным ожирением (см. табл.3). Пациентки с атипичным КС отличались от других групп меньшим возрастом, более ранним наступлением менопаузы, меньшей длительностью репродуктивного периода. В группе с типичным течением КС более 2/3 женщин находились в периоде достоверной постменопаузы, причем каждая четвертая из них – в индуцированной постменопаузе (см. табл. 2). При атипичном течении в постменопаузе были лишь 55% женщин ( $\chi^2= 26,27$ ;  $df=1$ ;  $P<0,0001$ ), хирургическая менопауза отмечена в 16% случаев ( $\chi^2= 9,47$ ;  $df=1$ ;  $P=0,002$ ). Кроме того, у женщин с типичным течением КС чаще, чем при атипичном КС, выявляли миому матки ( $\chi^2= 5,63$ ;  $df=1$ ;  $P=0,017$ ). В остальном, состояние репродуктивной системы и основные параметры гинекологического анамнеза у женщин всех трёх групп практически не различались (см. табл. 2). Два случая рака молочной железы были диагностированы у женщин, более 10 лет получавших заместительную терапию эстроген-гестагенными препаратами по поводу тяжёлого и стойкого синдрома постоваректомии.

Частота АГ среди женщин как с типичным, так с атипичным течением КС была вдвое выше, чем в группе без КС (см. табл.3). Кроме того, наличие симптомов, считавшихся проявлениями КС, ассоциировалось со значимым увеличением частоты ИБС, ХСН, а также жалоб на боли в области сердца, не характерные для ИБС. Кроме того, частота диагностики ХСН, была выше при типичном течении КС по сравнению с атипичным ( $\chi^2= 5,66$ ;  $df=1$ ;  $P=0,017$ ). Женщины, страдавшие КС, значительно чаще имели перенесённые сосудистые катастрофы – ИМ

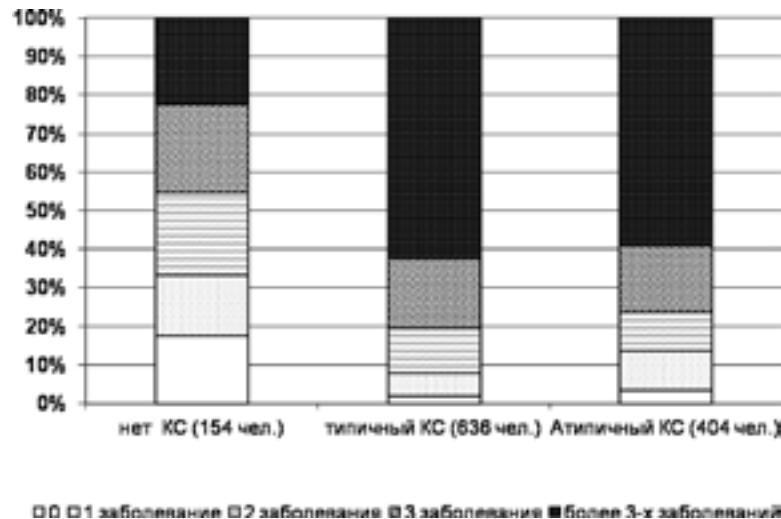


Рисунок 1. Доля женщин с климактерическим синдромом и различным числом соматических заболеваний

Таблица 1 Антропометрические показатели (медианы, 25% и 75%) обследованных женщин

	Группы			р*	р**
	Типичный КС (n=636)	Атипичный КС (n=404)	Нет КС (n=154)		
1	2	3			
Возраст, годы	52 (49 – 55)	51 (48 – 55)	52 (47 – 55)	0,002	0,008
Возраст менопаузы, годы	49 (45 – 51)	47 (44 – 50)	47 (45 – 51)	0,0003	0,002
Длительность постменопаузы, годы	2 (0 – 6)	1 (0 – 6)	2 (0 – 6,5)	0,005	0,067
Длительность КС, годы	2 (1 – 6)	2 (1 – 7)	2 (1 – 4)	0,76	0,77
Длительность репродуктивного периода, годы	35 (32 – 38)	34 (31 – 37)	34 (30,0 – 36,25)	0,0008	0,013
Масса тела, кг	72 (63 – 80)	72 (62 – 82)	67,5 (61,5 – 76,0)	0,17	0,99
Рост, см	160 (156 – 164)	160 (156 – 164)	160 (156 – 164)	0,48	0,75
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	27,99 (24,91 – 31,21)	27,60 (24,65 – 31,27)	25,3 (23,9 – 28,1)	0,88	0,95
Окружность талии, см	88 (80 – 96)	87 (78 – 97)	82 (77 – 90)	0,49	0,75
Окружность бедер, см	106 (101 – 112)	107 (100 – 114)	105 (98 – 110)	0,76	0,95
ОТ/ОБ	0,82 (0,78 – 0,85)	0,82 (0,77 – 0,87)	0,80 (0,75 – 0,83)	0,80	<0,001
Нейровегетативные проявления, баллы	18 (14 – 22)	14 (11 – 17)	8 (6 – 11)	<0,001	<0,001
Обменно-эндокринные проявления, баллы	5 (4 – 7)	5 (3 – 7)	3 (1 – 4)	0,015	<0,001
Психоэмоциональные проявления, баллы	11 (8 – 15)	10 (7 – 14)	3 (1 – 4)	0,002	0,04
ММИ, баллы	34 (27 – 43)	29 (24 – 35)	13 (0 – 17)	<0,001	<0,001

Примечание: \* – значимость различий между группами с типичным и атипичным КС (критерий Манна-Уитни)

\*\* - значимость различий между тремя группами (критерий Краскала - Уоллиса)

и НМК – в анамнезе, но разницы по их частоте между группами с типичным и атипичным течением КС не было выявлено. Повышение частоты сердечно-сосудистой патологии у больных КС ассоциировалось и с существенно более высокой частотой абдоминального ожирения и метаболического синдрома, хотя по частоте диагностированных нарушений углеводного обмена группы с различным течением КС также не различались.

Наличие клинических проявлений КС ассоциировалось со значимым увеличением частоты эмоциональ-

но-аффективных нарушений, представленных генерализованным тревожным расстройством, паническими атаками, тревожно-депрессивным расстройством, депрессивными эпизодами и др., однако различий по их частоте и структуре между женщинами с типичным и атипичным течением КС выявлено не было (см. табл.3).

Гипотиреоз значимо чаще встречался при атипичном течении КС по сравнению с группой типичного КС. (см. табл.3).

Страдавшие КС женщины имели значимо большую

Таблица 2 Характеристика репродуктивного здоровья женщин с типичным и атипичным течением климактерического синдрома

Оцененные параметры, в (%)	Климактерический синдром				Нет КС (n=154)	$\chi^2$ , df=2	P**
	Типичный (n=636)	Атипичный (n=404)	$\chi^2$ , df=1	P*			
Постменопауза	453 (71,2%)	225 (55,7%)*	26,27	<0,0001	97 (63,0%)	26,45	<0,0001
Хирургическая менопауза	153 (24,1%)	65 (16,1%)*	9,47	0,002	35 (23,2%)	9,76	0,0076
Бессплодие	63 (9,9%)	28 (6,9%)	2,74	0,97	19 (12,3%)	4,68	0,096
Миома матки	307 (48,3%)	166 (41,1%)*	5,63	0,018	60 (39,0%)	6,16	0,046
Гиперплазия эндометрия	142 (22,3%)	84 (20,8%)	0,29	0,87	26 (16,9%)	2,24	0,327
Внегенитальная беременность	25 (3,9%)	19 (4,7%)	0,36	0,83	6 (3,9%)	0,41	0,819
Самопроизвольно с прерыванием	144 (22,6%)	77 (19,1%)	0,90	0,17	34 (22,1%)	1,94	0,379
Искусственное прерывание	506 (79,6%)	323 (80,0%)	0,007	0,93	104 (67,5%)	11,67	0,003
Хронический сальпингоофорит	195 (30,7%)	119 (29,5%)	0,21	0,65	45 (29,2%)	0,23	0,981
Очаговые образования молочных желез	63 (9,9%)	44 (10,9%)	0,25	0,62	13 (8,4%)	0,772	0,680
Диффузный адномиоз молочных желез	141 (22,2%)	89 (22,0%)	0,0008	0,98	23 (14,9%)	4,14	0,126
Фиброзно-кистозная мастопатия	55 (8,7%)	35 (8,7%)	0,0002	0,99	11 (7,1%)	0,39	0,821
Рак молочной железы	2 (0,3%)	0	—	—	0	—	—

Примечание: \* – значимость различий между группами с атипичным и типичным КС

\*\* – значимость различий между тремя группами

частоту остеоартроза, хронического тонзиллита, холецистита, панкреатита, желчнокаменной болезни, имели тенденцию к более частой холецистэктомии (см. табл.4). В то же время риск снижения минеральной плотности костей и остеопоротических переломов не зависел от наличия симптомов КС и характера его протекания (см. табл.3).

Не было различий между группами и по частоте язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, однако имелась тенденция к её повышению при типичном течении КС.

Для страдавших КС, независимо от характера его течения, была характерна полиморбидность: число заболеваний у одной женщины, требующих лечения согласно национальным рекомендациям колебалось от 2 до 12 (медиана 4), что значительно больше, чем у женщин, не имевших КС ( $\chi^2=138,026$ ; df= 14; P<0,0001).

В течение последних десятилетий медицинское сообщество пришло к пониманию того, что климактерический синдром, обусловлен возрастным дефицитом половых стероидов, и поэтому считается сугубо гинекологической проблемой. Специалистами других профилей не уделяется должного внимания развитию соматической и эмоционально-аффективной патологии в этом периоде, когда закладываются основы многочисленных болезней, присущих старшему возрасту женщин [4]. Дефицит эстрогенов не только служит предиктором ряда патологических процессов, но и способствует инициации заболеваний сердца, сосудов, костей и других органов, а также

усугубляет течение уже имеющейся патологии [2,4,5,6]. Прежде всего, большие сложности испытывают женщины с патологией внутренних органов, развивающейся на фоне или параллельно с выраженным психоэмоциональными расстройствами при отсутствии клиники типичного КС (приливов, повышенной потливости). АГ, атеросклероз и ОП до момента развития угрожающих жизни осложнений (переломов, макро- и микрососудистых катастроф), протекают практически бессимптомно, но имеют у женщин ряд патогенетических особенностей, требующих в ряде случаев иного подхода к выбору терапии [5,6,16,17]. Патология щитовидной железы и расстройства углеводного обмена, находящиеся в стадии компенсации также не имеют высокоспецифичных клинических проявлений, заставляющих женщину обращаться к соответствующему специалисту за квалифицированной медицинской помощью, однако накоплено множество фактов, доказывающих, что менопауза ассоциирована с неблагоприятным метаболическим профилем и риском сахарного диабета 2 типа. [18].

В нашем исследовании не обнаружено различий в частоте основных заболеваний между типичной и атипичной формой КС. В предыдущих исследованиях нами установлено, что адекватное лечение АГ позволяет существенно уменьшить и частоту и тяжесть ряда проявлений, которые принято считать признаками КС, частности – приливов жара, потливости, сердцебиений, головокружений [19].

Таблица 3 Частота сердечно-сосудистых, эндокринных заболеваний и эмоционально-аффективных нарушений у женщин в климактерии

Оцененные параметры, n (%)	Климактерический синдром				Нет КС (n=154)	$\chi^2$ , df=2	p**
	Типичный (n=636)	Атипичный (n=404)	$\chi^2$ , df=1	p*			
Артериальная гипертония	469 (73,7%)	284 (70,3%)	3,10	0,21	58 (37,7%)	75,65	<0,0001
ИБС	85 (13,4%)	43 (10,6%)	1,61	0,20	4 (2,6%)	14,72	<0,0001
Кардиалгии	477 (75%)	285 (70,1%)	2,34	0,13	68 (44,2%)	42,29	<0,0001
ХСН	254 (39,9%)	151 (37,4%)*	5,66	0,017	17 (11,0%)	46,41	<0,0001
Перенесенный ИМ и/или НМК	30 (4,7%)	13 (3,2%)	0,98	0,32	1 (0,7%)	6,16	0,046
Нарушения углеводного обмена	69 (10,8%)	47 (11,6%)	2,51	0,47	11 (7,1%)	2,43	0,29
Метаболический синдром	204 (32,1%)	126 (32,2%)	0,08	0,76	17 (11,0%)	27,95	<0,0001
Гипотиреоз	171 (26,9%)	121 (30,0%)	9,09	0,003	34 (22,1%)	3,60	0,165
Гипертиреоз	6 (0,9%)	2 (0,5%)	0,22	0,32	1 (0,6%)	0,690	0,708
Тиреоидэктомия	39 (6,1%)	28 (6,9%)	0,18	0,66	4 (2,6%)	3,83	0,480
Абдоминальное ожирение	448 (71,3 %)	262 (65,3 %)	4,12	0,042	80 (52,6 %)	20,0	<0,0001
Депрессивные расстройства	222 (34,9%)	134 (33,2%)	0,50	0,78	19 (12,3%)	30,19	<0,0001
Тревожные расстройства	274 (43,8%)	153 (37,9%)	3,59	0,17	31 (20,1%)	27,68	<0,0001

Примечание: \* – значимость различий между группами с атипичным и типичным КС

\*\* – значимость различий между тремя группами

Таблица 4 Частота заболеваний опорно-двигательного аппарата и желудочно-кишечного тракта у женщин в климактерии

Оцененные параметры, n (%)	Климактерический синдром				Нет КС (n=154)	$\chi^2$ , df=2	p**
	Типичный (n=636)	Атипичный (n=404)	$\chi^2$ , df=1	p*			
Остеоартроз (любой локализации)	280 (44,0%)	176 (43,6%)	0,02	0,88	33 (21,4%)	27,9	<0,0001
Остеоартроз узелками Гебердена	197 (31,0%)	129 (31,9%)	0,06	0,80	33 (21,4%)	6,38	0,04
Ревматоидный артрит	14 (2,2%)	8 (2,0%)	0	0,99	2 (1,3%)	0,51	0,775
Боль в нижней части спины	391 (61,5%)	232 (57,4%)	1,69	0,19	48 (31,2%)	46,64	<0,0001
Остеопения	79 (12,4%)	48 (12,0%)	0,03	0,87	20 (14,0%)	0,14	0,932
Остеопороз, неосложненный	163 (25,7%)	104 (26,1%)	0,03	0,98	34 (23,8%)	0,92	0,63
Остеопороз, осложненный	182 (28,7%)	115 (28,8%)	0	0,99	36 (25,0%)	7,97	0,092
Хронический холецистит	454 (72,3%)	270 (67,0%)	3,29	0,07	75 (52,4%)	21,41	<0,0001
Желчно-каменная болезнь	131 (20,8%)	70 (17,5%)	1,72	0,19	14 (9,9%)	9,60	0,008
Холецистэктомия	68 (10,8%)	41 (10,3%)	0,07	0,78	6 (4,2%)	5,87	0,053
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	83 (13,3%)	61 (10,2%)	2,79	0,25	12 (8,4%)	5,24	0,073
Хронический панкреатит	58 (9,1%)	37 (9,1%)	0	0,99	6 (4,2%)	60,45	<0,001
Хр. Тонзиллит	332 (52,2%)	199 (49,3%)	0,97	0,32	59 (38,3%)	9,58	0,008
Тонзиллитомия	114 (17,9%)	76 (18,8%)	0,10	0,75	20 (13,0%)	2,71	0,257

Примечание: \* – значимость различий между группами с атипичным и типичным КС

\*\* – значимость различий между тремя группами

Выявление ассоциации КС с более высокой частотой заболеваний сердечно-сосудистой системы, и тревожно-депрессивными расстройствами позволяет рассматривать КС как важный маркер повышенного риска преждевременной смерти. Множественная сочетанная соматическая патология, ассоциированная с дефицитом эстрогенов, должна стать основанием для выделения этой группы населения для проведения комплексной первичной профилактики важнейших социально значимых заболеваний [4,15].

## Заключение

Таким образом, важнейшим фактором, который влияет на развитие разнообразной и многочисленной соматической патологии у женщин старшей возрастной группы, является дефицит половых стероидов. Следовательно, для предотвращения формирования полиморбидности необходима своевременная коррекция дефицита эстрогенов, однако актуально выявление и других факторов риска коморбидной патологии. Кроме того, менопаузальная гормонотерапия назначается с учётом уже имеющихся

расстройств, имеет определённую интервальную нишу и не должна провоцировать появление новых проблем. Поэтому тактика коррекции гормонального дефицита и лечения соматических заболеваний должны происходить одновременно с вовлечением специалистов различных профилей с целью обеспечить долговременную стратегию сохранения здоровья женщин и стремления к активному долголетию. ■

**Попов Артем Анатольевич**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, **Измажерова Надежда Владимировна** д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, **Обоскалова Татьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Попов А.А. 620028 Екатеринбург, улица Репина, д. 3, телефон: +7 9122497149, e-mail: art.popov@mail.ru

## Литература:

1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Клинические рекомендации. Российское общество акушеров-гинекологов, Российская ассоциация по менопаузе ID: KP117 М.; 2016. 45. *Menopause and menopause in women. Clinical recommendations. Russian society of obstetricians and gynecologists, Russian menopause Association ID: KP117 M.; 2016. 45.*
2. Юрнева С.В., Ермакова Е.И. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. Акушерство и гинекология. 2018; 7: 32-38. *Yureneva S.V., Ermakova E.I. Menopause and menopausal status in a woman. Akusherstvo i Ginekologija/Obstetrics and Gynecology. 2018; (7): 32-8. (in Russian).* <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.7.32-38>
3. Гаспарян С.А., Дросова Л.Д., Карпов С.М., Хрипунова А.А. Использование менопаузальной гормональной терапии в коррекции когнитивных нарушений у 157-62. *Gasparyan S.A., Drosova L.D., Karpov S.M., Khripunova A.A. Use of menopausal hormone therapy in the correction of cognitive impairment in menopausal women. Akusherstvo i Ginekologija/Obstetrics and Gynecology. 2018; (12): 157-62. (in Russian)/* <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.12.157-162>
4. Радзинский В.Е. Вечная молодость... *Status Praesens. 2019; 4[59]08: 7-9. Radzinsky V. E. Eternal youth... Status Praesens. 2019; 4[59]08: 7-9. (in Russian)*
5. Nesarat N., Brumback L., Luo Y. et al. Timing of hormone replacement therapy and coronary artery calcium progression: the Multi-Ethnic study of Atherosclerosis Society of Cardiovascular Computed Tomography. 2016. Annual Scientific Meeting; June 23; Orlando, Fl. Abstract 94.
6. Dinger J., Bardenheuer K., Heineman K. Drosiprenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric. 2016; 19(4):349-356*
7. Юрнева С.В., Ильина Л.М., Эбзиева З.Х. Менопаузальные вазомоторные симптомы: социальные аспекты, динамика, кардиометаболические риски и возможности гормональной терапии. Акушерство и гинекология. 2019; 1: 26-32. *Yureneva S.V., Ilyina L.M., Ebzieva Z.K. Menopausal vasomotor symptoms: social aspects, dynamics, cardiometabolic risks, hormone therapy options. Akusherstvo i Ginekologija/Obstetrics and Gynecology. 2019; (2): 26-32. (in Russian).* <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.1.26-32>
8. Yu C., Kor C., Weng S., Chang C., Chen C., Wu C. Symptomatic menopausal transition and risk of subsequent stroke. *Peer J. 2019; 7:e7964.* <https://doi.org/10.7717/peerj.7964>
9. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. 51c. *Stable coronary heart disease. Clinical recommendations. Ministry of health of the Russian Federation; 2016. 51c.*
10. Артериальная гипертензия у взрослых Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2016. *Hypertension in adults Clinical guidelines. Ministry of health of the Russian Federation; 2016.*
11. Клинические рекомендации ОСЧН – ПКО – ПХМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХЧН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение Кардиология. 2018; 58(S6). 164 c. DOI: 10.18087/cardio. 2475 Clinical

- recommendations of the OSSN-RKO-RNMOT. Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (CHF). Diagnostics, prevention and treatment of Cardiology. 2018; 58(S6). 164 p. DOI: 10.18087/cardio. 2475*
12. Попов А.А. Соматическая патология у женщин в климактерии: клинико-функциональные, психологические и организационно-методические аспекты: дисс. ... докт.мед.наук. Екатеринбург, 2009. 250с. Popov A. A. Somatic pathology in women in climacterium: clinical and functional, psychological and organizational and methodological aspects: Diss. ... doctor of medical Sciences. Yekaterinburg, 2009. 250S.
13. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению, и профилактике остеопороза. Проблемы эндокринологии. 2017; 63(6): 392-426. Melnichenko G. A., Belya Zh. E., Rozhinskaya L. Y. et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis, treatment, and prevention of osteoporosis. Problems of endocrinology. 2017; 63(6): 392-426.
14. Maki P.M., Kornstein S.G., Joffe H. et al. CONSENSUS RECOMENDATIONS. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. Menopause. 2018; 25(1): 1069-1085.
15. Раевская О.А. Как для себя. Status Praesens. 2019; 4[58]08: 79-81. Raevskaia O. A. As for yourself. Status Praesens. 2019; 4[58]08: 79-81.
16. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Психические аспекты и нарушение жирового обмена в климактерии. Andreeva E. N., Sheremeteva E. V. Mental aspects and v fat metabolic disturbances in menopause. Akusherstvo i Ginekologija/Obstetrics and Gynecology. 2019; (9): 165-72. (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.165-172>.
17. Протасова А.Э., Юрнева С.В., Байрамова Н.Н., Комедина В.И. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии. Акушерство и гинекология. 2019; 5:43-48. Protasova A. E., Yureneva S. V., Bayramova N. N., Komedina V. I. Menopause, obesity and comorbidity: possibilities of menopausal hormone therapy. Akusherstvo i Ginekologija/Obstetrics and Gynecology. 2019; (5):43-48. (in Russian). <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5.43-48>.
18. Slopien R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frotczak A. et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. Maturitas. 2018; 117:6-10
19. Андреев А.Н., Измозжерова Н.В., Попов А.А., Степанова Л.В. Тактика заместительной гормональной терапии у женщин с артериальной гипертензией. Клиническая медицина. 2003; 7: 56 – 59. Andreev A. N., Izmozherova N. V., Popov A. A., Stepanova L. V. Tactics of hormone replacement therapy in women with arterial hypertension. Clinical medicine. 2003; 7: 56 – 59.

Воронцова А.В., Назарова К.А., Звычайный М.А..

УДК 618.174  
DOI 10.25694/URMJ.2020.06.19

# Добропачественная патология молочных желез и особенности лактации

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Екатеринбург

Vorontsova A.V., Nazarova K.A., M.A.Zvychainyi M.A.

## Benign pathology of the breast and especially lactation

### Резюме

В статье представлены данные по особенностям состояния молочных желез и лактации у женщин с доброкачественной патологией молочных желез

**Ключевые слова:** молочные железы, доброкачественная патология молочных желез, беременность, лактация

**Для цитирования:** Воронцова А.В., Назарова К.А., Звычайный М.А., Добропачественная патология молочных желез и особенности лактации, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 77 - 81, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.19

### Summary

The article presents data on the characteristics of the state of the breast and lactation in women with benign pathology of the breast

**Key words:** breast, benign pathology of the breast in during, pregnancy, breastfeeding

**For citation:** Vorontsova A.V., Nazarova K.A., M.A.Zvychainyi M.A., Benign pathology of the breast and especially lactation, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 77 - 81, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.19

### Введение

В последние времена и в научных исследованиях, и в клинической практике значительное внимание уделяется доброкачественной патологии молочной железы (МЖ), но чаще в свете профилактики развития рака МЖ [1]. Рак молочной железы (РМЖ) встречается в 3–5 раз чаще на фоне доброкачественных заболеваний молочных желез и в 30–40 раз чаще при узловых формах мастопатии на фоне пролиферативных процессов [2]. При этом следует понимать, что стадии патологического процесса могут быть значительно разделены во временном промежутке. Большинство патологических состояний молочной железы манифестируют уже в период интенсивного роста и развития детского организма [2]. По данным М.Л.Травиной и соавт [2], распространность патологии МЖ у девочек 8–17 лет оказалась на уровне 216,9%; при этом лидирующие позиции по частоте встречаемости заняли: мастопатия – 65,3%, масталгия – 61,4% и солитарная киста – 53,7%. Что касается девочек и подростков г.Екатеринбурга, то по данным главного внештатного специалиста – гинеколога детского и подросткового возраста Управления здравоохранения администрации г.Екатеринбурга при проведении профилактических осмотров среди девочек 15–17 (50390 человек, прошедших профосмотр) за 2019 год уже 332 подростка (0,66%)

имеют отклонения в состоянии МЖ – в том числе у 79 девочек выявлена диффузная или очаговая мастопатия; тогда как на среди девушек 15–17 лет с гинекологическими заболеваниями (7365 человек), зарегистрированными врачом кабинета гинекологии детей и подростков за 2019 доля выявленной патологии молочных желез выявлена уже у 7,9% (диффузная и очаговая патология молочных желез – у 3,95%).

В связи с этим закономерно возникает вопрос о том состоянии МЖ, с которым эти подростки подойдут к беременности и лактации. С одной стороны – существенные гормональные изменения на протяжении беременности оказывают многообразное влияние на уже существующую патологию МЖ и могут способствовать развитию новых патологических изменений [1,3]. С другой стороны – качественная лактация крайне важна для формирования полноценного здоровья ребенка и матери. Грудное молоко является абсолютно безальтернативным продуктом вскармливания, обеспечивающим надежную защиту от инфекционных, аллергических и других заболеваний, в идеальном соотношении содержит необходимые ингредиенты для реализации генетической программы [4]. За последние годы накопилась информация убедительно доказывающая, что увеличение числа детей, получающих искусственное вскармливание прямо про-

порционально снижению уровня здоровья детского населения [4,5]. Кроме того, во время лактации происходит окончательное формирование МЖ (формирование долек IV и III типа, обладающих меньшей пролиферативной активностью), что может снизить риск развития рак МЖ в последующем [1,3].

Тем не менее, в научной и практической литературе мы не обнаружили достаточной информации, отражающей особенности лактации при наличии у родильниц доброкачественной дисплазии МЖ. В основном рассматриваются вопросы появления, диагностики и терапии заболеваний молочных желез уже во время беременности или лактации [3].

Цель исследования – выявить особенности течения беременности и лактации при доброкачественной патологии МЖ.

### Материалы и методы

На базе акушерского стационара №1 и КДП ЖК ЕКПЦ были проведены: анализ индивидуальных карт беременных, анкетирование и осмотр родильниц. При анкетировании родильниц фиксировались следующие данные: возраст, росто-весовые показатели, анамнез жизни, акушерский и гинекологический анамнезы, осложнения беременности, родов и послеродового периода, субъективные параметры оценки состояния молочных желез во время беременности и в послеродовом периоде.

В исследование вошли 60 родильниц: основная группа – 30 пациенток, имеющих доброкачественную патологию МЖ (диффузно-кистозная мастопатия – у 96,6% и у 3,3% – солитарные кисты), и контрольная группа – 30 родильниц без патологии МЖ. Средний возраст женщин основной группы оказался 34 (0,95) года и был статистически значимо выше ( $t=3,98$ ), чем в контрольной группе (28,7 лет (1,03)). Исходный ИМТ до наступления беременности у женщин обеих групп практически не отличался друг от друга (в основной группе – 25,45 (1,12) кг/м<sup>2</sup>, в контрольной группе – 24,35 (0,95) кг/м<sup>2</sup>,  $t=0,75$ ), тем не менее у обследованных основной группы чаще встречалось ожирение 3 степени – 13,3% против 0% в контрольной группе. При этом нужно отметить, что ожирение пропорционально связано с развитием патологии МЖ как минимум в связи повышенной продукцией эстрогенов в жировой ткани и гиперинсулинемией.

Следует указать, что данные анамнеза жизни обследованных женщин, в том числе и семейного анамнеза онкологических заболеваний, не показали статистически значимых изменений в обеих группах.

Наличие патологии молочной железы подтверждалось наличием результатов УЗИ МЖ и консультацией маммолога еще до наступления беременности, в связи с тем, что при анализе обменных карт ни в одной не было упоминания о наличии патологии МЖ.

Критерии исключения из исследования: возраст

**Таблица 1. Особенности состояния МЖ у женщин с доброкачественной патологией МЖ на протяжении беременности**

Характеристика состояния МЖ	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	Результаты статистического анализа
Болезненность и неприятные ощущения в молочной железе (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	20% (7,30); 6	26,6% (8,07); 8	ОР= 1,3 Критерий Фишера=0,56 Хи-квадрат=0,373 Р=0,542 (стат. не значима) $r_{xy}$ – несущественная сила связи
Выделения из соска (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	40% (8,94); 12	26,6% (8,07); 8	ОР=0,667 Критерий Фишера=0,411 Хи-квадрат=1,200 Р=0,274 (стат. не значима) $r_{xy}$ – слабая сила связи.
Изменение соска и околососковой области (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	36,6% (8,80); 11	13,3% (6,21); 4	ОР =0,364 Критерий Фишера=0,07 Хи-квадрат=4,356 Р=0,037 (стат. значима) $r_{xy}$ – средняя сила связи
Изменения на коже МЖ (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	10% (5,48); 3	0	ОР=0,0 Критерий Фишера=0,11 Хи-квадрат=3,158 Р=0,076 (стат. не значима) $r_{xy}$ – средняя сила связи
Увеличение размера МЖ (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	93,3% (4,56); 28	100% (0); 30	ОР=1,07 Критерий Фишера=0,245 Хи-квадрат=2,069 Р=0,151 (стат. не значима) $r_{xy}$ – средняя сила связи

младше 18 лет и старше 50 лет; наличие заболеваний или состояний у женщины, при которых грудное вскармливание является противопоказанием или временно ограничено – ВИЧ, ВПГ в стадии обострения, химиотерапевтическое лечение, прием психотропных препаратов; заболевания ребенка, при которых грудное вскармливание недопустимо – классическая галактоземия, валинолейцинурия, фенилкетонурия; преждевременные роды до 37 недель; осложнения послеродового периода со стороны женщины, при которых грудное вскармливание временно ограничено – сепсис; низкие баллы по шкале Апгар, связанные с осложнениями в родах; генные мутации у ребенка, выявленные в ходе беременности.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению

нию, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50), а также показатели асимметрии и эксцесса. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, нами рассчитывался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т.е обнаружения различий там, где их нет. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение точного критерия Фишера  $p>0,05$  свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, значение  $p<0,05$  – об их наличии. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель относительного риска (ОР), отражающий во сколько раз риск исхода при наличии фактора риска выше риска исхода при отсутствии фактора риска. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции  $r_{xy}$  Пирсона. Значения коэффициента корреляции  $r_{xy}$  интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока: <0,1 – корреляционная связь отсутствует, 0,1-0,3 – связь слабая, 0,3-0,5 – связь умеренная, 0,5-0,7 – связь заметная, 0,7-0,9 – высокая связь и

Таблица 2. Календарная оценка появления молока/молозива

Появление молока/молозива (сутки)	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	Результаты статистического анализа
Появление молозива на 1 сутки (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	100% (0); 30	86,6% (6,21); 26	ОР=0,867 Критерий Фишера=0,05 Хи-квадрат=4,286 Р=0,039 (стат. значима) $r_{xy}$ – средняя сила связи
Появление молозива на 2 сутки (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	0	13,3% (6,21); 4	ОР= бесконечный Критерий Фишера=0,11 Хи-квадрат=4,286 Р=0,039 (стат. значима) $r_{xy}$ – средняя сила связи
Появление молока на 2 сутки (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	20% (7,30); 6	0	ОР=0,0 Критерий Фишера=0,01186 Хи-квадрат=6,667 Р=0,010 (стат. значима) $r_{xy}$ – относительно средняя сила связи
Появление молока на 3 сутки (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	70% (8,37); 21	63,3% (8,80); 19	ОР=0,905 Критерий Фишера=0,598 Хи-квадрат=0,300 Р=0,584 (стат. не значима) $r_{xy}$ – несущественная сила связи
Появление молока на 4 сутки (интенсивный показатель (ошибка показателя); количество человек, имеющих признак)	10% (5,48); 3	36,7% (8,80); 11	ОР=3,667 Критерий Фишера=0,017 Хи-квадрат=5,963 Р=0,015 (стат. значима) $r_{xy}$ – относит сильная сила связи

0,9-0,99 – весьма высокая теснота корреляционной связи.

## Результаты и обсуждение

### Оценка МЖ во время беременности

В период беременности болезненные и неприятные ощущения в области МЖ в основной группе (у 26,6%) встречались чаще (но статистически не значимо), по сравнению с женщинами контрольной группы (у 20%). Что интересно, выделения из соска на протяжении беременности (40% в контрольной группе против 26,6% в основной;  $p=0,542$ ), изменения околососкового кружка и соска (36,6% в контрольной группе против 13,3% в основной;  $p=0,037$ ), изменения кожи в области МЖ (10% в контрольной группе против 0% в основной группе;  $p=0,076$ ) были обнаружены в большей степени у женщин контрольной группы. Если изменения кожи МЖ, околососкового кружка и соска могут быть связанны с изменением структуры коллагена, особенностей индивидуальный гормональных изменений во время бе-

ременности, нутриентного статуса и т.д. и не зависят от доброкачественной патологии МЖ, то почему выделения из МЖ были чаще у беременных без патологии МЖ мы объяснить не смогли.

### Особенности состояния МЖ во время лактации

Как видно из Таблицы 2, при существующей доброкачественной патологии МЖ молозиво и молоко появлялось статистически значимо более поздно по сравнению с контрольной группой: молозиво – на вторые сутки (у 13,3%), а молоко – на третьи (у 63,3%) и четвертые (у 36,7%) сутки; то есть процесс становления лактации задерживается в среднем на один день.

Что касается субъективной оценки состояния МЖ во время лактации (чувство потепления МЖ, боль или неприятные ощущения во время лактации), то между группами не было выявлено статистически значимых различий. В обеих группах новорожденный практически сразу засыпал после кормления.

Докармливание смесями в основной группе не при-

Таблица 3. Характеристика лактации и состояния МЖ

Характеристика	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=30)	Результаты статистического анализа
Чувство потепления МЖ	100% (0); 30	100% (0); 30	OR=1,00 Критерий Фишера=1,0 Хи-квадрат=менее 0,001 P=1,0 (стат. не значима) $r_{xy}$ – сильная сила связи
Боль или неприятные ощущения во время лактации	33,3% (8,61); 10	43,3% (9,05); 13	OR=1,300 Критерий Фишера=0,595 Хи-квадрат=0,635 P=0,426 (стат. не значима) $r_{xy}$ – слабая сила связи
Выделения необычного цвета или запаха из МЖ	0	0	
Новорожденный засыпает после кормления	90% (5,48); 27	100% (0); 30	OR=1,11 Критерий Фишера=0,118 Хи-квадрат=3,158 P=0,076 (стат. не значима) $r_{xy}$ – средняя сила связи
Прием препаратов для «улучшения» лактации	3,3% (3,28); 1	0	OR=0,00 Критерий Фишера=0,500 Хи-квадрат=1,017 P=0,314 (стат. не значима) $r_{xy}$ – слабая сила связи
Докармливание смесями	10% (5,48); 3	0	OR=0,0 Критерий Фишера=0,118 Хи-квадрат=3,158 P=0,076 (стат. не значима) $r_{xy}$ – средняя сила связи
Соотношение ребенка по массо-ростовым показателям со сверстниками	100% (0); 30	96,7% (3,28); 29	OR=0,967 Критерий Фишера=0,500 Хи-квадрат=1,017 P=0,314 (стат. не значима) $r_{xy}$ – слабая сила связи
Обращение за мед. помощью, связанное с МЖ	0	0	
Время прекращения лактации	0	0	

менялось, но 3,3% детей имели снижение массы тела в первые сутки, выходившее за пределы нормы, что вероятно связано с задержкой становления лактации. В то время как в контрольной группе потребовался прием лекарственных препаратов для улучшения лактации (3,3%, n=1) и докармливание новорожденного (10%, n=3), однако изменения массо-ростовых показателей у новорожденного не было зафиксировано.

### Заключение

Добропрочесственная патология МЖ подразумевает наличие в ткани МЖ гормональных, метаболических и структурных изменений. Определенный вклад в развитие диффузной и очаговой добропрочесственной патологии МЖ можетнести наличие ожирения, особенно 3 степени (обнаруживаемое статистически значимо чаще у женщин основной группы – в 13,3% случаях по сравнению с 0% в контрольной группе, p < 0,037). В связи с этим, снижение массы тела у женщин до нормативных пределов может способствовать снижению частоты развития добропрочесственной патологии МЖ.

Выявленный нами факт задержки появления молозива и молока у женщин с добропрочесственной патологией МЖ (примерно на 1-2 дня по сравнению с женщинами без добропрочесственной патологии МЖ) возможно свя-

зан именно с существующими гормональными и структурными нарушениями. Самое главное, что у родильниц с существующей добропрочесственной патологией МЖ возможно снижение массо-ростовых показателей новорожденного. И это требует более серьезной подготовки женщин с добропрочесственной патологией МЖ к наступлению беременности и лактации.

К сожалению, ни в одной из проанализированных нами обменно-уведомительных карт не было выявлено данных о наличии патологии МЖ, хотя женщины проходили обследование у маммолога еще до наступления настоящей беременности. Недоучет имеющейся патологии МЖ может с одной стороны – негативно сказаться на процессе лактации, а с другой стороны, принимая во внимание значительные колебания гормонального фона во время беременности, – возможно стать фоном для развития более серьезной патологии МЖ. ■

**Воронцова Анна Валерьевна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, **Звычайный Максим Александрович**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, **Назарова К.А.**, Автор, ответственный за переписку: Воронцова А.В. E-mail: a\_valerevna@mail.ru

### Литература:

1. Добропрочесственная дисплазия молочной железы: клинические рекомендации. Москва, 2018. 48 с. (письмо Минздрава РФ от 7 ноября 2018 г. №15-4/10/2-7235)
2. Травина М.Л., Попов А.Г., Попов С.А., Куликова Е.В. Опыт работы отделения маммологии детского и подросткового возраста на базе ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. №5 (70); 18-27
3. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56(3):143-159. doi:10.5468/ogs.2013.56.3.143
4. Raissian KM, Su JH. The best of intentions: Prenatal breastfeeding intentions and infant health. *SSM Popul Health.* 2018;5:86-100. doi:10.1016/j.ssmph.2018.05.002
5. Lyons KE, Ryan CA, Dempsey EM, Ross RP, Stanton C. Breast Milk, a Source of Beneficial Microbes and Associated Benefits for Infant Health. *Nutrients.* 2020;12(4):1039. doi:10.3390/nu12041039

# Женщины в период менопаузального перехода и постменопаузы – оценка состояния женщин в рамках диспансеризации

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A., Strelova D.A., Geets A.V.

## **Women during the menopausal transition and postmenopause - an assessment of the status of women in the framework of the medical examination**

### **Резюме**

В статье рассмотрены некоторые показатели здоровья, определенные в рамках диспансеризации 2019 среди женщин, находящихся в период менопаузального перехода и постменопаузы

**Ключевые слова:** диспансеризация, гинекологическая патология, менопаузальный переход, постменопауза

**Для цитирования:** Воронцова А.В., Звычайный М.А., Стрелова Д.А., Геец А.В., Женщины в период менопаузального перехода и постменопаузы – оценка состояния женщин в рамках диспансеризации, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 82 - 88, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.20

### **Summary**

The article discusses some health indicators defined in the framework of the clinical examination 2019 among menopausal women and postmenopausal women, as well as the severity of menopausal syndrome among women and their relationship to menopausal hormone therapy

**Key words:** clinical examination, gynecological pathology, menopausal transition, postmenopause

**For citation:** Vorontsova A.V., Zvychainyi M.A., Strelova D.A., Geets A.V., Women during the menopausal transition and postmenopause - an assessment of the status of women in the framework of the medical examination, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 82 - 88, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.20

### **Введение**

Менопаузальный переход и менопауза – это естественные периоды в жизни женщины [1]. В мире общая численность женского населения старше 50 лет в настоящее время составляет более 500 млн, в России в возрасте 40-69 лет – 29 млн (около 30% всего населения) [1], а в Екатеринбурге и Свердловской области старше 45 лет – каждая вторая женщина. И уже через 10 лет, согласно прогнозам демографов, более 1,2 млрд. женщин будут находиться в постменопаузе [1]. При этом длительность постменопаузы составляет 30-40% от всей продолжительности жизни женщины и на данный момент почти треть своей жизни женщина проводит в состоянии гормонального дефицита, обуславливающего многочисленные нарушения в состоянии всех органов и систем женского организма, приводящие к развитию хронических неин-

фекционных заболеваний – сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа, остеопороза и т.д. [2] Так, например, наличие «приливов жара» – одного из наиболее частых нейро-вегетативных симптомов снижения половых гормонов ассоциировано с развитием различных сердечно-сосудистых заболеваний, причем риск развития ишемической болезни сердца может сохраняться в течение 14 лет [3,4]. Поэтому крайне важно с точки зрения сохранения здоровья и продления жизни обеспечить адекватное состояние женщин в эти непростые для женского организма периоды. С другой стороны, в России, по статистическим данным, более 39% граждан пенсионного возраста продолжают работать, а половина из этого количества – женщины 55–59 лет [1,5]. Следовательно, существует необходимость обеспечить женщинам перименопаузального и постменопаузального возраста адек-

ватную работоспособность, высокий уровень качества здоровья и качества жизни в современном мире [6].

Диспансеризация – это один из видов обследования здоровья населения, представляющий собой комплекс мероприятий, в том числе медицинский осмотр врачами нескольких специальностей (в том числе и акушерами-гинекологами) с применением необходимых методов обследования (с точки зрения выявления гинекологической патологии – выявление злокачественных клеток при цитологическом исследовании мазки из цервикального канала и с наружной части шейки матки; маммография), определение групп состояния здоровья, проведение профилактического консультирования и, при необходимости, лечебно-оздоровительных мероприятий и динамического наблюдения за состоянием здоровья выявленных больных. Проведение диспансеризации позволяет на ранних этапах выявить хронические неинфекционные заболевания: болезни системы кровообращения (в первую очередь ишемической болезни сердца и cerebrovascularных заболеваний), злокачественные новообразования, сахарный диабет, хронические болезни легких; а также факторы риска этих заболеваний; а значит, своевременно провести необходимые профилактические, лечебные, реабилитационные и оздоровительные мероприятия для коррекции факторов риска, предотвращения развития заболеваний, их осложнений и достижения активного долголетия. Регулярное прохождение диспансеризации способствует выявлению заболеваний на ранних стадиях, когда лечение наиболее эффективно. Ежегодное проведение диспансеризации работающих групп женского населения старше 40 лет может способствовать своевременному выявлению факторов риска развития соматической и гинекологической патологии (в том числе, наличие менопаузальных нарушений – нейро-вегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных расстройств).

Цель исследования – оценка показателей здоровья женщин в период менопаузального перехода и постменопаузы в рамках диспансеризации.

## Материалы и методы

Проспективное исследование было проведено на базе поликлиники одного из ЛПУ г.Екатеринбурга. Были обследованы женщины, находящиеся в период менопаузального перехода и в постменопаузе, обратившиеся на терапевтический прием с лечебно-диагностической или консультативной целью и прошедшие обследование в рамках диспансеризации по месту жительства. При достижении выбранного количества пациенток, находящихся в каждом из периодов, было сформировано 2 равные группы: 1 группа – 20 женщин в постменопаузе (возраст 62,91 (2,62) года), 2 группа – 20 женщин в менопаузальном переходе (возраст 47,6 (2,22) года).

У женщин, обратившихся на прием к терапевту, были произведены: сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр (определение массы тела, роста, расчет индекса массы тела (ИМТ)), а так же оценивались лабораторные (количество эритроцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина, холестерина, глюкозы, результат онкоцито-

логического исследования мазков, полученных из цервикального канала и с наружной поверхности шейки матки) и инструментальные (маммография) данные, проведенные в рамках диспансеризации 2019; дополнительно проводилось анкетирование с помощью менопаузальной шкалы Грина (Рисунок 1).

Использование шкалы Грина рекомендовано к использованию для определения тяжести менопаузальных симптомов (уровень доказательности В, уровень достоверности доказательств 2) [7]. Инструмент содержит 21 вопрос, каждый из которых необходимо оценить от 0 до 3 баллов в зависимости от степени его выраженности (где 0 – отсутствие симптома и 3 – максимальная выраженность симптома). Можно выделить 5 подгруппы вопросов: 1-11 вопрос – оценка психологических симптомов (1-6 вопрос – уровень тревожности, 7-11 вопрос – уровень депрессии), допустимое значение – 10 баллов; 12-18 вопрос – соматические симптомы, допустимое значение 6 баллов; 19-20 вопрос – вазомоторные симптомы (нейро-вегетативные), допустимое значение – 4 балла; 21 вопрос – наличие сексуальной дисфункции [8]. При суммировании всех баллов получаем: 1-11 баллов – слабая выраженная менопаузальная расстройств, 12-19 – умеренная выраженная и 20 баллов и более – тяжелые менопаузальные симптомы.

Что касается обследования женщин в период менопаузального перехода или постменопаузе га приеме врача акушера-гинеколога, то в соответствии с клиническими рекомендациями [7] в перечень исследований входят некоторые исследования, проводимые и при диспансеризации – определение ИМТ, АД, онкоцитологическое исследование, маммография, клинический анализ крови, общий холестерин, глюкоза.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик - StatSoft.Inc). В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Полученное значение

точного критерия Фишера  $p>0,05$  свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий, значение  $p<0,05$  – об их наличии. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями  $x$  и  $y$ , имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции  $r$ ху Пирсона. Значения коэффициента корреляции  $r$ ху интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока:  $<0,1$  – корреляционная связь отсутствует,  $0,1-0,3$  – связь слабая,  $0,3-0,5$  – связь умеренная,  $0,5-0,7$  – связь заметная,  $0,7-0,9$  – высокая связь и  $0,9-0,99$  – весьма высокая теснота корреляционной связи.

### Результаты и обсуждение

#### Менопаузальные нарушения

Что касается наличия менопаузальных расстройств, то среди опрошенных женщин первой группы отметили факт наличия у них климактерических нарушений на момент анкетирования 15% ( $n=3$ ), а коррекцию менопаузальных симптомов ранее проводили 25% женщин (из них, 15% применяли препараты на основе фитоэстрогенов, а 10% – менопаузальную гормональную терапию). То есть, в итоге 35% пациенток первой группы знали или предполагали о наличии у них менопаузальных нарушений. И ни одна из женщин данной группы на момент исследования не принимала каких-либо препаратов для лечения менопаузальных симптомов.

Во второй группе обследованных о наличии у них на данный момент менопаузальных нарушений сообщили 65% ( $n=13$ ), причем корректировали имеющиеся нарушения лишь 20% пациенток (прием гормональных препаратов).

При детализации симптомов, которые женщины связывали именно с «менопаузой», оказалось, что 87,5% ( $n=10$ ) пациенток среди проанкетированных первой и второй группы подразумевали именно наличие «приливов жара», а наличие других симптомов не расценивали как менопаузальные нарушения.

При проведении специального анкетирования женщин обеих групп с помощью менопаузальной шкалы Грина было выяснено (таблица 1), что среднее значение уровня психологического симптомов среди женщин постменопаузы (10,25 (3,35) балла) и менопаузального перехода (10,45 (3,25) балла) превышало допустимое значение (10 баллов), что свидетельствовало о выраженных психоэмоциональных нарушениях в обеих группах женщин. Уровень выраженности соматических симптомов у женщин в обеих группах достоверно отличался: в первой группе среднее значение составило 8,35 балла, во второй группе 3,85 (1,56) балла, при допустимом значении до 6 баллов, следовательно, в группе постменопаузальных женщин общесоматические расстройства были выражены интенсивнее, чем у женщин менопаузального перехода ( $p<0,05$ ). Следует отметить, что несмотря на то, что «приливы жара» (один из вазомоторных симптомов) наиболее часто ассоциируется с менопаузальными нарушениями, средняя выраженность вазомоторных проявлений в обеих группах женщин не превышала порогового (4 балла) и статистически не отличалась в разных группах:

среднее значение в первой группе – 1,45 (0,82) балла, во второй – 1,75 (0,96) балла.

В итоге, интегральный показатель выраженности менопаузальных расстройств среди женщин в постменопаузе оказался 20,05 (5,09) балла, что свидетельствовало о наличии тяжелых менопаузальных проявлений, тогда как в группе женщин в периоде менопаузального перехода среднее значение было статистически значимо ниже ( $p<0,05$ ), составило 16,5 (4,59) балла и соответствовало средней степени тяжести менопаузальных симптомов.

Полученные данные свидетельствуют о недооценки женщинами наличия и тяжести менопаузальных нарушений. Данный факт предполагает обязательное активное выявление менопаузальных симптомов как минимум на основе применения шкалы Грина в соответствии с имеющимися рекомендациями.

#### Наличие гинекологической патологии

При анализе наличия гинекологической патологии и ее структуры в обеих группах выяснено, что среди женщин в постменопаузе частота встречаемости патологии составила 50% ( $n=10$ ): в структуре преобладали гиперпластические процессы репродуктивной системы (миома матки – 40% ( $n=4$ ), гиперплазия эндометрия без атипии – 20% ( $n=2$ )), а у 40% ( $n=4$ ) была выполнена ампутация матки (показания к операции не указываются).

В группе женщин менопаузального перехода наличие патологии отмечалось в 70% случаев ( $n=14$ ). Чаще всего встречалась миома матки – 50% ( $n=7$ ), при этом множественная миома была обнаружена у 28% ( $n=4$ ). Также наблюдались гиперплазия эндометрия без атипии – у 20% ( $n=3$ ), кисты яичников (гистологическая характеристика не уточняется) – у 20% ( $n=3$ ) и аденомиоз 3 степени – у 10% ( $n=1$ ).

Следует отметить, что ни в первой, ни во второй группе не было упоминания ни о наличии менопаузальных нарушений, ни о состоянии молочных желез.

#### Цитологическое исследование

По данным, полученным при онкоцитологическом исследовании материала, полученного с поверхности шейки матки и из цервикального канала (забор которой осуществлялся в рамках диспансеризации), установлено, что в группе женщин в постменопаузе нормальная цитологическая картина наблюдалась в 65% случаев ( $n=13$ ), цитограмма воспаления – в 25% ( $n=5$ ), CIN-1 – в 10% случаев ( $n=2$ ). В группе женщин в периоде менопаузального перехода воспалительная цитограмма наблюдалась у 40% ( $n=8$ ); а цервикальная интраэпителиальная неоплазия встречалась также в 10% случаев (из них, по одной пациентке обнаружена CIN-1 (5%) и CIN-2 (5%); у остальных обследованных (50%) наблюдалась нормальная цитологическая картина. Заключений цитологического исследования на основе системы Bethesda при диспансеризации не было ни у одной из пациенток в обеих группах.

#### Маммография

Также были проанализированы результаты проведенной маммографии. Выяснено, что в первой группе в 80% случаев ( $n=16$ ) встречалось заключение «фиброзно-жировая инволюция» (ФЖИ), в 15% случаев ( $n=3$ ) на-

Таблица 1. Результаты опроса по менопаузальной шкале Грина

Показатели	1 группа (n=20)	2 группа (n=20)	Значимость различий
Показатель психологического здоровья, балл	10,25 (3,35)	10,45 (3,25)	p<0,05
Показатель физического здоровья, балл	8,35 (2,41)	3,85 (1,56)	p<0,05
Показатель вазомоторных нарушений, балл	1,45 (0,82)	1,75 (0,96)	p>0,05
Интегральный показатель климактерических расстройств, балл	20,05 (5,09)	16,51 (4,59)	p<0,05

Таблица 2. Перечень диагнозов, выставленных по итогам первого этапа диспансеризации

Нозология	Первая группа (n=20)	Вторая группа (n=20)	Точный критерий Фишера (двусторонний)
Гипертоническая болезнь (I1.9)	40%	25%	0,33830
Гиперхолестеринемия (E75.5)	20%	15%	0,70374
ДФКМ (N60.1)	10%	20%	0,42159
Остеохондроз позвоночника (M42.1)	10%	10%	1,000000
Хронический гастрит (K29.3)	10%	10%	1,000000
Полип ободочной кишки (K63.5)	10%	0%	0,24359
Дисплазия ШМ (N87.9)	0%	5%	0,50000
Условно здоров (Z00)	0%	15%	0,11538
Итого	100%	100%	

блудились кисты молочных желез, а в 5% случаев (n=1) фиброаденома молочной железы (ФАМ). У женщин второй группы женщин в 50% случаев (n=10) было дано заключение «диффузная фиброзно-кистозная мастопатия», в 20% случаев обнаружены кисты молочных желез, в 15% случаев – ФАМ молочной железы и в 15% - ФЖИ молочных желез. Следует отметить, что, заключения ММГ, выполненной в рамках диспансеризации, не соответствуют ни современной международной системе BIRADS [9], ни клинико-рентгенологической классификации Рожковой Н.И. [10].

#### Наличие соматической патологии

Соматическая патология в обеих группах встречалась в 100%, ввиду того что исследование проводилось на терапевтическом приеме, т.е. все пациентки имели жалобы и установленные диагнозы. Однако, в группе пациенток в постменопаузе преобладали хронические неинфекционные заболевания (диагноз выставлен в соответствии с МКБ-Х) – гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), остеоартроз, ишемическая болезнь, бронхиальная астма (БА), часто встречалось сочетание данных заболеваний, особенно ГБ, СД 2 типа и остеоартроза, что объясняется общей патогенетической основой – дефицит половых гормонов, метаболические нарушения, ожирение.

В группе женщин менопаузального перехода встречались также и острые заболевания – как причина обращения на терапевтический прием, такие как ОРВИ, обострение хронического тонзиллита, но доля их составила лишь 30% (n=6). Среди хронических заболеваний (70%; n=12) были такие же заболевания, как и в первой группе – ГБ, СД 2 типа, БА, заболевания ЖКТ (хронический гастрит, холецистит, панкреатит). То есть женщины переходного периода уже имели достаточно серьезный набор

заболеваний, который может или ограничивать прием менопаузальной гормональной терапии или потребовать индивидуализацию выбора траектории ведения данных пациенток с учетом имеющихся рисков.

Следует отметить, что ранее диагноз ожирения не был выставлен ни у одной из обследованных женщин.

#### Индекс массы тела

Значение ИМТ у женщин переходного периода составило 25,42 (2,34) кг/м<sup>2</sup>. При этом, женщин с ИМТ в пределах 18,5-24,9 оказалось 45% (n=9); а наличие избыточной массы тела и ожирения было выявлено у 35% (n=7) и у 10% (n=2) обследованных второй группы соответственно. Недостаточная массы тела была обнаружена у 10% (n=2) пациенток этой группы.

Что касается пациенток в постменопаузе, то значение ИМТ в первой группе составило 30,52 (3,21) кг/м<sup>2</sup> и статистически значимо (p<0,001) превысило среднее значение ИМТ у женщин во второй группе. Количество женщин с ИМТ в пределах 18,5-24,9 в первой группе оказалось лишь 15% (n=3), а наличие избыточной массы тела и ожирения было выявлено у 50% (n=10) и у 35% (n=7) соответственно. Недостатка массы тела не было ни у одной из женщин в постменопаузе.

#### Клинический анализ крови

В результате анализа результатов исследования клинического анализа крови в обеих группах женщин, наличие анемии I степени оказалось примерно у одинакового количества женщин обеих групп (35% (n=7) – у женщин в постменопаузе и 40% (n=8) – у женщин менопаузального перехода), а минимальное значение гемоглобина составило 104 г/л в первой группе и 96 г/л – во второй группе.

Наличие анемии в постменопаузе, вероятно связана с негинекологическими причинами, тогда как у женщин менопаузального перехода гиперпластические процессы

Симптомы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
	сильно не беспокоит	немного беспокоит	сильно беспокоит	очень сильно беспокоит
1. Учащенное и сильное сердцебиение				
2. Чувство напряженности или нервозности				
3. Нарушения сна				
4. Возбудимость				
5. Приступы паники				
6. Трудности в концентрации				
7. Чувство усталости или нехватки энергии				
8. Потеря интереса к большинству вещей				
9. Чувство несчастливости или депрессия				
10. Плаксивость				
11. Раздражительность				
12. Ощущение головокружения или обморочности				
13. Давление или стеснение в голове или теле				
14. Онемение или покалывание в частях тела				
15. Головные боли				
16. Боли в мышцах или в суставах				
17. Потеря чувствительности в руках или стопах				
18. Затрудненное дыхание				
19. Приливы жара				
20. Ночная потливость				
21. Потеря интереса к сексу				

Рисунок 1. Шкала Грина (перевод Д.И.Бурчакова)

репродуктивной системы могут способствовать снижению гемоглобина, наряду с возможными негинекологическими факторами.

Биохимический анализ крови (общий холестерин, глюкоза)

Оказалось, что среднее значение уровня холестерина (при верхней границе нормы до 5,2 ммоль/л) в первой группе было равным 6,04 (1,72) ммоль/л (у 55% - выше нормы), во второй – 5,39 (1,08) ммоль/л (у 55% - выше нормы), т.е. в обеих группах обследованных женщин имеет место гиперхолестеринемия и необходимо определение липидного спектра, оценки уровня тиреотропного гормона с целью выяснения причин и необходимости назначения медикаментозной липидснижающей терапии или/и диетотерапии. Среднее значение уровня глюкозы в первой группе составило 5,78 (1,32) ммоль/л, во второй – 4,87 (1,08) ммоль/л (норма до 6,1 ммоль/л), при этом процентное количество женщин имеющих гипергликемию натощак в первой группе было в 6 раз больше – 30% (n=6) по сравнению со второй группой – 5% (n=1). Кроме того, было выяснено, что между ИМТ и уровнем холестерина в обеих группах имеется положительная корреляционная связь средней силы ( $r_{xy}=0,36$ ), а между ИМТ

и уровнем глюкозы крови натощак корреляционная связь средней силы положительной направленности ( $r_{xy}=0,42$ ). Таким образом, чем выше ИМТ, тем больше уровень и глюкозы, и холестерина в сыворотке крови, которые повышают риск развития и прогрессирования хронических неинфекционных заболеваний, сопровождающихся развитием инвалидности или ранней смертности.

Итоговые результаты первого этапа диспансеризации

Заключительным моментом первого этапа диспансеризации является посещение участкового терапевта, который выставляет диагноз, дает дальнейшие рекомендации и в случае необходимости отправляет на второй этап (дообследование). В конечном итоге, терапевт выделяет группы пациентов, однородных по состоянию здоровья и степени активности патологического процесса для удобства дальнейшего их наблюдения. В таблице 2 представлены диагнозы, которые были выставлены на момент заключительного первого этапа диспансеризации (диагноз выставлен в соответствии с МКБ-Х).

Как видно из представленных данных сравниваемые группы статистически значимо не отличались между собой ни по частоте встречаемости перечисленных диагнозов, ни по наличию «условно здоровых» пациенток.

При сравнении результатов обследования и выставленных диагнозов обращают на себя внимание следующие несоответствия:

- по результатам онкоцитологического исследования цервикального мазка дисплазия шейки матки была диагностирована у 10% женщин первой группы и у 10% пациенток второй группы), однако, в качестве диагноза «дисплазия шейки матки неуточненная» была выставлена лишь у 5% женщин второй группы;
- что подразумевалось под диагнозом N60.1 «ДФКМ» у пациенток обеих групп осталось совсем не понятным, так как в данном случае ни одно из заключений ММГ не умещалось по количеству имеющегося диагноза ДФКМ; кроме того в диагноз не было вынесено наличие очаговых образований – фиброаденомы и солитарных кист.
- так, повышение уровня холестерина было выявлено у 55% обследованных в обеих группах, тогда как диагноз E75.5 был выставлен лишь у 20% и 15% женщин в первой и второй группе соответственно;
- диагноз «Нарушение гликемии натощак» не был выставлен ни у одной из женщин, имеющих превышение нормального уровня глюкозы;
- диагноз «Ожирение» так же отсутствовал у всех женщин, имеющих ИМТ 30 и более;
- диагноз «Анемия» так же отсутствовали у всех женщин, имеющих снижение гемоглобина.

## Заключение

Результаты проведенного обследования в рамках диспансеризации свидетельствуют о неблагополучном состоянии здоровья женщин не только в постменопаузе, но и в период менопаузального перехода – наличие ожирения, анемии, гипергликемии, гиперхолестеринемии, CIN-1 или CIN-2, диффузной и очаговой патологии молочных желез. Обнаружение данных изменений, особенно еще на стадии ранних отклонений, уже требует более детального обследования пациентов и активной тактики врача и пациента. Однако, в результате проведения перво

вого этапа диспансеризации выявленные метаболические или структурные изменения не выставляются в диагноз, что обесценивает саму идею диспансеризации. Имеющиеся отклонения интерпретируются без использования современных классификаций, а порой используются несуществующие термины.

Наличие менопаузальных нарушений на терапевтическом приеме не учитывается и, соответственно, не рассматривается в качестве фактора риска развития соматической патологии. Тем не менее, у обследованных женщин, прошедших диспансеризацию, при дополнительном обследовании были выявлены менопаузальные нарушения средней степени тяжести. При этом, обращает на себя внимание, что наличие «приливов жара» не является единственным проявлением менопаузальных нарушений – вазомоторные симптомы при анализе анкетирования по шкале Грина имели допороговые значения (менее 4 баллов) и на первое место выходили психо-эмоциональные и обменно-эндохринные симптомы. Кроме того, женщины в периоде менопаузального перехода и в постменопаузе не ассоциируют ухудшение в состоянии своего здоровья с наличием менопаузальных расстройств; а значит, они активно не сообщают об этом на приемах у врача.

Таким образом, для обеспечения сохранения здоровья и работоспособности у женщин в период менопаузального перехода и постменопаузы крайне важно и активное выявление менопаузальных проявлений со стороны врача, и просветительская работа среди женского населения, способствующая повышению медицинской грамотности населения и формированию внимательного отношения к своему здоровью. ■

**Воронцова Анна Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Звычайный Максим Александрович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Стрелова Д.А., Геец А.В. Автор, ответственный за переписку: Воронцова А.В. E-mail: a\_valerevna@mail.ru**

## Литература:

1. Ткачева О.Н. Профилактика преждевременного старения у женщин/ О.Н.Ткачева, Ю.Э.Доброхотова, Е.Н.Дудинская //Методические рекомендации. – 2017. – С. 5-6
2. Baber R. J., Panay N., Fenton A. et al. The IMS Writing Group 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // Climacteric. 2016. Vol. 19(2). P. 109–150.
3. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, et al. Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(6):e0157417. Published 2016 Jun 17. doi:10.1371/journal.pone.0157417
4. Herber-Gast, G., Brown, W., & Mishra, G. (2014). Hot flushes and night sweats are associated with coronary heart disease risk in midlife: a longitudinal study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 122(11), 1560–1567. doi:10.1111/1471-0528.13163
5. Lobo R.A., Davis S.R., de Villiers T.J. et al. Prevention of diseases after menopause // Climacteric. 2014. Vol. 17. P. 540–556.
6. Лопатина О.В. Факторы женского здоровья с точки зрения старения репродуктивной системы и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний / О.В. Лопатина, В.Е. Балан, О.Н. Ткачева, Н.В. Шарашкина, А.С. Журавель // Альманах клинической медицины. – 2015. – Т.1. – №37. – С. 111-117
7. Менопауза и климактерическое состояние у жен-

- цин: клинические рекомендации. Москва, 2016 (утверждено профессиональным сообществом: Российское общество акушеров-гинекологов Российской ассоциации по менопаузе).
8. <https://www.corptransinc.com/sites/greeneclimactericscale/instrument-information.aspx> (шкала Грина)
  9. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, et al. ACR BI-RADS Atlas®, Breast Imaging Reporting and Data System, 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2013
  10. Методические рекомендации по профилактике рака молочной железы (Общероссийская общественная организация «Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы»). Москва, 2018. 24 с.

# Особенности прохождения студентами производственной практики «Помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля» на разных клинических базах

УФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Vorontsova A.V., Rosyuk E.A., Koval M.V.

## Peculiarities of students completing practical training “Assistant physician in the hospital of an obstetric-gynecological profile” at different clinical bases

### Резюме

**Обоснование:** Практическая подготовка в условиях реальной клинической работы позволяет повысить не только профессиональную подготовку обучающихся, но и их мотивацию к обучению. Проведение производственной практики, безусловно, зависит от многих факторов, тем не менее огромное значение имеет клиническая база, на которой студенты не только приобретают практические навыки и формируют профессиональные компетенции, но и получают опыт общения в медицинском коллективе.

**Цель исследования:** выяснение особенностей проведения производственной практики «Помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля» на разных клинических базах в рамках одного города.

**Методы:** проведено анонимное письменное анкетирование студентов, проходящих производственную практику «Помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля» параллельно на двух клинических базах (база №1 – 27 студентов 4 курса лечебно-профилактического факультета и база №2 – 23 студента 4 курса лечебно-профилактического факультета)

**Результаты:** По результатам анкетирования подавляющее большинство опрошенных студентов 4 курса оценили условия прохождения практики как хорошие. Была выявлена существенная разница в отношении медицинского персонала к практикантам. На базе №2 отношение медицинского персонала к студентам было оценено как «удовлетворительное» или «неудовлетворительное» (грубое, резкое общение, унижение) в 65,2%, что напрямую повлияло на уровень освоения практических навыков (34,7% не отметили динамического роста) и негативно отразилось на выбор данного направления специализации в будущем (не видят себя в профессии 60,9% студентов).

**Заключение:** в результате анкетирования студентов получены данные, подтверждающие важность позитивного настроя врачей к практикантам для повышения их мотивации к приобретению новых знаний и навыков

**Ключевые слова:** производственная практика, помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля, клиническая база

**Для цитирования:** Воронцова А.В., Росюк Е.А., Коваль М.В., Особенности прохождения студентами производственной практики «Помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля» на разных клинических базах, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 89 - 94, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.17

### Summary

**Rationale:** Practical training in real clinical work allows you to increase not only the professional training of students, but also their motivation for learning. Conducting industrial practice, of course, depends on many factors, nevertheless, the clinical base on which students not only acquire practical skills and form professional competencies, but also gain experience in communication in the medical team, is of great importance.

**Aims:** to clarify the features of the production practice "Assistant physician of the hospital obstetric-gynecological profile" at different clinical bases within the same city.

**Methods:** an anonymous written questionnaire was conducted of students undergoing practical training "Assistant physician of the obstetric-gynecological hospital" in parallel at two clinical bases (base No. 1 - 27 fourth-year students of the Faculty of Medicine and base No. 2 - 23 fourth-year students of the therapeutic and prophylactic faculty)

**Results:** According to the results of the survey, the vast majority of 4-year students surveyed rated the practical conditions as good. A significant difference was found in the attitude of medical personnel towards trainees. On the basis of No. 2, the attitude of medical personnel to students was rated as "satisfactory" or "unsatisfactory" (rude, harsh communication, humiliation) in 65.2%, which directly affected the level of development of practical skills - 34.7% did not note dynamic growth and negatively affected the choice of this direction of specialization in the future (60.9% of students do not see themselves in the profession). **Conclusions:** As a result of a student survey, data were obtained confirming the importance of a positive attitude of doctors to interns to increase their motivation to acquire new knowledge and skills

**Key words:** industrial practice, assistant doctor at the obstetric-gynecological hospital, clinical base

**For citation:** Vorontsova A.V., Rosyuk E.A., Koval M.V., Peculiarities of students completing practical training "Assistant physician in the hospital of an obstetric-gynecological profile" at different clinical bases, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 89 - 94, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.17

### Введение

В связи с изменением концепции обучения и внедрением нового Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования (ФГОС ВО), предусматривающего выпуск специалиста с квалификацией «Врач общей практики», существенно повысились требования к уровню теоретической и практической подготовки специалистов [1]. Производственная практика «Помощник врача стационара» является важным продолжением теоретического и практического курсов первых четырех лет обучения в медицинском университете.

Практическая подготовка в условиях реальной клинической работы позволяет повысить не только профессиональную подготовку обучающихся, но и их мотивацию к обучению [2]. Ориентация на компетентностный подход привела к тому, что были разработаны профессиональные компетенции, включающие в себя не только знания, умения и навыки, но и систему сформированных ценностных ориентаций, способность к профессиональному росту, личностное отношение, личную ответственность за качество труда и принятия решений, опыт самостоятельной деятельности и коммуникативную культуру [3,4]. Производственная практика организуется в соответствии с Приказом Министерства образования и науки РФ от 27 ноября 2015 г. № 1383 «Об утверждении Положения о практике обучающихся, осваивающих основные профессиональные образовательные программы высшего образования» [5]. Для проведения студенческой практики в качестве помощника врача стационара акушера-гинеколога предусматривается заключение договоров с профильными лечебно-профилактическими учреждениями с хорошим уровнем мощности (клиническими базами) города Екатеринбурга и Свердловской области. Распределение студентов на клинические базы проводится в соответствии с приказом ректора университета.

Проведение производственной практики, безусловно, зависит от многих факторов, тем не менее огромное значение имеет клиническая база, на которой студенты

не только приобретают практические навыки и формируют профессиональные компетенции, но и получают опыт общения в медицинском коллективе. В настоящее время всё большую актуальность приобретают исследования, посвященные удовлетворенности профессией, уровню психоэмоционального напряжения медицинских работников и студентов медицинских вузов [6, 7]. В связи с этим особое значение имеет мониторинг качества прохождения одного направления производственной практики студентов-медиков на разных клинических базах. Качество практики в данном случае следует понимать, как способность образовательного продукта или услуги соответствовать предъявляемым нормам государственного стандарта и социального заказа [8].

Цель исследования: оценка особенностей проведения и качества производственной практики «Помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля» на разных клинических базах в рамках одного города.

### Материалы и методы

#### Дизайн исследования

Проведено открытое, одномоментное сравнительное исследование с анализом данных анонимного письменного анкетирования студентов, проходящих производственную практику «Помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля» параллельно на двух клинических базах (база №1 – 27 студентов 4 курса лечебно-профилактического факультета и база №2 – 23 студента 4 курса лечебно-профилактического факультета) по следующим пунктам: комфортность (раздевалка, комната для самостоятельной работы, санитарно-гигиенические условия, питание) прохождения практики, условия организации выполнения навыков (на тренажерах, в клинике), отношение к Вам медицинского персонала, какую форму выполнения санитарно-просветительской работы Вы выбрали и почему Вы выбрали данный вариант санитарно-просветительской работы, возникло ли у Вас при прохождении практики желание стать акушером.

ром-гинекологом, достоинства и недостатки практики. Студенты, распределенные на разные клинические базы, имели сходный балл теоретической подготовки по результатам освоения первых дидактических модулей по дисциплине «Акушерство и гинекология».

#### Статистический анализ

Для статистического анализа данных и построения графиков использовали пакеты прикладных программ Microsoft office 2012. Сравниваемые параметры описывали простым указанием количества студентов и доли для каждой категории.

### Результаты и обсуждение

#### Основные результаты исследования и их обсуждение

Продолжительность рабочего времени у студентов при прохождении практики «Помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля» в организациях составляет 36 часов в неделю, кроме того, во время прохождения практики студент должен провести дваочных дежурства (продолжительность ночного дежурства составляет 12 часов). В связи с этим вопросы комфорта, перерыва на обед, санитарно-гигиенические условия прохождения практики являются для студентов-практикантов крайне актуальными. По результатам анкетирования подавляющее большинство опрошенных студентов 4 курса оценили эти условия как хорошие (таблица 1) вне зависимости от места прохождения практической подготовки, хотя 26% студентов оценили комфортность условий прохождения практики на базе №2 лишь как «удовлетворительные». На первом этапе проведения практики необходимые практические умения и навыки отрабатываются до совершенства на тренажерах под контролем руководителей практической подготовки. Согласно проведенному анкетированию, материально-техническую базу и возможность выполнения навыков на тренажерах подавляющее большинство студентов-практикантов оценили хорошо и предложили заменить старые тренажеры на новые.

В разработанном Положении об организации и прохождении практики указано, что условия для участия студентов в оказании медицинской помощи совместно создают образовательные учреждения и организации в сфере здравоохранения. Руководитель организации в сфере здравоохранения обязан обеспечить безопасные условия труда студентов. Контролируют выполнение обучающимися работ, связанных с будущей профессиональной деятельностью, непосредственно сотрудники организации в сфере здравоохранения и образовательного учреждения. Но, к сожалению, нигде не указано, кто несет ответственность в случае возможного осложнения при выполнении манипуляций студентом-практикантом, их халатного отношения к выполнению обязанностей, ошибки или неосторожного преступления. Студенты априори не могут нести профессиональной ответственности – у них нет ни диплома, ни сертификата специалиста и т.д. Кроме того, специальность «Акушерство и гинекология» подразумевает очень бережное соблюдение этики и деонтологии, сохранение врачебной тайны и принятие мнения пациентки при ее лечении. Вероятно, по

этим соображениям, условия для выполнения практических навыков в клинике на «отлично» оценили лишь 6% проанкетированных на обеих клинических базах, а 21% (база №2) - как неудовлетворительные.

К освоению навыка проведения санитарно-просветительской работы среди пациенток родильного дома студенты-практиканты подошли инициативно и с интересом на обеих клинических базах - существенной разницы в освоении данного практического навыка в различных ЛПУ выявлено не было. Информационный листок и беседа с женщиной явились наиболее распространенной и простой формой освоения данного навыка во время прохождения практики. Вариант стенгазеты и фотоотчета по практике выбрали 15% студентов только на базе №1. Следует отметить, хотя проведение учебно-исследовательской работы активно приветствуется преподавателями, лишь у 4% студентов с каждой клинической базы санитарно-просветительская работа с пациентами явились базой для научной деятельности, публикаций и выступлений НОМУС.

Являясь составной частью учебно-воспитательного процесса подготовки компетентных специалистов, производственная практика выполняет функции формирования общекультурных ценностей, корпоративной этики, любви к профессии, выступающие в качестве важнейших личностных ценностей и целей профессиональной деятельности, опосредуемых психологической культурой врача. Они определяют особенности и характер отношений специалиста-медика с окружающей действительностью и тем самым осуществляют психическую регуляцию социальной активности и поведения врача в условиях профессиональной деятельности.

Важными условиями сохранения комфортного нравственно-психологического климата, высоконравственной атмосферы в процессе работы являются такие качества коллектива, как доброжелательность, чувство товарищества, толерантность, доверие. Соблюдение общепринятых норм поведения, в особенности таких как вежливость, корректность, внимание друг к другу, исполнительность, верность слову, товарищество, правдивость, являются необходимым условием для формирования будущего врача. Тем не менее была выявлена существенная разница в отношении медицинского персонала к практикантам. На базе №2 отношение медицинского персонала к студентам было оценено как «удовлетворительное» или «неудовлетворительное» (грубое, резкое общение, унижение) в 65,2% (Рисунок 1), что напрямую повлияло на уровень освоения практических навыков – 34,7% не отметили динамического роста (Рисунок 2), и негативно отразилось на выборе данного направления специализации в будущем (не видят себя в профессии 60,9% студентов). На базе №1 все студенты оценили личное отношение персонала к практикантам положительно, но в подавляющем большинстве случаев в анкетах фигурировал ответ «хорошо» - 17 человек (63%), «отлично» поставили 6 студентов (22%); при этом положительный прогресс в освоении практических навыков был у 77,7% проанкетированных (Рисунок 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика условий практики и организации

Параметры оценки	Комфортность условий прохождения практики (%)	Отработка навыков на тренажерах (%)	Отработка навыков в клинике (%)
База №1 (n=27)			
Отлично	15	12	6
Хорошо	67	65	50
Удовлетворительно	11	23	44
Неудовлетворительно	0	0	0
База №2 (n=23)			
Отлично	14	16	6
Хорошо	60	69	26
Удовлетворительно	26	15	47
Неудовлетворительно	0	0	21

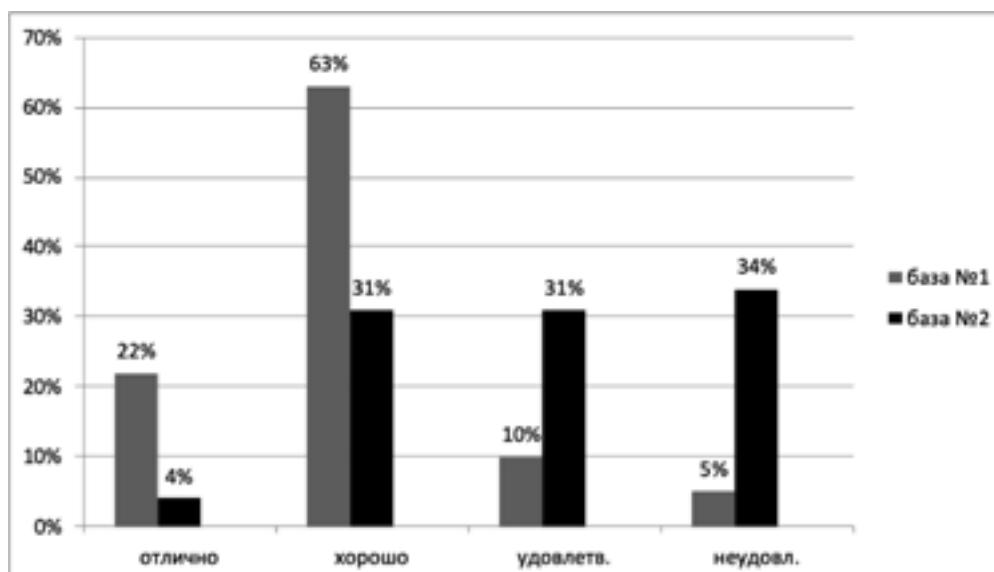


Рисунок 1. Отношение медицинского персонала к студентам на разных клинических базах

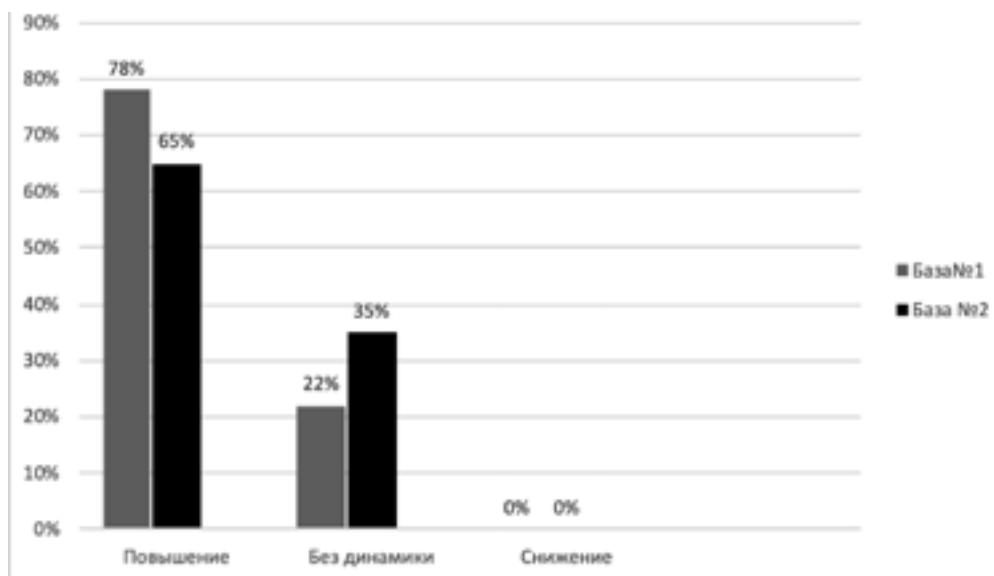


Рисунок 2. Изменение уровня практических навыков после прохождения практики на разных клинических базах

## Заключение

Производственная практика «Помощник врача стационара акушерско-гинекологического профиля», проведенная на разных клинических базах города Екатеринбурга, дает студентам разный уровень освоения практических навыков. При проведении анкетирования мы не ставили перед собой цель сравнить разные ЛПУ, тем более что они относятся к разным группам медицинских учреждений по возможности оказания медицинской помощи во время родов и в послеродовом периоде (поэтому мы и не указали конкретные ЛПУ). Но нам было крайне важно понимать с какими сложностями сталкиваются студенты при освоении практических навыков в клинике; почему студенты, имеющие схожие оценки при прохождении теоретического курса, показывают разные достижения при прохождении практической подготовки; и каким образом можно повысить уровень практической подготовки у студентов-практикантов. Негативное отношение персонала к студентам-практикантам явилось основным недостатком практики, препятствующим позитивной динамике овладения практическими навыками. При организации производственной практики, возможно, следует лишний раз предварительно проводить работу с медицинским персоналом о соблюдении кодекса корпоративной этики со студентами-практикантами, так как особенности клинических баз, на которых студенты проходят производственную практику во многом определя-

ют возможность полноценного освоения практических навыков, отношение студентов к будущей профессии и формируют определенный тип их поведения при работе в медицинском коллективе.

В связи с высокой заинтересованностью органов управления здравоохранением в притоке в лечебные учреждения региона компетентных и ответственных кадров весьма важно понимание организаторами здравоохранения, что практическая подготовка врачей в студенческие годы происходит не только в учебных аудиториях, сколько у постели пациента, в операционной, внутри коллектива медицинских работников. В связи с этим медицинская организация, являющаяся клинической базой колледжа или университета, где осуществляется обучение будущих медицинских кадров, должна создавать условия и для освоения умения выполнения манипуляций и операций, и для формирования поведенческих навыков, основанных на принципах этики и деонтологии. ■

**Воронцова А. В.**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, **Росюк Е. А.**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, **Коваль М.В.**, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Воронцова А. В. e-mail: a\_valerevna@mail.ru

## Литература:

1. Федеральный государственный образовательный стандарт высшего профессионального образования по направлению подготовки (специальности) 060101.65 – лечебное дело: сайт. – URL: <https://www.kantiana.ru/iop/managers/list/19.pdf> (Дата обращения 14.02.2015). *Federal State Educational Standard of Higher Professional Education in the Field of Training 2015*
2. Куница В.Н., Новосельская Н.А., Кирсанова Н.В. Первый опыт прохождения летней производственной практики студентами – медиками в Крыму. *Инновации в науке: сб. ст. по матер. IV междунар. науч.-практ. конф. 2016; 2: 57-66. Kunicia V.N., Novosel'skaya N.A., Kirsanova N.V. The first experience of passing summer practical training by medical students in Crimea. Innovacii v nauke 2016;(2):, 57-66 (in Russian).*
3. Шеметова Г.Н., Рябошапко А.И., Губанова Г.В., Красникова Н.В., Беляева Ю.Н. Профилактическая работа терапевта: формирование компетенций. *Фундаментальные исследования. 2014; 7: 166-169. Shemetova G.N., Ryaboshapko A.I., Gubanova G.V., Krasnikova N.V., Belyaeva U.N. Therapist's preventative work: building competencies. Fundamental'nye issledovaniya. 2014; (7): 166-169 (in Russian).*
4. Шеметова Г.Н., Красникова Н.В., Рябошапко А.И., Губанова Г.В. Общеврачебная практика (семейная медицина): подготовка высококвалифицированного специалиста. *Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014; 4 (10):1060-1061. Shemetova G.N., Krasnikova N.V., Ryaboshapko A.I., Gubanova G.V. General practice (family medicine): training a highly qualified specialist. Byulleten' medicinskikh internet-konferencij. 2014.; 4 (10):1060-1061(in Russian).*
5. Об утверждении Положения о практике обучающихся, осваивающих основные профессиональные образовательные программы высшего образования: Приказ Министерства образования и науки РФ от 27 ноября 2015; N 1383. *On approval of the Regulation on the practice of students mastering the main professional educational programs of higher education: Prikaz Ministerstva obrazovaniya i nauki RF ot 27 noyabrya 2015; N 1383. (in Russian).*
6. Юткина О.С. Изучение психоэмоционального уровня студентов при симуляционном обучении в медицинском вузе. *Проблемы современной науки и образования. 2017; 3 (85): 104-106. Yutkina O.C. Studying the psychoemotional level of students in simulation training at a medical university. Problemy sovremennoj nauki i obrazovaniya. 2017; 3 (85): 104-106. (in Russian).*
7. Кобякова О.С., Деев И.А., Кулаков Евгений Сергеевич, Хомяков К.В., Тюфилин Д.С. Профессиональное выгорание врачей различных специальностей. *Здравоохранение. 2017; 10 (10): 104-106. (in Russian).*

- воохранение Российской Федерации. 2017; 2: 16. Kobyakova O.S., Deev I.A., Kulikov Evgenij Sergeevich, Homyakov K.V., Tyufilin D.S. Professional burnout for doctors of various specialties. Zdravooохранение российской Федерации. 2017; 2: 16 (in Russian).
8. Колесников О.Л. Прачева А.А., Худякова О.Ю. Оценка удовлетворенности работодателей качеством подготовки студентов-медиков во время прохождения практики в медицинских учреждениях. Педагогика и психология в контексте современных исследований проблем развития личности: сборник материалов 10-й международной науч.-практ. конф., Махачкала 2016; 14-16. Kolesnikov O.C., Pracheva A.A., Hudyakova O.U. Assessment of employer satisfaction with the quality of training of medical students during internships in medical institutions. Pedagogika i psihologiya v kontekste sovremennoy issledovanij problem razvitiya lichnosti: sbornik materialov 10-j mezhdunarodnoj nauch.-prakt. konf., Mahachkala. 2016; 14-16.

# Последствия COVID-19 для психического здоровья общества: постановка проблемы, основные направления междисциплинарных исследований

<sup>1</sup>Министерство здравоохранения Свердловской области, г. Екатеринбург; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», г. Екатеринбург

Tsvetkov A.I., Naboichenko E.S., Borzunov I.V., Vershinina T.S.

## Consequences of COVID-19 on the mental health of society: statement of the problem and main directions of interdisciplinary research

### Резюме

Целью данной работы явилось определение медико-психологических и социокультурных условий, оказывающих влияние на качественные показатели психосоциального здоровья различных категорий населения и выявление групп риска в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. На основе анализа литературы, посвященной текущей ситуации с пандемией, дается обоснование необходимости исследования психического здоровья общества в период пандемии и научно обоснованной разработки рекомендаций и мер преодоления последствий психоэмоциональных нарушений. Обсуждаются результаты междисциплинарного пилотажного исследования разных групп населения, в том числе медицинских работников; обнаружены различной степени расстройства адаптации, эмоциональной стабильности; выявлены группы риска; предложена предварительная классификация копинг-стратегий групп населения; приводятся результаты апробации программ психологического сопровождения и обучения самопомощи в условиях пандемии COVID-19; определены основные направления междисциплинарных исследований в посткоронавирусный период

**Ключевые слова:** коронавирус, эпидемия, COVID-19, общественное здоровье, психическое здоровье населения, группы риска, стресс, тревожность, психологическое сопровождение в период пандемии, профилактика последствий пандемии

**Для цитирования:** Цветков А.И., Набойченко Е.С., Борзунов И.В., Вершинина Т.С., Последствия COVID-19 для психического здоровья общества: постановка проблемы, основные направления междисциплинарных исследований, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 95 - 101, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.21

### Summary

The paper is aimed at determining the medical, psychological and socio-cultural conditions that affect the qualitative indicators of psychosocial health of various categories of the population and identifying risk groups in the context of the COVID-19 pandemic. Based on the latest research on the coronavirus pandemic, the rationale for the need to study the mental health of a society during a pandemic and to develop the science-based recommendations and measures to overcome the effects of psycho-emotional disorders is given. The results of an interdisciplinary pilot study of various population groups, including medical workers, are discussed; the varying degrees of adaptation disorders and emotional stability are detected; the risk groups are identified; a preliminary classification of coping strategies of population groups is proposed; the results of testing psychological support programs and self-help training in the context of the COVID-19 pandemic are presented. The main directions of interdisciplinary research in the post-coronavirus period are identified

**Key words:** coronavirus, pandemic, COVID-19, public health, mental health of the population, risk groups, stress, anxiety, psychological support during a pandemic, prevention of the consequences of a pandemic

**For citation:** Tsvetkov A.I., Naboichenko E.S., Borzunov I.V., Vershinina T.S., Consequences of COVID-19 on the mental health of society: statement of the problem and main directions of interdisciplinary research, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 95 - 101, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.21

## Введение

«Психическое здоровье имеет основополагающее значение для нашей коллективной и индивидуальной способности... Исходя из этого, укрепление, защита и восстановление психического здоровья могут рассматриваться в качестве жизненно важной проблемы отдельных лиц, сообществ и обществ во всем мире» [1]. Сложившаяся на сегодняшний день ситуация с пандемией COVID-19 ставит перед общественным здравоохранением много вопросов, касающихся не только выхода из чрезвычайной эпидемической ситуации, но и преодоления тех последствий, которые неминуемо проявятся в отсроченном периоде после ее угасания. Например, в одном из исследований 2013 года, замерены и описаны реакции детей и родителей на травматический стресс в условиях пандемии и установлено, что карантин и изоляция могут быть оказывать такого уровня воздействие, что его травматичность соответствует критериям посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [2].

История человечества неразрывна с историей пандемических процессов и их влиянием на жизнь сообщества. Эпидемии уносили жизни людей и в Европе, и в России. В такие сложные периоды доктора, оказывая помощь пациенту, рисковали жизнью и зачастую погибали. Отсчет новейшей истории человечества связан в истории медицины и в гражданской истории с эпохой «угасания эпидемий»; однако, как показывают дальнейшие события и современная ситуация, несмотря на снижение угрозы многих опасных заболеваний, вопрос инфекционных болезней по-прежнему стоит на повестке дня. Как отметил на открытии Европейской недели общественного здравоохранения (11 мая 2020 г.), организованной Европейской ассоциацией общественного здравоохранения (EUPHA) директор Европейского регионального бюро ВОЗ д-р Hans Henri P. Kluge, «мир столкнулся с величайшей проблемой общественного здравоохранения современности» [3], что показало высокую опасность вируса, привело к человеческим потерям, ухудшению здоровья и благополучия. За последние два десятилетия мир столкнулся с проблемами в инфекционных заболеваниях, в том числе свиной грипп (H1N1) [4], респираторные заболевания на Ближнем Востоке, синдром коронавируса (MERS-CoV) [5], птичий грипп (H7N9) [6], вирус Эбола [7]. Пандемия коронавируса в 2019 году (COVID-19) является чрезвычайной ситуацией мирового масштаба в области общественного здравоохранения, беспрецедентной в современной истории [8]. При такого рода эпидемических вспышках для замедления распространения инфекции и спасения жизней людей требуются ограничительные меры со стороны общественного здравоохранения, например, изоляция, массовый карантин, меры по локализации.

Эпидемии, как показывают исследования, негативно влияют на различные категории населения, что обусловлено ощущением ограничения личной свободы, страхом перед угрозой заразиться, беспокойством о родственниках [8, 9, 10, 11], чувством беспокойства о последствиях карантина, таких как социальные ограничения, экономические потери.

Трансформации психического здоровья представляются крайне опасными, поскольку повышается риск роста тревожности, стресса и депрессии [8, 12]. Усугубляется сложившаяся ситуация тем, что СМИ, противоречиво освещая события во время эпидемий, также оказывают неблагоприятное влияние на текущую обстановку, что ведет к повышению неопределенности, возникновению беспокойства, снижению контроля [10, 13]. Поскольку психологические изменения, вызванные пандемией в области общественного здравоохранения, могут непосредственно отражаться в эмоциях и сознании населения [14, 15, 16, 17], следует говорить о необходимости мониторинга психического здоровья, подразумевающего отслеживание динамических психических изменений с помощью эмоциональных (например, отрицательных и положительных эмоций) и когнитивных показателей (например, оценки социального риска и удовлетворенность жизнью). Под «психическим здоровьем» мы понимаем, в соответствии с определением ВОЗ, «состояние благополучия, в котором человек реализует свои способности, может противостоять обычным жизненным стрессам, продуктивно работать и вносить вклад в свое сообщество. В этом смысле психическое здоровье является основой благополучия человека и эффективного функционирования сообщества» [1].

На сегодняшний день существует достаточное количество работ, посвященных проблемам психического здоровья, связанным с эпидемиями; в то же время пока недостаточно исследований, направленных на изучение проблем психического здоровья во время эпидемий, пока. Частота психологических и психических расстройств в условиях пандемии на сегодняшний день еще достоверно не установлена, что обусловлено, в первую очередь, тем, что пандемия не закончилась. Однако уже публикуются предварительные данные пилотажных исследований в разных странах, направленных на изучение психологического состояния и психического здоровья разных категорий населения. Так, в онлайн-опросе, проведенном вскоре после начала эпидемии COVID-19 в Китае (конец января 2020 года,) среди 1210 чел. из 194 городов Китая, 29 % сообщили о симптомах тревоги от умеренной до тяжелой, а 8% - о значительном стрессе; 17 % сообщили о симптомах депрессии; 54 % оценили свое психическое состояние как умеренное стрессовое или сильное [18, 8]. Особое внимание в исследованиях, посвященных изучению психического здоровья населения в период COVID-19, уделяется самочувствию работников общественного здравоохранения. В Германии, Перу и других странах также отмечается высокий уровень стресса медицинского персонала, о чем свидетельствуют краткий обзор и исследования стрессовых переживаний неврологов и психиатров во время пандемии COVID-19 [19]. В аналитической записке Организации объединенных наций, где поднимается вопрос о необходимости мер в области психического здоровья, приводятся данные о потребности медицинских работников психологической помощи и изменениях их психологического состояния: «В Канаде 47% работников здравоохранения сообщили

о необходимости психологической поддержки. В Китайской Народной Республике работники здравоохранения сообщили о высоком уровне депрессии (50%), беспокойство (45%) и бессонница (34%). В Пакистане большое количество специалисты, оказывающие медицинские услуги, сообщили об умеренном (42%) и тяжелом (26%) психологическом стрессе» [20]. Результаты самооценки и онлайн-опросов медицинского персонала Китая во время пандемии указывают, что стресс на уровне депрессии определен у 50%, отмечается тревога у 45%, расстройства сна – у 34%, в целом 72 % медицинских работников обнаружили у себя общие симптомы стресса [21]; признаки начального этапа ПТСР обнаружили 7% медицинских работников [22, 8]. Немаловажным фактором, влияющим на эмоциональную стабильность медицинских работников, является повышение опасности для здоровья и жизни, возникающее вследствие непосредственного контакта с пациентами. Несмотря на профессионально обусловленную выносливость и эмоциональную устойчивость медицинские работники оказываются под натиском новых условий, продиктованных вирусом COVID-19, что ставит под угрозу их собственные жизни. Медицинские работники, оказывающие первичную медико-санитарную помощь и врачи стационаров, находясь в непосредственном контакте с пациентами, являются наиболее уязвимыми в период пандемии COVID-19 и, вероятно, не только для инфекции. Материалы ВОЗ и публикации, появившиеся за время пандемии, указывают на то, что медицинские работники являются наиболее уязвимой группой, работая на переднем крае.

Все вышесказанное подчеркивает необходимость комплексного междисциплинарного исследования, направленного на выявление проблем психического здоровья, определение мер по поддержке благополучия уязвимых групп, способов смягчения и управления рисками психического здоровья. Целью исследования является определение медико-психологических и социокультурных условий, оказывающих влияние на качественные показатели психосоциального здоровья различных категорий населения, в том числе работающих в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19, и выявление групп риска в рамках профилактики изменения психологического состояния населения и общественного здоровья.

## Материалы и методы

Динамичное развитие ситуации с COVID-19 требует создания широкой картины проблем психического здоровья и быстрого обобщения результатов исследований в данной области. Авторами статьи было предпринято пилотажное исследование, направленное на выявление вероятности обострения во время пандемии проблем психического здоровья среди различных групп населения; для исследования был использован комплекс методов: тест в формате онлайн-опроса; с помощью коммуникационного программного обеспечения Zoom нестандартизированное удаленное интервью и внешнее наблюдение по видеосвязи; с помощью телефонной связи нестандарти-

зированное удаленное интервью; анализ контента TV- и интернет-дискурса.

Тестирование в режиме онлайн-опроса проводилось с 14.04.2020 по 08.06.2020. В опросе приняли участие преподаватели вузов г. Екатеринбург (55 чел.) и медицинские работники 9 «ковидных» отделений стационаров г. Екатеринбург (373 чел., в том числе: 86 чел. – врачи, 287 чел. – средний медицинский персонал). Нестандартизированное (свободное) удаленное интервью и внешнее наблюдение по видеосвязи проводились с 30.03.2020 по 30.05.2020, этот вид исследования был использован при изучении психологического состояния такой категории, как обучающиеся высшей школы, в качестве респондентов выступали студенты 1 – 2-го курсов образовательных организаций г. Екатеринбург (87 чел.), нестандартизированное удаленное интервью по телефонной связи проведено среди волонтеров-психологов (32 чел.).

Тест включал 30 вопрос-утверждений, требующих однозначного ответа, выраженного в дилемме «да/нет» (ответ «да» в суммарных показателях дает 1 балл, ответ «нет» – 0 баллов); анкета разработана на основе сокращенного симптоматического опросника А.Н. Волкова, Н.Е. Водопьяновой «Самочувствие в экстремальных условиях».

Нестандартизированное (свободное) интервью включало вопросы, позволяющие определить психологическое состояние респондентов в условиях переживания самоизоляции, отношение к ситуации с пандемией COVID-19, определить оценку своего состояния респондентами, выявить признаки снижения эмоциональной стабильности, тревоги, страха, и др. Вопросы, встроенные в вербальные ситуации взаимодействия, носили открытый характер, очередность и структура вопросов определялись на основе результатов внешнего наблюдения за респондентом. Формат такого интервью и возможность устанавливать регулярную коммуникацию по видеосвязи позволили в достаточно непринужденной обстановке задавать вопросы и оценивать психологическое состояние респондентов. Наблюдение за респондентами было направлено на анализ вербального и невербального поведения, динамические характеристики и варьирование копинг-стратегий по мере развития ситуации с COVID-19; данные фиксировались в протоколах, затем были сопоставлены и обобщены.

Нестандартизированное (свободное) удаленное интервью по телефонной связи волонтеров-психологов проводилось в несколько этапов, вопросы строились по методике, аналогичной свободному интервью по видеосвязи; в данной ситуации, вследствие отсутствия видеоконтакта, внимание было сосредоточено на лингвистических и экстралингвистических маркерах вербального поведения.

Анализ контента TV- и интернет-дискурса проводился на основе такого количественно-качественного метода, как контент-анализ, который позволяет на основе выявления характерных формальных элементов или конструкций в процессе обработки информации выявить настойчиво повторяющиеся темы, образы, отсылки к про-

блемам, оценкам, утверждениям и выявить субъективные характеристики авторов.

Разработаны и апробированы две экспресс-программы для психологического сопровождения, преодоления эмоционального напряжения и сохранению психического здоровья для медицинских работников «ковидных» отделений стационаров, студентов и преподавателей вузов.

### Результаты и обсуждение

Возрастные характеристики участников онлайн-опроса находятся в диапазоне от 30 до 60 лет и старше; старше 60 лет среди преподавателей 7,2%, среди медицинских работников 11,6%.

Среди преподавателей значительная часть опрошенных (92,7%) характеризуется высоким уровнем психологической устойчивости и хорошим состоянием адаптированности к экстремальным ситуациям. Средний уровень психологической устойчивости и удовлетворительное состояние адаптированности к экстремальным ситуациям показали 3,65% опрошенных, у 3,65% преподавателей выявлен низкий уровень психологической устойчивости и состояние дезадаптации. В то же время, несмотря на демонстрацию подавляющим большинством преподавателей высокого уровня психологической устойчивости и хорошего состояния адаптированности к экстремальным ситуациям, такие показатели, как психофизическая усталость (23,6%), нарушение воли (16,4%), эмоциональная неустойчивость (12,7%), нарушение сна (12,7%), тревога и страхи (15,4%) указывают на вероятность развития тенденций к относительной психосоциальной неустойчивости в стрессовой ситуации пандемии COVID-19.

В соответствии с результатами теста медицинских работников 35,2% респондентов игнорируют риски возникновения патологических стресс-реакций и невротических расстройств, о чем свидетельствует необъективная оценка своего психологического состояния. При этом обнаружена психофизическая усталость у 20,9% врачей, нарушение воли у 20,9%, эмоциональная неустойчивость у 20,35%, нарушения сна у 21,9%, тревога и страхи у 18,4%. Средний медицинский персонал по этим же показателям продемонстрировал следующие результаты: психофизическая усталость – 31,8%, нарушение воли – 21,2%, эмоциональная неустойчивость – 21,1%, нарушения сна – 22,9%, тревога и страхи – 23,6%. Полученные данные указывают, что в стрессовой ситуации пандемии по различным показателям нарушений и невротизации нуждаются в помощи от 1/5 до 1/3 медицинских работников.

Результаты свободного интервью по видеосвязи и наблюдения дали более благоприятные результаты, подавляющее число студентов (80 – 85%) демонстрировали достаточно высокий уровень эмоциональной стабильности и адаптированности к условиям самоизоляции. Изменение копинг-стратегий отмечено через 25 – 40 (срок проявления признака различался у респондентов 5 – 15 дней) от начала самоизоляции проявили 16,1%, у данной части студентов отмечались вербализованные и поведенческие признаки стресс-реакций в виде неустойчивости

эмоционального фона и настроения, тревоги (15,3%); 19,4 % указывали на нарушения сна и режима труда (учебы), 13,6% проявляли признаки тревоги и страха. К окончанию второго месяца наблюдения было отмечено повышение адаптированности. Объяснение снижения психологической устойчивости может заключаться в том, что на него приходится первая дата снятия карантина и самоизоляции (20.04.2020) и ожидание респондентами возвращения к привычному образу жизни. Приближение указанной даты и изменение сроков самоизоляции оказали негативное влияние на часть студентов; в то же время принятие сложившейся ситуации как неизбежной и реалий способствовало стабилизации психоэмоционального состояния, постепенной адаптации к ситуации вынужденной самоизоляции, краткосрочному и долгосрочному планированию, распределению ресурсов и действий.

Нестандартизированное (свободное) удаленное интервью по телефонной связи волонтеров-психологов показало снижение эмоциональной стабильности уже на второй неделе режима вынужденной самоизоляции, что объясняется регулярным взаимодействием волонтеров с разными группами населения, переживающими карантин, страх перед угрозой инфекции, и т.п., что способствовало возникновению у волонтеров реакций и симптомов вследствие воздействия травмирующих переживаний других людей.

Последующая категоризация респондентов и выделение групп риска дали основание разработать программы психологического сопровождения поддержки, направленные на снижение стрессовых состояний и расстройств, разработать практические рекомендации по проведению мероприятий, способствующих профилактике предрасположенности к патологическим стресс-реакциям в экстремальных условиях.

Для определения вероятных факторов риска была предпринята попытка последующей категоризации населения. В связи с этим было отобрано и проанализировано 480 текстов новостей федеральных и региональных TV-каналов контента и 1653 контекста чатов и форумов в социальных сетях ВКонтакте и Facebook. Анализ TV- и интернет-дискурса и результаты тестирования преподавателей, медицинских работников, свободное интервью студентов и волонтеров-психологов показали, что в целом население демонстрирует различные копинг-стратегии в отношении к COVID-19 и ситуации, связанной с ним, на основании чего были выделены четыре категории граждан.

К первой категории были отнесены лица, которые либо боятся, либо отвергают сложившуюся ситуацию; объединяющим признаком для них является неприятие ситуации и непонимание того, что происходит в действительности. В этой группе четко прослеживается разделение на две подгруппы – «паникеры», которых любая, даже фейковая, новость приводит в эмоциональный экстаз и становится поводом для преувеличения до катастрофических размеров и формирования на этой основе страхов с последующей агрессией. Вторая подгруппа, напротив, отрицает коронавирус (так называемые, ковид-диссиден-

ты) и характеризуется не только отсутствием попыток разобраться в сложившейся ситуации, но и систематическим отвержением любой информации, стремлением убедить себя и окружающих в отсутствии чрезвычайной ситуации с пандемией, которую данная подгруппа определяет как «Всемирный заговор», «экономическую войну» и т.д.

Вторая категория граждан воспринимает ситуацию как неизбежную и принимает обстоятельства такими, каковыми они являются, и на этом основании не проявляют эмоциональных всплесков. Данная категория населения может быть охарактеризована как наиболее дисциплинированные самоизолировавшиеся и соблюдающие карантинные меры; в то же время люди, относящиеся к этой категории, внимательно следят за новостями, стремятся понять причину происходящего и найти пути совладения со сложившейся ситуацией вынужденного ограничения. Четко разграничивают достоверную, близкую к достоверной и заведомо ложную информацию; для них не свойственна паника, в незначительной степени проявляется тревога, не выходящая за пределы нормы.

В третью категорию вошли люди, которые во время пандемии выбирают для себя иную зону комфорта – зону роста; люди данной категории предпринимают попытки разобраться в сложившейся ситуации, помочь близким, быть полезными пожилым и маломобильным, оказываются помочь и поддержку тем, кто оказался в трудной жизненной ситуации, и не забывают о собственном развитии – уделяют время спорту, учат иностранные языки, осваивают образовательные программы дополнительного образования, уделяют время творчеству и т.д. Данная группа, вероятно, является наиболее сохранной, с точки зрения психического здоровья, поскольку будучи в курсе последних событий, они используют появившееся время с пользой; соблюдают требования ограничительных мер, а выходя – в случае необходимости – за пределы места самоизоляции, не нарушают правил и поступки совершают рационально и логично (выйти в магазин, погулять с собакой), проявляют здоровое чувство юмора и самоиронии.

Четвертая – отдельная – категория – это медицинские работники, находящиеся на переднем крае, владеют наиболее полной информацией о ситуации; в большей степени их информированность носит локальный характер, что не позволяет сделать какие-либо обобщающие выводы, поэтому оценку ситуации они дают в форме прогнозов в рамках своих профессиональных компетенций. Наиболее приближены к проблеме возникновения, распространения и разработки мер по борьбе с COVID-19. По уровню субъективной самооценки приписывают себе высокий уровень психологической устойчивости и хорошее состояние адаптированности к экстремальным ситуациям. Данная категория находится в группе риска, общество признает их работу в условиях пандемии; они заслуженно названы героями нашего времени.

## Выводы

1. Анализ исследований, направленных на изуче-

ние психического здоровья в период пандемии COVID-19 и прогноз последствий для общественного здоровья после ее угасания, указывает на вероятность долгосрочных нарушений психического здоровья населения.

2. Требуется комплекс междисциплинарных исследований, в том числе медико-психологический, социально-экономических, анализ коммуникативных практик социума и т.д., направленных на выявление факторов и условий неблагоприятного влияния на здоровье населения и его групп.

3. Социальная изоляция, неизбежные экономические последствия, информационная разнородность выступают как неблагоприятные факторы для психического здоровья населения и могут оказывать непрогнозируемое влияние на выбор копинг-стратегий.

4. Низкий уровень психологической устойчивости, состояние дезадаптации и эмоциональная неустойчивость наблюдаются в группах, непосредственно пострадавших от изоляции, инфекции, опасных для жизни симптомов (например, медицинские работники, госпитализированные пациенты с тяжелым течением заболевания, перенесшие коронавирусную инфекцию, изолированные на дому пациенты с легкими формами) или затронутых эпидемией опосредованно через оказание консультаций по кризисным ситуациям населению (например, волонтеры-психологи).

5. Группы населения, менее затронутые пандемией (проживающие вдали от центра распространения инфекции, не имеющие контактов с инфицированными или подозреваемыми на заражение) могут демонстрировать в современной стрессовой ситуации неоднородные показатели эмоциональной стабильности: от высокого уровня психологической устойчивости и хорошего состояния адаптированности до психосоциальной неустойчивости.

6. Формирование руководящих принципов общественного здравоохранения и определение долгосрочных мер по преодолению последствий пандемии должны учитывать как медико-психологические, так и социокультурные условия, оказывающие влияние на уровень психологического воздействия, вызванного пандемией COVID-19.

7. Со стороны общественного здравоохранения требуется регулярный мониторинг на основе стандартизованного измерения групп риска и групп, пострадавших от пандемии (с подтвержденным диагнозом, находившимся во время болезни в тяжелом состоянии, под аппаратом ИВЛ) для более точного понимания масштабов нарушения психосоциального самочувствия населения в стрессовой ситуации пандемии COVID-19 и после ее угасания.

8. Профилактика и укрепление психического здоровья населения диктуют необходимость выработки научно обоснованных рекомендаций и программ психологического сопровождения и поддержки, психологического консультирования и обучения самопомощи как комплекса организованных действий общественного здравоохранения. ■

**Цветков Андрей Игоревич** - кандидат медицинских наук, Министр здравоохранения Свердловской области, Заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», **Набойченко Евгения Сергеевна** - доктор психологических наук, профессор, декан факультета Психологического-социальной работы и Высшего сестринского образования, заведующая кафедрой клинической психологии и педагогики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», Главный внештатный клинический психолог Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Свердловской области, **Борзунов Игорь Викторович** - доктор медицинских наук, профессор, Советник Министра здравоохранения Свердловской области, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации», **Вершинина Татьяна Станиславовна** - кандидат филологических наук, доцент, доцент кафедры клинической психологии и педагогики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации». Автор, ответственный за переписку: Цветков А.И. 620014, г. Екатеринбург, ул. Вайнера, 34б, minzdrav@egov66.ru

## Литература:

1. Mental health: strengthening our response// World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response#> (Accessed 12 May 2020).
2. Sprang G, Silman M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness* 7(01) · February 2013. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/259432942\\_Posttraumatic\\_Stress\\_Disorder\\_in\\_Parents\\_and\\_Youth\\_After\\_Health-Related\\_Disasters](https://www.researchgate.net/publication/259432942_Posttraumatic_Stress_Disorder_in_Parents_and_Youth_After_Health-Related_Disasters) (Accessed 04 May 2020).
3. Kluge H. H. P. Заявление - COVID-19: сотрудничество, координация, коммуникация - объединение усилий для более здорового населения. 11 мая 2020 г., Копенгаген. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/> (Accessed 19 May 2020).
4. Trifonov V., Khiabanian H., Rabadan R. Geographic Dependence, Surveillance, and Origins of the 2009 Influenza A (H1N1) Virus. *New England Journal of Medicine*. 2009. 361 (2): 115-9. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474418/> (Accessed 30 April 2020).
5. Zaki A.M., Van Boheemen S., Bestebroer T.M., Osterhau A.D., Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*. 367(19). · October 2012. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/232279549> (Accessed 30 April 2020).
6. Gao R., Cao B., Hu Y., Feng Z., Wang D., Hu W., et al. (2013). Human Infection with a Novel Avian-Origin Influenza A (H7N9) Virus. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23577628/> (Accessed 17 April 2020).
7. Baseler, L., Chertow, D.S., Johnson, K.M., Feldmann, H., and Morens, D.M. (2017). The Pathogenesis of Ebola Virus Disease. *Annu Rev Pathol.* 2017. Jan 24;12:387-418. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959626/> (Accessed 14 April 2020).
8. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 Coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020. Mar; 17(5): 1729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7084952/> (Accessed 30 May 2020).
9. Van Bortel, T., Basnayake, A., Wurie, F., Jambai, M., Koroma, A.S., Muana, A.T., et al. Psychosocial effects of an Ebola outbreak at individual, community and international levels. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016. 94:3. Available at: <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/3/15-158543/en/> (Accessed 30 April 2020).
10. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely, S., Greenberg, N., et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The Lancet*. 2020. 395:10227. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30460-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30460-8/fulltext) (Accessed 28 May 2020).
11. Chew Q.H., Wei K.C., Vasoo S., Chua H.C., Sim K. (2020). Narrative synthesis of psychological and coping responses towards emerging infectious disease outbreaks in the general population: practical considerations for the COVID-19 pandemic. *Singapore Med J*. 2020 Apr 3. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32241071/> (Accessed 02 June 2020).
12. Zhu Y., Chen L., Ji H., Xi M., Fang Y., Li Y. The risk and prevention of novel coronavirus pneumonia infections among inpatients in psychiatric hospitals. *Neurosci Bull* 2020; 36:299-302. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32096116/> (Accessed 30 April 2020).
13. Fardin M.A. (2020). COVID-19 and Anxiety: A Review of Psychological Impacts of Infectious Disease Outbreaks. *Arch Clin Infect Dis.* 15:COVID-19. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/340378745\\_COVID-19\\_and\\_Anxiety\\_A\\_Review\\_of\\_Psychological\\_Impacts\\_of\\_Infectious\\_Disease\\_Outbreaks/link/5e861cfc299bf130797454f1/download](https://www.researchgate.net/publication/340378745_COVID-19_and_Anxiety_A_Review_of_Psychological_Impacts_of_Infectious_Disease_Outbreaks/link/5e861cfc299bf130797454f1/download) (Accessed 25 May 2020).
14. Mortensen C.R.; Becker D.V., Ackerman J.M., Neuberg S.L., Kenrick D.T. *Infection breeds reticence: The effects*

- of disease salience on self-perceptions of personality and behavioral avoidance tendencies. *Psychol. Sci.* 2010. 21. 440-447. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424082/> (Accessed 30 May 2020).
15. Schaller M., Murray D.R. Pathogens, personality, and culture: Disease prevalence predicts worldwide variability in sociosexuality, extraversion, and openness to experience. *J. Personal. Soc. Psychol.* 2008. 95. 212-221. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18605861/> (Accessed 01 June 2020).
16. Ackerman J.M., Becker D.V., Mortensen C.R., Sasaki T., Neuberg S.L., Kenrick D.T. A pox on the mind: Disjunction of attention and memory in the processing of physical disfigurement. *J. Exp. Soc. Psychol.* 2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2699287/> (Accessed 05 May 2020).
17. Schaller M. Parasites, behavioral defenses, and the social psychological mechanisms through which cultures are evoked. *Psychological Inquiry* 2006, Vol. 17, No. 2, 96–137. Available at: <https://www2.psych.ubc.ca/~schaller/Schaller2006PsychInquiry.pdf> (Accessed 30 May 2020).
18. Zielasek JG., Gouzoulis-Mayfrank E. COVID-19-Pandemie: Psychische Störungen werden zunehmen. *Deutsches Arzteblatt.* 2020. 117 (21–22). A-1114/B-938. Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/214109/COVID-19-Pandemie-Psychische-Stoerungen-werden-zunehmen> (Accessed 05 June 2020).
19. Medina R.M., Jaramillo-Valverde L. El COVID-19: Cuarentena y su Impacto Psicológico en la población // *Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. SALUD Y VIDA.* 4 (7). 188. Available at: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/452/560> (Accessed 07 June 2020).
20. Policy Brief: COVID-19 and the Need for Action on Mental Health / United Nations. 13 мая 2020. Available at: <https://unsdg.un.org/sites/default/files/2020-05/UN-Policy-Brief-COVID-19-and-mental-health.pdf> (Accessed 07 June 2020).
21. Lai J., Ma S., Wang Y. et al.: Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020. 3(3): e203976. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2763229> (Accessed 07 June 2020).
22. Liu N., Zhang F., Wie C., Jia Y., Shang Z., Sun L., et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: gender differences matter. *Psychiatr Res* 2020. Available at <https://doi.org/10-1016/j.psychres.2020.11921> (Accessed 02 June 2020).

Минасов Б.Ш., Дажин А.Ю., Бикташева Э.М., Валеев М.М.,  
Минасов Т.Б., Якупов Р.Р., Мавлютов Т.Р.

УДК 616.71-001

DOI 10.25694/URMJ.2020.06.24

## Хирургическая тактика при переломах костей предплечья в области диафиза

УФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа

Minasov B.Sh., Dazhin A.Yu., Biktasheva E.M., Valeev M.M., Minasov T.B., Yakupov R.R., Mavlyutov T.R.

### Surgical tactics for forearm diaphyseal fractures

#### Резюме

Авторами на основе изучения отдаленных результатов хирургического лечения 88 пациентов с переломами костей предплечья в области диафиза сделан вывод, что наиболее приемлемым способом стабилизации костных отломков является интрамедуллярный блокируемый остеосинтез. Накостный остеосинтез выполнен у 40 пациентов, интрамедуллярный блокируемый остеосинтез – в 34 случаях, внеочаговый – в 12 случаях. В 27 случаях блокирование при остеосинтезе удалось выполнить без обнажения области повреждения костной ткани. Интрамедуллярный остеосинтез блокируемыми штифтами необходимо проводить в ближайшие дни после операции – до 5-7 суток, превышение сроков операции приводит к излишней травматизации мягких тканей во время репозиции костных отломков и удлиняет время хирургических манипуляций

**Ключевые слова:** кости предплечья, перелом, диафиз, аппарат Илизарова, интрамедуллярный остеосинтез

**Для цитирования:** Минасов Б.Ш., Дажин А.Ю., Бикташева Э.М., Валеев М.М., Минасов Т.Б., Якупов Р.Р., Мавлютов Т.Р., Хирургическая тактика при переломах костей предплечья в области диафиза, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 102 - 105, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.24

#### Summary

The conclusion was made by authors on the basis of distant results of surgical treatment of 88 patients with fractures of the forearm bones in the area of the diaphysis about intramedullary blocking osteosynthesis as the most acceptable way to stabilize bone fragments. On-bone osteosynthesis was made in 40 patients, intramedullary synthesis – in 34 cases, extrafocal osteosynthesis – 12 cases. In 27 cases blocking during osteosynthesis was made without exposing the area of bone damage. Intramedullary osteosynthesis with blocked pins should be performed in the next few days after the operation – up to 5-7 days. exceeding the operation time leads to excessive trauma of soft tissues during the reposition of bone fragments and lengthens the time of surgical manipulations

**Key words:** forearm bones, fracture, diaphysis, Ilizarov apparatus, intramedullary osteosynthesis

**For citation:** Minasov B.Sh., Dazhin A.Yu., Biktasheva E.M., Valeev M.M., Minasov T.B., Yakupov R.R., Mavlyutov T.R., Surgical tactics for forearm diaphyseal fractures, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 102 - 105, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.24

#### Введение

Из большого количества переломов костей верхней конечности, переломы костей предплечья занимают лидирующее положение и достигают, по данным различных источников 36,5 % всех повреждений костного скелета, причем травмируются, в основном, люди трудоспособного возраста. Несмотря на бурное развитие в последние годы травматологической помощи, доля не-

сращений и пороков сращения костных отломков, остается высоким, ввиду отсутствия единой оптимальной тактики медицинской реабилитации пострадавшим с подобными травмами. К сожалению, актуальным остается проблема возникновения осложнений в результате выбора нерациональной тактики лечебных мероприятий в виде некорректного использования того или иного метода хирургического лечения и травматичности проведе-

ния оперативных вмешательств; несоблюдения сроков охранительного режима; назначения и проведения не комплексных и не полноценных реабилитационных мероприятий [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

И, наконец, проблема функционального восстановления пациентов с переломами костей предплечья связана с особенностями анатомического строения данного сегмента и тонких биомеханических взаимодействий звеньев кинематической цепи. И, поэтому максимально точное, почти идеальная реконструкция анатомии и, тем самым, биомеханической взаимосвязи анатомических структур является залогом успеха при лечении пациент-

тов с переломами костей предплечья, особенно в области диафиза [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

В современной травматологии при хирургическом лечении подобных пациентов широко зарекомендовали себя накостный и интрамедулярный остеосинтез. И, в связи с этим применяемый несколько десятилетий и отлично себя зарекомендовавший метод компрессионно-дистракционного остеосинтеза несколько утратил свою популярность среди практикующих врачей. Следующими причинами несколько «прохладного» отношения к методу внеочагового остеосинтеза заключается в том, что мягкотканые скользящие структуры предплечья чув-



А



Б



В



Г



Д



Е

**Рисунок 1. Пациент М., 20 лет. Диагноз: Сросшийся перелом лучевой кости, ложный сустав локтевой кости правого предплечья. а – после травмы; б – несращение костных отломков локтевой кости ; в, г, д, е – результат лечения через 7 лет.**

ствительно реагируют на компоненты металлоконструкции и возможностью развития инфекционных осложнений [15, 16, 17, 18, 19, 20].

Таким образом, существующий арсенал хирургического лечения пациентов с переломами костей предплечья в области диафиза позволяет максимально в короткие сроки приступить раннему восстановительному лечению.

## Материалы и методы

Нами проанализированы результаты хирургического лечения 88 пациентов с переломами одной или двух костей предплечья в области диафиза, пролеченных в клинике травматологии и ортопедии Башкирского государственного медицинского университета. По возрастному составу преобладали лица наиболее трудоспособного возраста – от 25 до 55 лет, что составило 76 % от общего числа наблюдаемых пациентов. Мужчин было 88 человек (68,2%, женщин – 28 человек (31,8%). В 16 случаях были травмированы обе кости предплечья, в 38 случаях – локтевая кость, перелом лучевой кости наблюдался у 34 пострадавших.

Накостный остеосинтез выполнен у 40 пациентов, интрамедуллярный блокируемый остеосинтез – в 34 случаях, внеочаговый – в 12 случаях. В случаях использования интрамедуллярного остеосинтеза, в первые 3 – 5 суток после травмы оперированы 21 человек. В девяти случаях имело образование ложного сустава после консервативного лечения или накостного остеосинтеза. В 27 случаях блокирование при остеосинтезе удалось выполнить без обнажения области повреждения костной ткани.

Клинический пример. Пациент М., 20 лет получил травму правого предплечья. Выполнена операция – накостный остеосинтез обеих костей в области диафиза. Через 7 месяцев на рентгенограмме правого предплечья определяются сращение костных отломков лучевой кости, признаки несращения локтевой кости. Выполнена операция – удаление металлоконструкций, интрамедуллярный блокируемый остеосинтез локтевой кости правого предплечья. Пациент постоянно находился под нашим наблюдением. При осмотре через 7 лет на рентгенограмме правого предплечья имеются признаки сращения костных отломков. Функция правой верхней конечности полностью восстановлена (рис. 1).

В раннем послеоперационном периоде через 2-3 суток после операции проводили пассивную механотерапию на аппарате «Артромот» с целью профилактики контрактуры локтевого и лучезапястного суставов. Активные движения начинали через 2 недели со дня операции. Во всех наблюдаемых случаях сращение костных отломков наступали в обычные сроки.

## Результаты и обсуждение

При изучении отдаленных результатов хирургического лечения пациентов в переломами костей предплечья в области диафиза использовали следующие параметры: амплитуда супинационно-пронационных движений,

динамометрия; оценка боли и ограничения функции по опросникам ВАШ и DASH в баллах.

При анализе выявлено, что амплитуда супинации/пронации кистью после интрамедуллярного остеосинтеза составил  $82,16^\circ/83,28^\circ \pm 2,78^\circ$ , а при использовании для остеосинтеза накостного остеосинтеза –  $63,84^\circ/71,71^\circ \pm 2,76^\circ$ . При измерении силы кулаккового захвата кисти выявлено, что данные динамометрии после накостного остеосинтеза составил 13,4 кг $\pm$ 6,4 кг, а после интрамедуллярного остеосинтеза – 28,1 $\pm$ 7,8 кг.

Раннее функциональное лечение, возможное при малой травматичности операции и стабильного остеосинтеза интрамедуллярного остеосинтеза улучшили показатели субъективной оценки по ВАШ:  $1,90 \pm 0,29$  балла, по сравнению с накостным остеосинтезом –  $3,92 \pm 0,27$ . Также улучшились показатели и вопросника DASH функциональной недостаточности верхней конечности (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand):  $10,24 \pm 2,78$  балла при блокирующем остеосинтезе и  $29,14 \pm 2,86$  балла при использовании накостного остеосинтеза.

Интрамедуллярный остеосинтез блокируемыми штифтами за счет возможности приступить к ранним реабилитационным мероприятиям дает возможность к кратчайшие сроки восстановить функцию травмированной конечности и полностью соответствует критериям «биологического остеосинтеза». Данный метод стабилизации костных отломков при переломах костей предплечья в области диафиза необходимо проводить в ближайшие дни после операции – до 5-7 суток, превышение сроков операции приводит к излишней травматизации мягких тканей во время репозиции костных отломков и удлиняет время хирургических манипуляций.

## Выводы

1. Хирургическое лечение пациентов с диафизарными переломами костей предплечья должна основываться на доктрине создания благоприятных биомеханических условий для стабилизации костных отломков и сохранения скользящих структур с минимальным использованием погружных металлоконструкций, нарушающих вакуляризацию тканей в области перелома.

2. Малоинвазивные методы фиксации костных отломков являются методом выбора при переломах костей предплечья в области диафиза, в первую очередь вследствие возможности раннего функционального лечения, снижения риска образования ротационных контрактур и исключения послеоперационных рубцов. ■

**Минасов Б.Ш., Дажин А.Ю., Бикташева Э.М., Валеев М.М., Минасов Т.Б., Якупов Р.Р., Мавлютов Т.Р.,** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Литература:**

1. Челноков А.Н., Лазарев А.Ю. Закрытый интрамедуллярный остеосинтез в лечении диафизарных переломов костей предплечья. Гений ортопедии. 2013; 3: 54.
2. Челноков А.Н., Лазарев А.Ю. Закрытый интрамедуллярный остеосинтез при переломах костей предплечья. Вестник травматологии и ортопедии Урала. 2012; 1-2: 66-69.
3. Челноков А.Н., Виноградский А.Е., Бекреев Д.А. Закрытый интрамедуллярный остеосинтез: новые решения. Научно-исследовательская работа Уральского НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина, 2001-2005: сб. статей. Екатеринбург, 2006; 108-118.
4. Хмызов С.А., Тихоненко А.А. Анализ ошибок и осложнений при использовании аппаратов внешней фиксации для коррекции деформаций костей предплечья. Ортопедия, травматология. 2002; 4: 33-37.
5. Швед С.И. Чрескостный остеосинтез при закрытых переломах длинных трубчатых костей. Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями: матер. Всеросс. науч.-практ. конф. Курган, 2006; 439.
6. Писарев В.В., Львов С.Е., Ошурков Ю.А., Калуцков В.В., Кулыгин В.Н. и др. Инфекционные осложнения послеоперационной раны при металлоosteосинтезе закрытых переломов длинных трубчатых костей. Травматология и ортопедия России. 2008; 1: 14-19.
7. Lucke M., Schmidmaier G., Sadoni S. Wildemann B., Schiller R., Stemberger A. et al. A new model of implant related osteomyelitis in rats. J. Biomed. Mater. Res. 2003; 67B: P. 593-602.
8. Meani E., Romano C., Crosby L., Hofmann G. Infection and local treatment in orthopedic surgery. Berlin, Heidelberg, 2007; 396.
9. Patzakis M.J., Zalavras C.G. Chronic posttraumatic osteomyelitis and infected nonunion of the tibia: current management concepts. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2005; 13: 417-427.
10. Thonse R., Conway J. Antibiotic cement-coated interlocking nail for the treatment of infected nonunions and segmental bone defects. J. Orthop. Trauma. 2007; 21(4): 258-268.
11. Дажин А.Ю., Минасов Б.Ш., Валеев М.М., Чистиченко С.А., Бикташева Э.М. Свободная костная пластика вакуумизированным фрагментом малоберцовой кости при лечении больных с обширными сегментарными дефектами костей предплечья. Гений ортопедии. 2013; 2: 58-61.
12. Валеев М.М., Бикташева Э.М. Тактика лечения больных с переломами костей предплечья в области диафиза на основе современных хирургических технологий. Клиническая и экспериментальная хирургия. 2013; 3: 29-33.
13. Дажин А.Ю., Минасов Б.Ш., Валеев М.М., Чистиченко С.А. Медицинская реабилитация больных с диафизарными переломами костей предплечья на основе хирургических технологий. Медицинский вестник Башкортостана. 2012; 7(2): 30-34.
14. Валеев М.М. Медицинская реабилитация больных с последствиями повреждений верхних конечностей на основе хирургических технологий: дис. ... д-ра мед. наук. Уфа, 2006.
15. Золотова Н.Н., Абасов Е.Т. Совершенствование методов диагностики и улучшение результатов лечения диафизарных переломов костей предплечья у детей. Молодой ученый. 2016; 6: 280-282.
16. Измалков С.Н., Братийчук А.Н., Галеев Ф.Ш. Диагностика и хирургическое лечение больных с диафизарными переломами костей предплечья. Самара, 2014.
17. Петров М.А., Шляпникова Н.С. Функционально-стабильный остеосинтез при диафизарных переломах костей предплечья у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2015; 5(3): 37-44.
18. Неверов В.А., Черняев С.Н. Хирургическая техника блокирующего интрамедуллярного остеосинтеза переломов костей предплечья. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2015; 174(5): 35-39.
19. Vopat M.L., Kane P.M., Christino M.A., Truntzer J., McClure P., Katarincic J. et al. Treatment of diaphyseal forearm fractures in children. Orthop. Rev. (Pavia). 2014; 6(2): 5325.
20. Brooker B., Harris P.C., Donnan L.T., Graham H.K. Rupture of the extensor pollicis longus tendon following dorsal entry flexible nailing of radial shaft fractures in children. J. Child Orthop. 2014; 8(4): 353-357.

Павлинов С.Е.<sup>1</sup>, Чертков А.К.<sup>1</sup>, Яриков А.В.<sup>2</sup>, Кибиров А.Б.<sup>1</sup>,  
Бердюгин К.А.<sup>3</sup>

УДК 616.711.6  
DOI 10.25694/URMJ.2020.06.25

## Сравнительный анализ эффективности минимально агрессивных технологий в хирургии грыж дисков

<sup>1</sup>Медицинский центр «МИРТ», г. Кострома; <sup>2</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, г. Нижний Новгород; <sup>3</sup>ГБУЗ СО «ЦСВМП «Уральский институт травматологии и ортопедии им. В.Д.Чаклина», г. Екатеринбург

Pavlinov S.E., Chertkov A.K., Jarikov A.V., Kibirev A.B., Berdugin K.A.

### Comparative analysis of the efficiency of minimum aggressive technologies for lumbar disk hernia surgery

#### Резюме

Целью настоящего исследования явилось проведение сравнительного анализа применения минимально агрессивных технологий в хирургии грыж дисков поясничного отдела, а именно: минидискэктомии, холодноплазменной нуклеопластики и трансфораминального разрешения диско-радикулярного конфликта. В исследование включены 120 пациентов, из них 40 пациентам выполнена микродискэктомия, 44 – холодноплазменная нуклеопластика и в 36 случаях – трансфораминальное удаление грыж дисков с применением комплекса «TESSYS». Клинические (шкалы MacNab) и параклинические (МРТ, ЭНМГ) результаты оценивали через год после оперативного лечения. Анализ полученных результатов показал их многогранность и неоднозначность. Наилучшие клинические результаты получены у пациентов при трансфораминальном удалении грыж дисков в отдаленном периоде в сравнении с группой больных с выполненной микродискэктомией. Развитие нестабильности в оперированном сегменте мы наблюдали в группе пациентов с выполненной микродискэктомией

**Ключевые слова:** остеохондроз позвоночника, миниинвазивная хирургия

**Для цитирования:** Павлинов С.Е., Чертков А.К., Яриков А.В., Кибиров А.Б., Бердюгин К.А., Сравнительный анализ эффективности минимально агрессивных технологий в хирургии грыж дисков, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 106 - 111, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.25

#### Summary

The purpose of the study is to make a comparative analysis of the use of minimum aggressive technologies in the surgery of disk hernia within lumbar spine, specifically: minidiskectomy, cold plasma nucleoplastics, transforaminal resolution of disk-radiculular conflict. 120 patients are involved in the study, 40 patients out of them underwent microdiskectomy, 44 patients underwent cold plasma nucleoplastics, and in 36 cases transforaminal disk hernia removal was made with the use of «TESSYS» complex. Clinical (Mac Nab scale) and paraclinical (MRI, ENMG) results were evaluated one year after the surgical treatment. The analysis of the results revealed their complexity and uncertainty. The best long-term results were achieved with the patients who underwent transforaminal disk hernia removal, in comparison with the group of patients who underwent microdiskectomy. We have witnessed the development of instability in the operated segment within the group of patients who underwent microdiskectomy

**Key words:** osteochondrosis of spine, miniinvasive surgery

**For citation:** Pavlinov S.E., Chertkov A.K., Jarikov A.V., Kibirev A.B., Berdugin K.A., Comparative analysis of the efficiency of minimum aggressive technologies for lumbar disk hernia surgery, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 106 - 111, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.25

#### Введение

Распространенность дегенеративных заболеваний позвоночника занимает первое место среди всех ортопедических заболеваний взрослых, составляя свыше 40%

[1, 2]. По данным различных статистических учреждений число дней нетрудоспособности из-за вертебрологических болей колеблется от 24 до 31 на 100 работающих. Поскольку цель лечения заключается в скорейшем воз-

вращении пациента к труду, актуальность вопроса выбора метода лечения заболевания без сомнения имеет чрезвычайно важное значение [3]. Перед нейрохирургом, после верификации диско-радикулярного конфликта и выявления резистентности его к консервативному лечению, возникает вопрос о методе оперативного лечения [4]. На современном этапе развития хирургической вертебрологии приоритет отдается минимально агрессивным технологиям, позволяющим оперативно решить проблему болевых синдромов при диско-радикулярных конфликтах (ДРК). Американская медицинская организация (American Medical Organization) разделила все существующие минимально-агрессивные технологии на 4 принципиально техники [5, 6]:

1) перкутанская — выполняется инструментами, непосредственно проходящими через кожу под рентгеновским контролем или любым другим видом непрямой навигации;

2) эндоскопическая — производится через рабочий канал в эндоскопе;

3) минимально инвазивная — выполняется под контролем зрения, для доступа могут быть использованы любые дистракторы (тубулярные и т.д.) для уменьшения травматичности операции. Доступ осуществляется с разделением мышц без скелетирования. Визуализация может быть дополнена микроскопом или эндоскопом;

4) открытая — проводится под контролем зрения через открытый разрез, под прямым видением с применением скелетирования мышц. Доступ включает удаление костного и связочного аппарата в области хирургического интереса.

На сегодняшний день предпочтение отдается минимально инвазивным, перкутанным или эндоскопическим методам лечения [7, 8]. Для получения оптимального лечебного результата нейрохирург, выполняющий минимально агрессивные технологии, решает следующие задачи [9, 10]:

1. Устраниить компрессию невральных структур спинного мозга

2. Ликвидировать радикулярный болевой синдром

3. Улучшить качество жизни пациента

В своей практике мы применяли современные минимально агрессивные технологии устранения диско-радикулярных конфликтов: микродискэктомию, холодноплазменную нуклеопластику, трансфораминальное разрешение диско-радикулярных конфликтов. Холодноплазменная нуклеопластика- это перкутанный метод хирургического лечения. Выполняется с применением электрода, непосредственно проходящим через иглу в диске под рентгеннавигацией [11]. Показаниями для нуклеопластики является дисковогенный болевой синдром, при размерах грыжи не более 5-6 мм, без тенденции к секвестрации [12, 13]. Микродискэктомия является одной из самых эффективных операций при разрешении диско-радикулярного конфликта [14]. В последние десятилетия она стала самой частой нейрохирургической процедурой [15]. В США ежегодно выполняется около 200 000-300 000 таких операций [15, 16]. Наиболее современным и

высокоэффективным методом удаления грыж является трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи межпозвонкового диска (МПД) [8, 19]. Хирургическое лечение производится через разрез кожи 0,5-1,0 см. под контролем рентген навигации [10, 20, 21]. Показаниями для данного метода являются: фораминальные грыжи МПД, параметрические грыжи МПД, фораминальный стеноз с гипертрофия желтой связки и дугоотросчатых суставов [1, 22]. В зависимости от локализации грыжи МПД, степени дегенерации диска, выраженности дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, возраста пациента, неврологической симптоматики, сопутствующей патологии и характера труда производится выбор того или иного метода хирургического лечения [3, 4].

Цель исследования — сравнение результатов применения минимально-агрессивных технологий лечения диско-радикулярных конфликтов в поясничных сегментах

## Материалы и методы

В исследование включены 120 пациентов с клинически и параклинически верифицированными диско-радикулярными конфликтами, со сроком наблюдения до одного года. У 36 больных выполнено трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи МПД (методика TESSYS), в 44 случаях холодноплазменная нуклеопластика и у 40 пациентов проведено микрохирургическое удаление грыжи МПД. Все пациенты были трудоспособного возраста от 28 до 60 лет, самых различных профессий (включая работников тяжелого физического труда). Основным критерием включения в исследование являлся верифицированный первичный диско-радикулярный конфликт в поясничных сегментах. Критериями исключения из исследования - наличие деформации и аномалий развития позвоночника, присутствие нейрогенной перемежающейся хромоты, нестабильность в позвоночно-двигательном сегменте, оперативное вмешательство на позвоночнике в анамнезе. Всем больным до операции проведено комплексное консервативное лечение (медикаментозная терапия, массаж, лечебная физкультура, локальная инъекционная терапия) в течение 4-6 недель, которое оказалось неэффективным. Диско-радикулярный конфликт устанавливался на основании жалоб, неврологической симптоматики и инструментальных методах обследования (компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии, функциональной спондилографии, тепловизионного исследования, электронейромиографии). Минимально агрессивные техники устранения ДРК выполняли по стандартизованным методикам: под ЭОП – рентген (ZIEM 2000) и нейрофизиологическим контролем. Этапы позиционирования инструментария и выполнения нуклеопластики и трансфораминального удаления грыж МПД представлены на рис.1-9

## Результаты и обсуждения

Через год после выполненных оперативных вмешательств нами проанализированы анкеты и результаты клинических осмотров пациентов после применения нуклеопластики, трансфораминального и микрохирурги-

## ПРОЧИЕ СТАТЬИ

ческого методов удаления грыж МПД. Эффективность проведенного оперативного лечения оценивали по шкале MacNab и по срокам возвращения к труду пациентов. Оценка по шкале проводилась по 4-х бальной системе:

1.Отлично - это полный регресс симптоматики (болевого синдрома)

2.Хорошо – сохранение умеренных болей, которые полностью регрессировали к выписке из стационара (через 5-7 суток)

3.Удовлетворительно – присутствие умеренных болей тянувшего характера в нижней конечности, проходящие через 2 недели после выписки из стационара

4.Неудовлетворительно – рецидив грыжи межпозвонкового диска, потребовавший повторной декомпрессивной и/или стабилизирующей операции.

В группе пациентов, оперированных по трансфораминальной технике (TESSYS), полный регресс болевого синдрома в ближайшем послеоперационном периоде наблюдался в 86% случаев, а у 5 пациентов (13.8%) отмечалось сохранение боли в течение 2 недель (MacNab - удовлетворительно). У 2 (4.4%) пациентов после холдноплазменной нуклеопластики отсутствовал клинический эффект от выполненной операции в раннем послеоперационном периоде. Однако через две недели, при проведении курса флегботоников (троксевазин, детралекс), наблюдался частичный регресс болевого корешкового синдрома. Результаты лечения представлены в таблице 1.

Отличные и хорошие результаты при холдноплазменной нуклеопластике, с нашей точки зрения, определяются именно малотравматичностью метода и возможностью для пациентов максимально быстро возвратиться к труду. Мы солидарны с коллегами, что холдноплазменная нуклеопластика является методом выбора хирургического лечения первой линии при размерах грыжи не более 5- 6 мм при начальных признаках дегенерации МПД, при

отсутствии тенденции к секвестрации [12,17]. К сожалению, через год после нуклеопластики, мы наблюдали у 4 пациентов рецидив грыжи с развитием нестабильности, что требовало открытой декомпрессивно-стабилизирующей операции. После выполненного трансфораминального удаления грыж дисков в только у 2 пациентов наблюдали рецидив грыжи и развитие нестабильности с повторным выполнением, но уже декомпрессивно-стабилизирующей операции (центральными или дорсальными). Развитие нестабильности после микродискэктомии диагностировано у 5 (12,5%) пациентов.

Ранее проводилось множество исследований, анализирующих результаты эндоскопического трансфораминального удаления грыж МПД и микрохирургического методов [7, 23]. Эти исследования показали отсутствие разницы в клиническом результате операции, но скорейшее восстановление пациентов, снижение приема анальгетиков, лучший косметический эффект операции и минимальный уровень болевого синдрома имели место после эндоскопических дисектомий [14, 21, 22, 24, 25]. Однако количество рецидивов грыж МПД и доза лучевой нагрузки на медицинского персонала и пациента были выше в группе эндоскопической операций [7, 19, 16, 26]. Наши результаты сопоставимы с результатами других исследователей, пользующихся трансфораминальной техникой операции при ДРК [5, 6, 15, 22]. Все вышеперечисленные методы лечения должны расцениваться как взаимодополняемыми друг другу, а не конкурирующими. Многообразие проявлений дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника не допускает стереотипного подхода к выбору метода нейрохирургического лечения. Только на основе комплексного обследования и подробного анализа можно адекватно определить целесообразность применения того или иного метода у конкретного пациента.

## Выходы

Таблица 1. Результаты лечения в группах в ближайшем послеоперационном периоде

Шкала MacNab	Нуклеопластика (n=44)	Эндоскопическое трансфораминальное удаление грыжи МПД (n=36)	Микродискэктомия (n=40)
отлично	18 (39.1%)	31 (86.2%)	20 (50%)
хорошо	24 (56.5%)	0	16 (40%)
удовлетворительно	0	5 (13.8%)	4 (10%)
неудовлетворительно	2 (4.4%)	0	0

Таблица 2. Результаты лечения в группах в отдаленном послеоперационном периоде

Шкала MacNab	Нуклеопластика (n=44)	Эндоскопическое трансфораминальное удаление грыжи МПД (n=36)	Микродискэктомия (n=40)
отлично	16 (36.4%)	29 (80.6%)	18 (45%)
хорошо	24 (56.5%)	0	13 (32.5%)
удовлетворительно	0	5 (13.8%)	4 (10%)
Неудовлетворительно (рецидив грыжи, развитие нестабильности)	4 (8.1%)	2 (5.6%)	5 (12.5%)

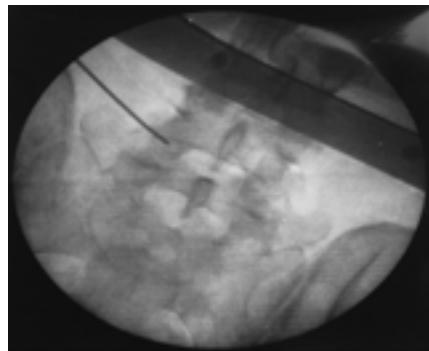


Рисунок 1. Введение иглы для нуклеопластики

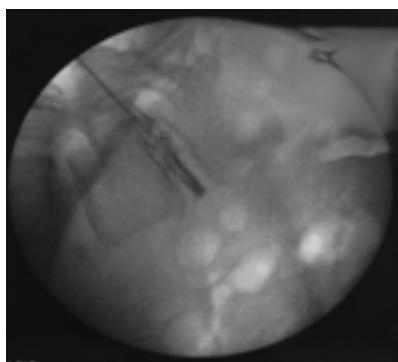


Рисунок 2. Дискография. Контроль положения электрода в полости межпозвонкового диска

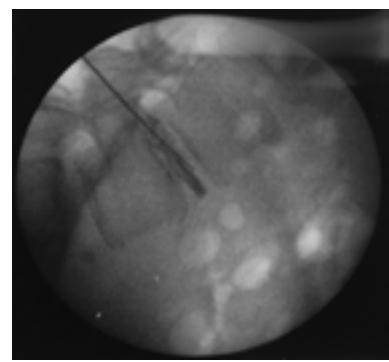


Рисунок 3. Контроль положения электрода в МПД



Рисунок 4. Интраоперационная спондилограмма. Контроль проекции перед установкой рабочего канала эндоскопа во фронтальной плоскости



Рисунок 5. Интраоперационная спондилограмма. Контроль проекции перед установкой рабочего канала эндоскопа в сагиттальной плоскости

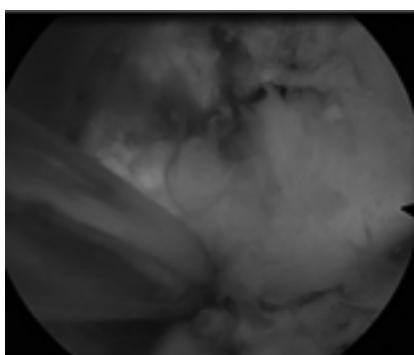


Рисунок 6. Начало эндоскопического удаления грыжи МПД

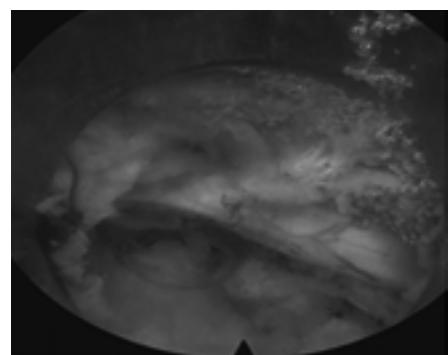
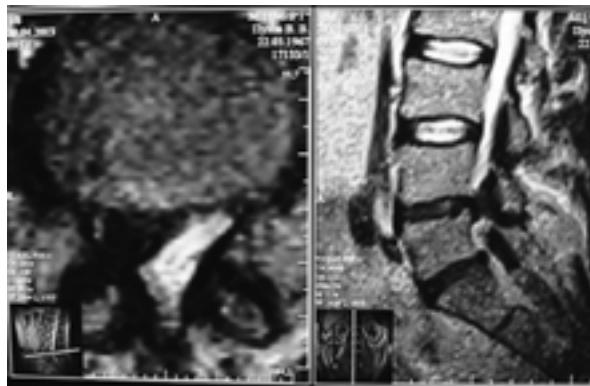


Рисунок 7. Грыжа МПД удалена эндоскопически, визуализирован декомпремированный нервный корешок

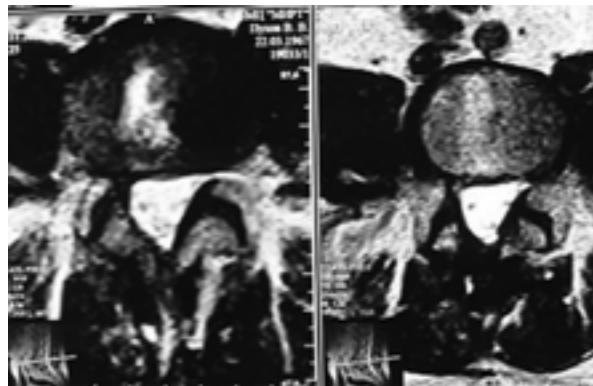


**Рисунок 8. МРТ перед операцией. Парамедианно-субартрикулярная грыжа МПД L4-5**

1. Трансфораминальная перкутанская эндоскопия (TESSYS) является альтернативой интэрламинарному микрохирургическому доступу при фораминальных и парамедианных расположенных грыжах МПД. Малотравматичность данного вмешательства способствует быстрому восстановлению пациента и возвращения к труду.

2. Холодноплазменная нуклеопластика, как минимально агрессивная технология, высоко эффективна при ранних стадиях дегенерации МПД с протрузиями дисков без секвестрации

3. При ДРК с миграцией и секвестрацией грыж дисков, наиболее оптимальным методом лечения, по-нашему опыту, является микродискэктомия. ■



**Рисунок 9. МРТ после операции. Грыжа МПД L4-5 удалена полностью эндоскопически**

**Павлинов Сергей Евгеньевич** – врач нейрохирург ООО МЦ «Мирт», **Чертов Александр Кузьмич** – доктор медицинских наук, доцент, врач нейрохирург ООО МЦ «Мирт», **Яриков Антон Викторович** – врач нейрохирург, травматолог – ортопед ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА, **Кибиров Андрей Борисович** – кандидат медицинских наук, врач нейрохирург ООО МЦ «Мирт», **Бердюгин Кирилл Александрович** – заместитель директора по научной работе ГБУЗ СО «ЦСВМП «Уральский институт травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина», доктор медицинских наук, доцент, г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Бердюгин К. А. 620014, Екатеринбург, пер. Банковский, д. 7, [kiralber73@rambler.ru](mailto:kiralber73@rambler.ru)

## Литература:

1. Коновалов Н.А., Прошугинский С.Д., Назаренко А.Г., Королишин В.А. Радиочастотная денервация межпозвонковых суставов при лечении болевого фасеточного синдрома. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко. 2011;75(2):51-55
2. Коновалов Н.А., Назаренко А.Г., Асютин Д.С., Зеленков П.В., Оноприенко Р.А., Королишин В.А., Черкиев И.У., Мартынова М.А., Закиров Б.А., Тимонин С.Ю., Косырькова А.В., Пименова Л.Ф., Погосян А.Л., Батыров А.А. Современные методы лечения дегенеративных заболеваний межпозвонкового диска. Обзор литературы. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2016. Т. 80. № 4. С. 102-108.
3. Булыщенко Г.Г., Гайворонский А.И., Орлов В.П., Кравцов М.Н., Свистов Д.В., Гайдар Б.В. Основные параметры чрескожного эндоскопического трансфораминального доступа с применением TESSYS. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017. Т. 9. № 1. С. 14-19.
4. Булыщенко Г.Г., Кравцов М.Н., Лапшин Р.А., Беляков К.В., Гордеев А.С., Орлов В.П., Гайдар Б.В., Свистов Д.В. Среднесрочные результаты перкутанной видеоэндоскопической трансфораминальной хирургии грыж межпозвонковых дисков поясничного отдела.
5. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017. Т. 9. С. 36.
6. Росторгуев Э.Е., Кузнецова Н.С., Черкиев И.У., Пандова О.В., Поркшян Д.Х., Кавицкий С.Э., Ядрышиникова Г.Н. Опыт применения перкутанной эндоскопической дисцектомии с использованием интраоперационной навигации. Главный врач Юга России. 2018. № 4 (63). С. 27-29.
7. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А., Коновалов Н.А., Поярков К.А. Результаты трансфораминальной эндоскопической дисцектомии при грыжах межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Травматология и ортопедия России. 2017. Т. 23. № 3. С. 32-42.
8. Мержоев А.М., Гуляев Д.А., Сингаевский С.Б., Привин А.П. Перкутанное эндоскопическое трансфораминальное удаление грыж верхних поясничных межпозвонковых дисков. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017. Т. 9. № 4. С. 22-29.
9. Гуща А.О., Герасимова Е.В., Полторако Е.Н. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018. Т. 12. № 4. С.

- 67-75.
9. Волков И.В., Пташников Д.А., Хлебов В.В. Сравнительный анализ результатов открытого и минимальноинвазивного трансфораминального поясничного межстеллового спондилодеза. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 8. С. 83-88.
  10. Кравец Л.Я., Истрелов А.К., Боков А.Е. Малоинвазивные технологии в лечении вертеброгенных болевых синдромов различной этиологии. Нижегородские ведомости медицины. 2008. №8. С17-21.
  11. Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Малаховский В.Н., Гайдар Б.В., Свистов Д.В. Сравнительная оценка результатов чрескожной эндоскопической и микрохирургической поясничной дискоэктомии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 4 (64). С. 32-37.
  12. Ломтадзе Е.Ш., Доценко В.В., Вознесенская Н.Н., Петров В.А., Вознесенский Н.К., Миронов А.В., Григорьев Э.М. История развития малоинвазивной хирургии передних отделов позвоночника на поясничном уровне. Астраханский медицинский журнал. 2013. Т. 8. № 1. С. 142-149.
  13. Худяев А.Т., Люгин С.В., Щурова Е.Н. Метод чрескожной эндоскопической дискоэктомии при лечении больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями поясничного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника. 2006. № 2. С. 16-21.
  14. Коновалов Н.А., Асютин Д.С., Королишин В.А., Черкиев И.У., Закиров Б.А. Опыт применения перкутанной эндоскопической дискоэктомии в лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2017. Т. 81. № 5. С. 56-62.
  15. Борищенко И.А., Мигачев С.Л., Древаль О.Н., Басков А.В. Опыт чрескожной эндоскопической поясничной дискоэктомии. Результаты и перспективы. Нейрохирургия. 2009. № 4. С. 25-34.
  16. Кравец Л.Я., Боков А.Е. Минимально инвазивные технологии в лечении хронического дискогенного болевого синдрома. Нейрохирургия. 2007. № 4. С. 51-55.
  17. Городнина А.В., Иваненко А.В., Орлов А.Ю., Мереджи А.М. Современные аспекты малоинвазивной нейрохирургии межпозвонковых грыж поясничного отдела позвоночника (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2019. Т. 11. № 3. С. 60-66.
  18. Арестов С.О., Вершинин А.В., Гуща А.О. Сравнение эффективности и возможностей эндоскопического и микрохирургического методов удаления грыж межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2014. Т. 78. № 6. С. 9-14.
  19. Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Завьялов Д.М., Орлов В.П., Гайдар Б.Б., Свистов Д.В. Рецидивы грыж межпозвонковых дисков после поясничной микро-дискоэктомии: общие сведения, анализ факторов риска. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2018. Т. 10. № 1. С. 34-41.
  20. Вершинин А.В., Гуща А.О., Арестов С.О. Пункционный эндоскопический метод лечения острого компрессионного корешкового болевого синдрома. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015. Т. 9. № 2. С. 16-19.
  21. Холодов С.А. Алгоритмы хирургической техники декомпрессии невральных образований при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника. Нейрохирургия. 2015. № 1. С. 67-74.
  22. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г., Панасенков С.Ю., Калинин А.А., Мурзин А.А. Сравнительный анализ эффективности эндоскопической, микрохирургической и эндоскопически-ассистированной дискоэктомии в лечении пациентов с грыжами поясничных межпозвонковых дисков. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2010. № 4. С. 20-26.
  23. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г., Панасенков С.Ю., Калинин А.А. Осложнения различных видов хирургии грыж поясничных межпозвонковых дисков. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012. Т. 110. № 3. С. 87-89.
  24. Коновалов Н.А., Шевелев И.Н., Корниенко В.Н., Назаренко А.Г. Клинико-диагностическая оценка выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2009. Т. 3. № 3. С. 17-20.
  25. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г., Панасенков С.Ю., Калинин А.А. Различные методики дискоэктомии при грыжах поясничных межпозвонковых дисков: сравнительный анализ результатов через 6 месяцев после операции. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2011. № 4-1 (80). С. 44-47.
  26. Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Малаховский В.Н., Алексеева Н.П., 26. Гайдар Б.В., Свистов Д.В. Ближайшие и отдаленные результаты чрескожной видеондоскопической и микрохирургической поясничной дискоэктомии: когортно-проспективное исследование. Хирургия позвоночника. 2019. Т. 16. № 2. С. 27-34.

# Изучение функциональных резервов грыженосителей в предоперационном периоде

ФГБОУ ВО Ряз.ГМУ Минздрава России, г. Рязань

Shklyar V.S., Fedoseev A.V., Lebedev S.N., Inutin A.S.

## Study of functional reserves of hernia carriers in the preoperative period

### Резюме

Целью исследования явилось изучение функциональных резервов грыженосителей для определения объема оперативной агрессии при проведении грыжесечения, с целью снижения риска развития послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

**Материалы и методы.** Обследованы 36 грыженосителей, основная часть которых была представлена пожилыми (60-74 лет) пациентами. Наиболее частой сопутствующей патологией были болезни сердечно-сосудистой системы. Для оценки физической активности грыженосителей нами использован опросник двигательной активности ОДА23+. Для количественной оценки энергопотенциала миокарда, грыженосителя с послеоперационными вентральными грыжами применялся показатель резерва – индекс Робинсона. Метод пульсоксиметрии применяли для оценки транспорта газов кровью. Результаты. Чем хуже физическая подготовка пациента, тем ниже уровень насыщения крови кислородом после проведения функциональных проб. У пациентов с послеоперационными вентральными грыжами двигательная активность коррелирует с уровнем функциональных резервов сердечной деятельности.

**Выводы:** изучение функциональных резервов грыженосителей в предоперационном периоде позволяет с высокой степенью достоверности оценить адаптационную готовность организма больного к хирургической агрессии

**Ключевые слова:** послеоперационная грыжа, грыжесечение, функциональные резервы, предоперационное обследование.

**Для цитирования:** Шкляр В.С., Федосеев А.В., Лебедев С.Н., Инютин А.С., Изучение функциональных резервов грыженосителей в предоперационном периоде, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 112 - 116, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.26

### Summary

The aim of this research was the study of functional reserves of hernia-bearer to assess the volume of operative aggression during herniotomy to decrease the risk of development of post-operative complications from cardiovascular system.

**Materials and methods.** 36 hernia-bearers were studied, the most part of ones was senile (60-74 years) patients. The most frequent concomitant pathology was diseases of the cardiovascular system. To assess the physical activity of hernia-bearers, we used the MAS 23+ motor activity survey. To quantify the energy potential of the myocardium of a hernia-bearer with postoperative ventral hernias, the reserve index, the Robinson index, was used. The pulse-oximetry method was used to assess the transport of gases by blood. Results. The worse the physical fitness of the patient - the lower the level of oxygen saturation of the blood after functional tests. In patients with postoperative ventral hernias, motor activity correlates with the level of functional reserves of heart activity.

Conclusions: the study of functional reserves of hernia carriers in the preoperative period allows us to assess with a high degree of confidence the adaptive readiness of the patient's body to surgical aggression

**Keywords:** postoperative hernia, herniotomy, functional reserves, preoperative examination

**For citation:** Shklyar V.S., Fedoseev A.V., Lebedev S.N., Inutin A.S., Study of functional reserves of hernia carriers in the preoperative period, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 112 - 116, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.26

### Введение

Проблема ПОВГ возникла одновременно с рождением хирургии брюшной полости и остается недоста-

точно решенной до сих пор [1]. Важно и то, что от 60% до 87% пациентов с ПОВГ находятся в трудоспособном возрасте, многие из которых вынуждены изменить свой

образ жизни [4]. Пациенты пожилого возраста в 70-85% случаев имеют тяжелую сопутствующую патологию [2,3]. Сложность обследования грыженосителей заключается в том, что до сих пор не определены критерии диагностических проб, способные достоверно отразить результаты структурных и функциональных исследований [6]. Реализация успешного лечения больных с ПОВГ невозможна без учета адаптационных резервов организма грыженосителя [5].

Цель исследования:

Изучение функциональных резервов грыженосителей для определения объема оперативной агрессии при проведении грыжесечения, с целью снижения риска развития послеоперационных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

## Материалы и методы

В работе представлены результаты обследования 36 грыженосителей поступивших для оперативного лечения с июня 2016 по январь 2019 гг. в 1-ое хирургическое отделение ГБУ РО «ГКБСМП» г. Рязани. Были сформированы 2 группы больных послеоперационными центральными грыжами. Основная группа включала 19 грыженосителей, у которых применялась разработанная хирургическая тактика ведения больных с ПОВГ. Контрольная группа состояла из 17 пациентов с ПОВГ, у которых применялся традиционный подход без учета выработанных критериев решения. Критерии исключения: первичные грыжи брюшной стенки, боковые послеоперационные грыжи, троакарные грыжи, отсутствие желания пациента участвовать в исследовании. Основная часть обеих групп грыженосителей была представлена пожилыми (60-74 лет) пациентами, которых в основной группе было 10 (53,1%) человек, а в контрольной - 9 (52,9%). Второй по численности была популяция пациентов средней возрастной группы (45-59 лет), в основной группе их насчитывалось 5 (26,3%), в контрольной - 4 (23,5%). Пациенты старческого возраста (75-90 лет) в основной группе присутствовали в 2 (10,5%) наблюдениях, а в контрольной - в 3 (17,6%). Наименьшую долю составили грыженосители молодого возраста (18-44 лет), зарегистрированные в основной группе в 2 (10,5%) случаях, в контрольной - в 1 (5,8%).

У грыженосителей, наиболее частой сопутствующей патологией были болезни сердечно-сосудистой системы. Пациенты имеющие хронические заболевания сердца и сосудов были отмечены в 14 (73,6%) и 13 (76,4%) наблюдениях соответственно. Второй по частоте встречаемости была патология опорно-двигательного аппарата. У пациентов основной группы она зарегистрирована в 10 (52,6%) случаях, у грыженосителей контрольной - в 9 (52,9%). Также оказалась распространенной патология желудочно-кишечного тракта, которая была диагностирована у 8 (42,1%) пациентов основной группы и у 7 (41%) - контрольной. Необходимо отметить, что 1/3 грыженосителей сравниваемых групп имели дисфункцию эндокринной системы, в основном представленную сахарным диабетом. Так, в основной группе признаки

эндокринной патологии выявлены у 6 (31,5%) больных, а в контрольной - у 5 (29,4%). Особенno значимая для пациентов с ПОВГ патология дыхательной системы в популяции основной группы встречалась в 7 (36,8%) наблюдениях, в контрольной - в 5 (29,4%).

Для оценки физической активности грыженосителей нами использован опросник двигательной активности ОДА23+, разработанный Ароновым Д.М., Красницким В.Б. и Бубновой М.Г., в ФГБУ ГНИЦ ПМ в 2013г. (патент на изобретение № 2485895). Оценку «тяжести» боли проводили с помощью наиболее простой, удобной и широко используемой в повседневной практике визуальной аналоговой шкалы боли (ВАШ, visual analog scale, VAS). Метод пульсоксиметрии применяли для оценки транспорта газов кровью, в частности кислорода. Для количественной оценки энергопотенциала организма, а точнее миокарда, грыженосителя с ПОВГ применялся показатель резерва – индекс Робинсона. Тест проводился следующим образом: грыженоситель отдыхал в течение 5 минут, затем подсчитывался его пульс в течение 1-й минуты в вертикальном положении (x1). Далее измерялось артериальное давление. Для расчета индекса использовалось максимальное систолическое давление (x2). Искомая величина рассчитывалась по формуле: ИР =  $(x1 \cdot x2) / 100$ . При оценке индекса Робинсона функциональные резервы ССС считаются в отличной форме при показателе 69 и менее, если показатель на уровне 70-84, функциональные резервы считаются в норме. Если индекс Робинсона в пределах 85-94, то можно говорить о недостаточности функциональных возможностей ССС, состояние оценивается как среднее. При индексе Робинсона 95-110 можно говорить о недостаточности функциональных возможностей ССС. В случае, если регуляция деятельности ССС нарушена, индекс Робинсона 111 и более, состояние оценивается как очень плохое. Для повышения внутрибрюшного давления использовалась проба Вальсальвы. Проба Вальсальвы имитирует определенные действия повседневной жизни, такие как поднятие тяжести, делая результаты клинически значимыми. Так же для создания нагрузки на поверхностные и глубокие мышцы брюшного пресса обеспечивающих статику тела мы использовали упражнение «планка». Спина должна быть абсолютно прямой, иначе упражнение потеряет всякий смысл из-за неправильного распределения нагрузки. Живот нужно втянуть. Основной ошибкой при выполнении упражнения является прогиб в пояснице. Главной задачей планки является поддержание правильной позиции максимальное количество времени. Данное упражнение рекомендуется как девушкам, так и юношам, занимающимся со специальными медицинскими группами (10-20 с). В нашем исследовании использовался временной интервал в 20 секунд. Для пожилых использовался облегченный вариант упражнения выполняемый с коленей. Статистическая обработка данных и построение графического изображения производилась на ПК с применением статистических пакетов Statistica v.6, SPSS 14.0 for WindowsEvaluationVersion, MS Excel 20

## Результаты и обсуждение

При первичном физикальном и лабораторно-инструментальном обследовании грыженосителей с ПОВГ, с учетом ДА, пациенты были разделены на 4 группы риска. С "нулевым" риском больных с ПОВГ мы не выявили. При очень высокой активности у грыженосителя имелся сахарный диабет II типа. Среди двух пациентов с высокой ДА у одного (50%) была ХПН в стадии ремиссии.

У грыженосителей с умеренной физической активностью выросла частота встречаемости сопутствующих заболеваний, что вероятно обусловлено преобладанием в группе лиц пожилого возраста. Так, у 10 (55,5%) выявлена стенокардия напряжения II ФК, а у 6 (33,3%) случаев СД 2 типа. Причем у 4 (22,2%) отмечено сочетание этих двух патологий.

У 10 (90%) из 11 пациентов с низкой двигательной активностью имелась гипертоническая болезнь. Семеро (63%) страдали ишемической болезнью сердца, двое из которых имели ИФК. Среди пациентов с очень низкой двигательной активностью у 1 (25%) имелся ПИКС, и еще у одного (25%) ПОНМК. Учитывая, большую распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у грыженосителей, а также косвенное воздействие выбора хирургической тактики на функциональные возможности ССС, в предоперационном периоде мы провели анализ влияния физической нагрузки на компенсаторные возможности именно сердечной деятельности у больного с ПОВГ. Результаты пульсоксиметрии у грыженосителей показали, что в покое нормальная оксигенация крови имелась у 32 (89%) больных. У двоих (5,5%) - она была менее 94%, что потребовало её коррекции в предоперационном периоде. При проведении пробы Вальсальвы число грыженосителей с пониженным SpO<sub>2</sub> в крови увеличилось до 14 (38,8%), а в результате выполнения упражнения "планка" их стало 17 (47,2%). При расчете индекса Робинсона у грыженосителей в покое хорошие показатели обменно-энергетических процессов в миокарде были диагностированы лишь у 9 (25%) человек, у остальных 27 (75%) имелись признаки нарушения в функциональной готовности сердца: в 14 (38,8%) случа-

ев незначительное снижение функциональных возможностей сердечной деятельности, в 7 (19,4%) -кардиальная дисфункция, и в 6 (16,6%) - критические изменения. Проба Вальсальвы спровоцировала изменения в сердечной деятельности у грыженосителей. Количество больных с ПОВГ, обладающими признаками функциональной компенсации уменьшилось с 9(25%) случаев до одного (2,7%). При этом соответственно увеличилось число больных с суб- и декомпенсированными проявлениями. Так, индекс Робинсона от 85 до 94 был выявлен у 7 (19,4%) грыженосителей. С признаками недостаточности функциональных возможностей ССС (ИР=95-110) оказалось 15 (41,6%) пациентов с ПОВГ. На одного меньше - 14 (38,8%) больных имели очень плохое состояние функциональных резервов систолической функции сердца (рис. 1).

После выполнения "планки" у 100% грыженосителей имелись признаки дисфункции сердечной деятельности: у 4 (11,1%) - они были в пределах умеренной компенсации, у 9 (25%) - показатель был на уровне недостаточности функциональных возможностей ССС, а у 23 (63,8%) - на уровне значительного снижения рабочего потенциала сердца. При анализе зависимости уровня оксигенации крови и функциональной готовности сердца у грыженосителей с учетом их двигательной активности мы выявили отсутствие прямой взаимосвязи между этими показателями. Так, средний уровень оксигенации крови у всех грыженосителей в покое находился в пределах нормы. У пациентов с очень высокой активностью (n=1) он был равен 95,0%, у больных с высокой ДА (n=2) соответствовал 96,3+1,2%. У пациентов с ПОВГ и умеренной двигательной активностью средний уровень SpO<sub>2</sub> в покое был равен 96,4+1,53%. Даже при низкой и очень низкой активности у грыженосителей в популяции в среднем был нормальный уровень SpO<sub>2</sub> - 95,4+1,25% и 95,3+0,03% соответственно. При пробе Вальсальвы у грыженосителей начали выявляться изменения в гомеостазе. Пациенты с ПОВГ ведущие активной образ жизни сохранили компенсаторный резерв и уровень оксигенации их крови в среднем остался в пределах нормы. Так, у грыженосителей с очень высокой активностью после

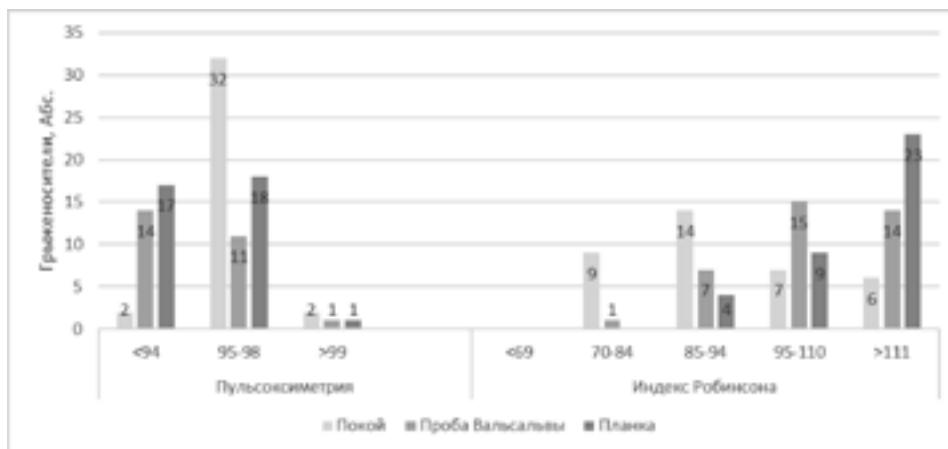


Рисунок 1. Показатели пульсоксиметрии и Индекса Робинсона при проведении функциональных проб

Таблица 1. Сравнение средних показателей пульсоксиметрии и Индекса Робинсона грыженосителей

	Пульсоксиметрия			Индекс Робинсона		
	Покой	ПрВ	Планка	Покой	ПрВ	Планка
Очень высокая (n=1)	95,0	95,0	93,1	79,0	82,0	91,0
Высокая (n=2)	96,3 $\pm$ 1,27	95,2 $\pm$ 0,94	95,2 $\pm$ 0,41	83,4 $\pm$ 2,06	93,1 $\pm$ 0,64	108,5 $\pm$ 2,17
Умеренная (n=18)	96,4 $\pm$ 1,53	95,7 $\pm$ 2,91	95,1 $\pm$ 1,42	92,8 $\pm$ 2,56	109,1 $\pm$ 2,42	118,4 $\pm$ 1,68
Низкая (n=11)	95,4 $\pm$ 1,25	93,8 $\pm$ 0,84	91,5 $\pm$ 0,71	96,4 $\pm$ 1,56	128,7 $\pm$ 1,48	135,5 $\pm$ 1,27
Очень низкая (n=4)	95,3 $\pm$ 0,13	93,1 $\pm$ 0,58	92,4 $\pm$ 1,18	106,3 $\pm$ 2,92	124,7 $\pm$ 1,31	139,2 $\pm$ 2,76

пробы Вальсальвы уровень SpO<sub>2</sub> сохранился равным 95%. У больных с ПОВГ при умеренной и высокой функциональной активности после пробы Вальсальвы средний уровень оксигенации также был в нормальном диапазоне - 95,7 $\pm$ 2,81% и 95,2 $\pm$ 0,94% соответственно. При низкой и очень низкой повседневной двигательной активности грыженосителей после пробы Вальсальвы в крови отмечались патологические сдвиги. Уровень SpO<sub>2</sub> в крови у этих пациентов снижался до признаков гипоксии, поскольку при низкой ДА в среднем составлял 93,8 $\pm$ 0,82%, а при очень низкой - 93,1 $\pm$ 0,52%. Таким образом, уровень оксигенации крови у больных с ПОВГ в покое достоверно не зависит от их повседневной двигательной активности ( $r_{\text{Cp}} = -1,083$ ;  $p = 0,095$ ). Выполнение функциональной пробы влияет на степень насыщения крови кислородом. При этом, чем хуже физическая подготовка пациента, тем ниже уровень SpO<sub>2</sub>, как после пробы Вальсальвы ( $r_{\text{Cp}} = 0,829$ ;  $p = 0,004$ ), так и после упражнения "планка" ( $r_{\text{Cp}} = -1,671$ ;  $p = 0,019$ ). Выполнение упражнения "планка" вызвало еще большие изменения уровня оксигенации крови грыженосителей. Примечательно, что у больных с ПОВГ отметивших очень высокую ежедневную ДА средний уровень SpO<sub>2</sub> снизился до 93,1 $\pm$ 0,28%. Это может указывать на субкомпенсированную реакцию буферной системы крови. А вот у пациентов с высокой и умеренной двигательной активностью даже после упражнения "планка" средний уровень оксигенации крови оставался в пределах нормы: 95,2 $\pm$ 0,41% и 95,1 $\pm$  1,42%, что, наоборот, может свидетельствовать о стойкой компенсации кровеносной системы. При низкой активности пациента средний уровень оксигенации после "планки" снизился до критической отметки - 91,5 $\pm$  0,717%. Интересно то, что даже при очень низкой ДА средний уровень SpO<sub>2</sub> был несколько выше 92,4 $\pm$  1,21%, возможно из-за привычных условий жизнедеятельности в условиях гиподинамии.

Показатели индекса Робинсона указали на тревожное состояние сердечно-сосудистой системы у грыженосителей, даже с очень высокой и высокой двигательной активностью. Так, в покое у них ИР был на том уровне, когда функциональные резервы считаются в норме: 79,0 и 83,4 $\pm$ 2,06 соответственно. Но уже по-

сле пробы Вальсальвы у грыженосителей с высокой физической активностью был диагностирован компенсаторный сбой в функциональной готовности ССС, поскольку среднее значение индекса Робинсона было на уровне 82 и 93,1 $\pm$ 0,64, а после "планки" этот показатель у вовсе увеличился до 91 и 108,5 $\pm$ 2,17 соответственно. У грыженосителей с умеренной ДА в состоянии покоя - "лежа на спине" среднее значение индекса Робинсона было 92,8 $\pm$ 2,56, что в общем указывает на компенсацию в системе кровообращения у этих людей. В тоже время, как при пробе Вальсальвы, а тем более после упражнения "планка", у них было зарегистрировано значительное смещение среднего значения ИР, которые остановились на уровнях 109,1 $\pm$ 2,42 и 118,4 $\pm$ 1,68. У грыженосителей с низкой двигательной активностью даже в покое выявлена недостаточность функциональных возможностей ССС, поскольку ИР в среднем составлял 96,4 $\pm$ 1,56. Тем более, не удивительно то, что после функциональных проб показатель энергопотенциала систолической деятельности миокарда снижался до критического уровня, и в среднем соответствовал 128,7 $\pm$ 1,48 - при пробе Вальсальвы, 135,5 $\pm$ 1,27 - при упражнении "планка". Очень низкая физическая активность стала проявлением плохого функционального состояния ССС у 4 грыженосителей, у которых средний показатель индекса Робинсона в покое оказался равен 106,3 $\pm$ 2,92, а после пробы Вальсальвы - 124,7 $\pm$ 1,31, и после "планки" - 139,2 $\pm$ 2,76. В итоге, у пациентов с ПОВГ двигательная активность коррелирует с уровнем функциональных резервов сердечной деятельности ( $r_{\text{Cp}} = 0,284$ ;  $p = 0,002$ ).

### Заключение

Таким образом, обследование пациентов с ПОВГ с целью выявления их уровня двигательной активности, с использованием пульсоксиметрии и индекса Робинсона, в том числе в сочетании с проведением нагрузочных тестов, таких как пробы Вальсальвы ( $r_{\text{Cp}} = 0,601$ ;  $p = 0,032$ ) или упражнение "планка" ( $r_{\text{Cp}} = 1,559$ ;  $p = 0,007$ ), в предоперационном периоде, позволяет с высокой степенью достоверности оценить адаптационную готовность организма больного к хирургической агрессии. ■

**Шкляр Вячеслав Сергеевич**, аспирант кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, **Федосеев Андрей Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, **Лебедев Сергей Николаевич**, к.м.н., ассистент кафедры об-

щей хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, **Инютин Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку: Лебедев С. Н. 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9, e-mail: dguba\_dze@mail.ru

## Литература:

1. Национальные клинические рекомендации по герниологии. Раздел «Послеоперационные вентральные грыжи» Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений 2017 год. Краткое издание. М: Издательство Российского Общества Хирургов; 2017;56.
2. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Инютин А.С., Бударев В.Н., Чекушин А.А. Особенности предоперационного обследования грыженосителей. Наука молодых (EruditioJuvenium). 2014; 1: 81-88.
3. Тимербулатов М. В., Тимербулатов Ш.В., Гатауллина Э.З. , Валитова Э.Р. и др. Послеоперационные вентральные грыжи: современное состояние проблемы. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8 (5):101-107.
4. Федосеев А.В., Муравьев С.Ю., Бударев В.Н., Инютин А.С., Зацаринный В.В. Некоторые особенности белой линии живота, как предвестники послеоперационной грыжи. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016; 1:109-115.
5. Rath, A.M., Chevrel J.P. The healing of laparotomies: Review of the literature Part 1. Physiologic and pathologic aspects. *Hernia*. 1998; 2: 145–149.
6. Tolstrup M., Kehlet Watt Sara, Gögenur Ismail [et al]. Reduced rate of dehiscence after implementation of a standardized fascial closure technique in patients undergoing emergency laparotomy. *Ann. Surg.* 2017; 265 (4):821-826.
7. Kroese L.F., Harlaar J.J., Ordrenneau C. et al. The 'AbdoMAN': an artificial abdominal wall simulator for biomechanical studies on laparotomy closure techniques. *Hernia*. 2017; 21 (5):783–791.

Макарян А.А.

УДК 616.613-003  
DOI 10.25694/URMJ.2020.06.27

# Комбинированное применение альфа-адреноблокаторов и локальной вибротерапии с целью разрешения «каменной дорожки» у больных мочекаменной болезнью после дистанционной ударно-волновой литотрипсии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

Makaryan, A. A.

## **The combined use of alpha-blockers and local vibrotherapy with the aim of resolving "kamennoi track" in patients with urolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy**

### **Резюме**

Мочекаменная болезнь является распространенным заболеванием органов мочевыводящей системы. Применение дистанционной ударно-волновой литотрипсии при некрупных камнях почки является эффективным методом удаления конкремента. Одним из наиболее распространенных осложнений процедуры ДУВЛ считается обтурация мочеточника фрагментами дезинтегрированного конкремента, получившие название «каменная дорожка». В исследовании рассмотрены результаты применения консервативных методик разрешения «каменной дорожки», как альтернативы применения эндоскопических методов лечения

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, дистанционная литотрипсия, «каменная дорожка»

**Для цитирования:** Макарян А.А., Комбинированное применение альфа-адреноблокаторов и локальной вибротерапии с целью разрешения «каменной дорожки» у больных мочекаменной болезнью после дистанционной ударно-волновой литотрипсии, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 117 - 120, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.27

### **Summary**

Urolithiasis is a common disease of the urinary system. The use of remote shock wave lithotripsy for small kidney stones is an effective method for calculus removal. One of the most common complications of the ESWL procedure is obstruction of the ureter with fragments of a disintegrated calculus, called the "stone path". The study examined the results of the use of conservative methods for resolving the "stone path" as an alternative to the use of endoscopic treatment methods

**Key words:** urolithiasis, remote lithotripsy, "stone path"

**For citation:** Makaryan, A. A., The combined use of alpha-blockers and local vibrotherapy with the aim of resolving "kamennoi track" in patients with urolithiasis after extracorporeal shock wave lithotripsy, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 117-120, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.27

### **Введение**

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний органов мочевыводящей системы. По данным ряда исследований распространенность МКБ на территории Российской Федерации увеличилась с 440,5 в 2002 г. до 578,8 на 100 тысяч населения в 2014 г [1].

Выбор метода хирургического удаления камня требует учета ряда факторов: локализацию и размер камня, расстояние между кожным покровом и камнем, его химический состав, сопутствующие заболевания, архитектоника мочевых путей [2].

На сегодняшний день дистанционная ударно-волновая литотрипсия (ДУВЛ) является эффективным ме-

тодом хирургического удаления конкрементов почки при их размере до 20 мм и локализации вне нижней группы чашечек [3].

Наиболее распространенными осложнениями ДУВЛ являются гематурия, возникающая вследствие травматического воздействия ударной волны на паренхиму почки, а так же возникновение острого инфекционно-воспалительного процесса почек. Причинами последнего часто является неадекватная оценка активности воспалительного процесса у пациента в предоперационном периоде, а так же неэффективность назначенной антибактериальной терапии.

Частым осложнением данного дистанционной ударно-волновой литотрипсии является формирование скопления фрагментов дезинтегрированного конкремента и песка в участках мочеточника, приводящее к его обструкции и нарушению оттока мочи из почки, получившее название «каменная дорожка». Ряд авторов отмечает частоту наблюдения «каменной дорожки» у 4-7% пациентов после проведения ДУВЛ [4]. Выделяют 3 разновидности «каменных дорожек»:

1. Несколько небольших фрагментов камня и песок;
2. Дистальный крупный фрагмент камня диаметром более 5 мм, закрывающий проксимальные мелкие фрагменты;
3. Несколько крупных фрагментов камня диаметром более 5 мм [5].

Клинические проявления данного осложнения разнообразны. Бессимптомное течение «каменной дорожки» отмечается у 23% пациентов. Наиболее часто наблюдается выраженный болевой синдром, приступы почечной колики, тошнота, рвота и симптомы общей интоксикации на фоне развития острого окклюзионного пиелонефрита, зачастую требующего немедленного проведения дренирования почки [6]. При выраженным болевом синдроме в большинстве случаев показано проведение оперативного лечения с целью удаления фрагментов камня, обтурирующих мочеточник, методами контактной уретеролитотрипсии или ДУВЛ на проекцию нахождения «каменной дорожки». Однако, в ряде случаев, при отсутствии выраженного инфекционно-воспалительного процесса допускается применение консервативных методов разрешения «каменной дорожки» с использованием физиотерапевтических, медикаментозных и бальнеологических методов.

В ряде исследований обосновывалась возможность назначения медикаментозной терапии с применением альфа-адреноблокаторов при некрупных (до 10 мм в диаметре) камнях мочеточника при отсутствии выраженной клинической симптоматики. Данная методика основана на особенности расположения альфа-адренорецепторов в мышечных слоях мочеточника с их максимальной концентрацией в дистальном отделе. Камнеизгоняющий эффект применения альфа-адреноблокаторов основан на снижении тонуса мускулатуры и уменьшении перистальтики мочеточника, а так же за счет увеличения объема мочи, скапливающейся проксимальнее конкремента [7,8].

Актуальным остается вопрос возможности приме-

нения физиотерапевтических методов лечения с целью стимуляции активного отхождения песка и фрагментов дезинтегрированного камня из органов мочевыводящей системы.

Цель исследования: изучить эффективность применения комбинированного воздействия локальной вибромассажной терапии и альфаадреноблокаторов в лечении «каменной дорожки» у пациентов в раннем послеоперационном периоде после ДУВЛ.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 219 пациентов с диагнозом МКБ, проходившие оперативное лечение методом дистанционной ударно-волновой литотрипсии в отделении рентгенударноволнового дробления камней ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (г.Екатеринбург) в период с 2016 по 2019г. Распределение по полу: 104 женщины (47,48%), 115 мужчин (52,51%). Средний возраст пациентов составил 49,4 года.

Все пациенты находились в урологическом стационаре по поводу мочекаменной болезни, с локализацией конкремента в чашечно-лоханочной системе почки. У 100% больных в послеоперационном периоде отмечалось образование «каменной дорожки» в дистальном отделе мочеточника со стороны выполненной ДУВЛ. Скопление фрагментов дезинтегрированного конкремента было подтверждено методом компьютерной томографии органов забрюшинного пространства и обзорной рентгенографии почек.

Критериями включения в исследование было информированное согласие пациента, отсутствие инфекционно-воспалительного процесса по данным общеклинических методов обследования (ОАК, ОАМ, микробиологическое исследование мочи), отсутствие аллергических реакций на применяемые в ходе исследования лекарственные препараты, протяженность «каменной дорожки» менее 20 мм и её локализация в нижнем сегменте мочеточника.

В зависимости от тактики разрешения «каменной дорожки» все пациенты были распределены на 4 группы (табл.1). В контрольную группу вошли 61 пациент, получавший базовую медикаментозную терапию, включавшую спазмолитики, нестериоидные противовоспалительные препараты, режим активных физических нагрузок (хольба, лфк). В группу 1 вошли 57 пациентов, которым помимо базисной терапии назначался прием альфаадреноблокаторов (тамсулозин) в дозировке 0,4 г ежедневно утром. В группу 2 вошли 52 пациентов, которым было назначено проведение локальной вибромассажной терапии на область локализации «каменной дорожки». В 3 группу вошли 49 пациентов, разрешение «каменной дорожки» у которых включало комбинированное применение базовой терапии, локальной вибромассажной терапии и прием тамсулозина 0,4 г ежедневно утром.

Оценка качества проведенного лечения оценивалась в исследуемых группах по следующим показателям:

1. Время разрешения «каменной дорожки» по данным компьютерной томографии и обзорной рентгенографии.

фии на 1, 3 и 5 сутки лечения.

2. Уменьшение выраженности болевого синдрома и дизурических проявлений «каменной дорожки» оценивалось по изменениям показателей Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Градация баллов производилась исходя из следующих показателей: 0 – полное отсутствие жалоб, 10 – сильно-выраженные жалобы. Оценка проводилась в первые сутки выявления «каменной дорожки» и на 5 сутки лечения.

3. Необходимость выполнения хирургических манипуляций, направленных на купирование развившегося окклюзионного пиелонефрита (чрескожная нефростомия, стентирование мочеточника, катетеризация мочеточника) или при отсутствии «разрешения каменной дорожки» на 7 сутки консервативного лечения.

## Результаты и обсуждение

Оценка результатов консервативного лечения, направленного на вымывание фрагментов камня из дистальных отделов мочеточника, проводилась на 3 и 5 сутки методами компьютерной томографии органов забрюшинного пространства и обзорной рентгенографии почек и мочеточников (табл. 2).

Проведение контрольных рентгенологических исследований показало лучшие результаты в 3 группе пациентов. Комбинированное применение базовой терапии, альфа-адреноблокаторов и локальной вибротерапии позволило добиться разрешения «каменной дорожки» у большего количества пациентов. На 3 и 5 сутки лечения наличие песка и мелких фрагментов камня в дистальных

отделах мочеточника отмечалось у 27 (55,1%) и 4 (8,2%) пациентов 3 группы соответственно.

Анализ проведенного лечения в 1 и 2 группах показал схожие результаты. Так, на 3 сутки в 1 группе больных наличие «каменной дорожки» отмечалось у 41 пациента (71,9%) во 2 группе – 38 больных (73,1%). На 5 сутки лечения в 1 группе «каменная дорожка» сохранялась у 17 больных (29,8%), во 2 группе у 14 человек (26,9%).

Наиболее неудовлетворительные результаты отмечались в контрольной группе больных. На фоне применения базовой терапии наличие каменной дорожки отмечалось у 51 пациента (83,6%) на 3 сутки и 24 больных (39,3%) на 5 сутки лечения.

Анализ снижения выраженности болевого синдрома и дизурических проявлений, связанных с «каменной дорожкой» в исследуемых группах с использованием ВАШ показало, что лучший результат отмечался в 3 группе больных снижение интенсивности боли регистрировалось промежутках с 4,61±0,89 в 1 сутки лечения до 1,05±0,59 баллов ( $p<0,01$ ) на 5 сутки. В группах 1 и 2 выраженность данного показателя снизилась с 4,54±0,92 до 2,56±0,90 и 4,68±0,83 до 2,45±0,88 баллов ( $p>0,1$ ) соответственно. В контрольной группе пациентов анализ выраженности болевого и дизурического синдромов по оценке ВАШ показал снижение с 4,72±0,91 до 3,7±0,86 баллов ( $p>0,1$ ).

Дальнейшее лечение пациентов в исследуемых группах, у которых не наблюдалось разрешение «каменной дорожки» включало применение оперативных методов лечения (табл. 3). Так, в 1 группе пациентов отсут-

Таблица 1. Виды терапии «каменной дорожки» в исследуемых группах

	1 группа (в больных =57)	2 группа (в больных =52)	3 группа (в больных =49)	Контрольная группа (в больных =61)
Базовая терапия	+	+	+	+
Альфа-адреноблокаторы	+	-	+	-
Локальная вибротерапия	-	+	+	-

Таблица 2. Динамика разрешения «каменной дорожки» в исследуемых группах

	1 группа		2 группа		3 группа		Контрольная группа	
	п пациентов	%	п пациентов	%	п пациентов	%	п пациентов	%
1 сутки	57	100%	52	100%	49	100%	61	100%
3 сутки	41	71,9%	38	73,1%	27	55,1%	51	83,6%
5 сутки	17	29,8%	14	26,9%	4	8,2%	24	39,3%

Таблица 3. Методы оперативного лечения в исследуемых группах, проводимых с целью разрешения «каменной дорожки»

	1 группа (в больных =17)	2 группа (в больных =12)	3 группа (в больных =4)	Контрольная группа (в больных =24)
Стентирование	4 (7%)	3 (5,8%)	0	5 (8,2%)
Перкутанская нефростомия	0	2 (3,9%)	0	2 (3,3%)
Контактная уретеролитотризия	13 (22,8%)	7 (13,5%)	4 (100%)	17 (27,7%)

ствие эффекта от консервативной терапии отмечалось у 17 больных. Установка мочеточникового катетер-стента выполнялась у 4 пациентов (7%), контактная уретеролитотрипсия (КУЛТ) – у 13 больных (22,8%). Во 2 группе пациентов применение оперативного лечения потребовалось 12 больным. Стентирование мочеточника выполнялось 3 пациентам (5,8%), перкутанская нефростомия (ПНС) – 2 больным (3,9%), КУЛТ проводилось 7 больным (13,5%). В 3 группе 100% пациентов (4 человека), у которых отсутствовал эффект вымывания «каменной дорожки» на фоне комбинированного применения медикаментозной терапии и локальной вибротерапии, была выполнена КУЛТ. В контрольной группе больных было выполнено 5 (8,2%) установок мочеточниковых катетеров-стентов, 2 (3,3%) нефростомии, 17 (27,7%) КУЛТ. У всех пациентов исследуемых групп в послеоперационном периоде отмечалось отсутствие инфекционно-воспалительных процессов в органах мочевыводящей системы и выраженных дизурических проявлений.

## Заключение

Комбинированное применение альфа-адреноблокаторов и локальной вибротерапии при обтурации мочеточника непротяженными скоплениями мелких фрагментов камня и песком после ДУВЛ является более эффективным методом по сравнению с базовой терапией, включающей спазмолитики и НПВС. Назначение консервативной терапии, направленной на разрешение «каменной дорожки», необходимо проводить при отсутствии выраженных инфекционно-воспалительных процессов в органах мочевыводящей системы. Незэффективность консервативной терапии при непротяженных скоплениях мелких фрагментов дезинтегрированного конкремента в дистальных отделах мочеточника, является показанием для проведения оперативных методов лечения, направленных на устранение блока почки. ■

**Макарян А.А.** – к.м.н., доцент кафедры урологии ФГБОУ ВО УГМУ МЗРФ; Екатеринбург, Россия; e-mail: walter2711@mail.ru

## Литература:

1. Kaprin A.D., Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. *Analysis of uronephrological morbidity and mortality in the Russian Federation for the period 2002-2014 according to official statistics* Experimental and clinical urology. 2016; 3:4-13. Russian. (Карпин А.Д., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Анализ уронефрологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации за период 2002-2014 гг. по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология. 2016;3:4-13).
2. Mendez-Probst C.E, Denstedt J.D., Razvi H. *Preoperative indications for percutaneous nephrolithotripsy in 2009*. J.Endourol. 2009;23(10):1557–1561.
3. Sahinkanat T., Ekerbicer H., Onal B. *Evaluation of the effects of relationships between main spatial lower pole calyceal anatomic factors on the success of shock-wave lithotripsy in patients with lower pole kidney stones*. Urology. 2008; 71(5):801-805.
4. Pengfei S, Min J, Jie Y, Xiong L, Yutao L, Wuran W. *Use of ureteral stent in extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary calculi: a systematic review and meta-analysis*. J Urology 2011; 186: 1328-1335.
5. Goyal R, Dubey D, Khurana N. et al. *Does the type of steinstrasse predict the outcome of expectant therapy?* Indian J Urol 2006;22:135-138
6. Wen C.C., Nakada S.Y. *Treatment selection and outcomes: renal calculi*. Urol.Clin.North Am. 2007;34(3): 409-419.
7. Davenport K, Timoney AG, Keeley FX. *A comparative in vitro study to determine the beneficial effect of calcium-channel and alpha(1)-adrenoceptor antagonism on human ureteric activity*. BJU Int. 2006;98:651–655.
8. Balci M, Tuncel A, Aydin O, et al. *Tamsulosin versus nifedipine in medical expulsive therapy for distal ureteral stones and the predictive value of Hounsfield unit in stone expulsion*. Ren Fail 2014;36:1541-1544.

Вильмас А.Г.

УДК 616.61-01

DOI 10.25694/URMJ.2020.06.28

## Острое повреждение почек, ассоциированное с термическим поражением

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара

Vilmas A.G.

### Acute kidney injury associated with burn damage

#### Резюме

Острое повреждение почек является распространенным осложнением тяжелой термической травмы с частотой и смертностью до 30% и 80%. Острое повреждение почек - полизиологичное клиническое заболевание, что затрудняет его определение и диагностику. Консенсус KDIGO определяет стадию и тяжесть ОПП, основываясь на изменениях сывороточного креатинина и диуреза с течением времени. Острое повреждение почек, ассоциированное с термическим поражением, классифицируется как раннее (0-3 день после травмы) или позднее (через 4-14 дней после травмы). Раннее острое повреждение почек, ассоциированное с термическим поражением, обычно обусловлено гиповолемией, недостаточной почечной перфузией, прямым подавлением сердечной деятельности со стороны фактора некроза опухоли-альфа и преципитацией денатурированных белков, в то время как позднее острое повреждение почек часто обусловлено сепсисом, полиорганной недостаточностью и действием нефротоксичных препаратов. Диагностика может быть затруднена, так как диурез и биохимические маркеры могут быть относительно нормальными даже при значительном повреждении почек. Поэтому крайне необходим чувствительный и специфичный биомаркер для ранней диагностики острого повреждения почек, и в настоящее время изучается множество потенциальных биомаркеров. Для лечения первостепенным является устранение основной причины заболевания. Появление заместительной почечной терапии значительно снизило смертность ожоговых больных с ОПП и должно быть начато раньше, если травма прогрессирует, несмотря на первоначальные маневры. Предварительные данные по ожоговой популяции предполагают, что ОПП может приводить к повышенному риску терминалной стадии почечной недостаточности и к увеличению смертности, но необходимы дальнейшие исследования

**Ключевые слова:** острое повреждение почек; термическое поражение; заместительная почечная терапия

**Для цитирования:** Вильмас А.Г., Острое повреждение почек, ассоциированное с термическим поражением, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 121 - 129, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.28

#### Summary

Acute kidney injury is a common complication of severe thermal injury with a frequency and mortality rate of up to 30% and 80%. Acute kidney damage is a polyetiological clinical disease, which makes it difficult to identify and diagnose it. The KDIGO consensus determines the stage and severity of AKI based on changes in serum creatinine and urine output over time. Acute renal damage associated with thermal damage is classified as early (0-3 days after injury) or later (4-14 days after injury). Early acute kidney damage associated with thermal damage is usually due to hypovolemia, insufficient renal perfusion, direct suppression of cardiac activity by tumor necrosis factor-alpha, and precipitation of denatured proteins, while late acute kidney damage is often due to sepsis, multiple organ failure and action nephrotoxic drugs. Diagnosis can be difficult, as diuresis and biochemical markers can be relatively normal even with significant damage to the kidneys. Therefore, a sensitive and specific biomarker is essential for the early diagnosis of acute kidney damage, and many potential biomarkers are being studied. For treatment, the primary cause is the elimination of the underlying cause of the disease. The advent of renal replacement therapy has significantly reduced the mortality of burn patients with AKI and should be started earlier if the injury progresses, despite the initial maneuvers. Preliminary data on the burn population suggest that AKI may lead to an increased risk of end-stage renal failure and an increase in mortality, but further studies are needed

**Key words:** acute kidney injury; burns; renal replacement therapy

## Введение

Острое повреждение почек (ОПП) является частым и очень серьезным осложнением ожогов, с частотой до 30%. Даже с появлением непрерывной заместительной почечной терапии (ЗПТ) у обожженных больных прогнозируется неблагоприятный прогноз с летальностью до 80% [1-4]. До 1965 года не сообщалось о выживших после развития ОПП после ожогов [5]. Были достигнуты успехи в понимании патофизиологии ОПП у этих пациентов, однако до недавнего времени это не приводило к значительному прогрессу в лечении или улучшению летального исхода. Профилактика и смягчение нефротоксичности, вероятно, является наилучшей стратегией для ослабления риска ОПП или прогрессирования, хотя ОПП часто неизбежен у сильно обожженных пациентов.

### Определение и классификация

ОПП условно определяется как резкое снижение функции почек [6]. Этот клинический синдром имеет много этиологий и охватывает как прямое повреждение почек, так и острое нарушение функции почек, либо другие индивидуальные причины [7]. Раннее выявление ОПП приводит к эффективному предотвращению нефротоксичности и адекватному управлению водным балансом и, следовательно, улучшению исходов после развития ОПП, что подчеркивает важность стандартизированного определения ОПП, включающего как классические, так и новые маркеры функции почек и повреждения [7]. В течение многих лет не существовало единого мнения относительно определения ОПП. В литературе используется более 30 различных определений, что делает сравнение исследований и выводы из них чрезвычайно трудными [8].

Первые совместные усилия для стандартизации определения почечной недостаточности были RIFLE – критерии: риск, повреждение, недостаточность, утрата, конечная стадия почечной недостаточности, которые используют абсолютные и относительные изменения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), уровня креатинина сыворотки крови (sCr) или диуреза для характеристики тяжести этапов ОПП (Таблица 1). Классификация RIFLE обладает хорошей прогностической точностью для смертности, поскольку существует независимое и поэтапное увеличение смертности по мере увеличения тяжести ОПП, но эта система классификации имеет некоторые серьезные ограничения. Один из них - это базовый уровень sCr необходимый для определения и классификации ОПП в этой системе. Это базовое значение часто неизвестно, и затем его приходится оценивать с использованием возраста, пола и расы. Критерии RIFLE также не учитывают пациентов, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), и поэтому имеют меньшую точность в прогнозировании смертности [9]. Ко всему прочему, не происходит выявления пациентов с незначительными, но клинически значимыми изменениями sCr.

В попытке устраниить эти недостатки и включить компонент времени для изменений в sCr, критерии (AKIN) были созданы с классификацией ОПП, основанной на изменениях sCr и диуреза. Критерии AKIN не включают в себя изменения СКФ и не требуют базового уровня sCr. Вместо этого они определяют ОПП как внезапное снижение (в течение 48 ч) функции почек, определяемое увеличением sCr на  $\geq 0,3$  мг/дл или  $1,5$  x исходного значения. Они также классифицируют травмы на три стадии. Стадия 1 соответствует классу риска в RIFLE (но учитывает увеличение sCr на  $\geq 0,3$  мг/дл). Стадии 2 и 3 соответствуют классам повреждение и недостаточность соответственно. Стадия 3 также включает пациентов, получающих ЗПТ независимо от sCr или темпа диуреза до начала лечения [10]. Основная критика критериев AKIN заключается в том, что они не позволяют идентифицировать ОПП, когда повышение sCr происходит в течение периода времени, превышающего 48 часов. Как классификация RIFLE, так и AKIN были подтверждены в многочисленных исследованиях как в медицинской, так и в ожоговой реанимации, и обе показывают, что повышенная тяжесть ОПП, основанная на этих критериях, тесно коррелирует со смертностью и неблагоприятными почечными исходами [11-15].

Сравнение этих двух определений у ожоговых и неожоговых пациентов не показало явного преимущества одной классификационной системы над другой [14,16]. В 2010 году, в попытке объединить эти два критерия, повысить чувствительность и упростить диагностику и градацию ОПП, (KDIGO) руководство по клинической практике установило консенсусное определение ОПП, включающее как параметры sCr, так и темпа диуреза, и стадирование тяжести ОПП от 1 до 3 [6]. В этой системе ОПП определяется как любое из следующих: увеличение sCr  $\geq 0,3$  мг/дл в течение 48 ч, увеличение sCr в  $\geq 1,5$  раза по сравнению с исходным уровнем (или первое измерение), или темп диуреза  $<0,5$  мл/ кг/ч в течение 6 ч. Основные преимущества этих критериев заключаются в том, что они включают меньшие изменения sCr, что было слабостью в системе RIFLE, и они освобождают 48-часовые временные рамки, которые были слабостью системы AKIN. Эта новая система классификации еще не была применена к пациентам с термическим поражением, но, надеемся, поможет в будущих наблюдениях, а экспериментальные конструкции, благодаря своей более высокой чувствительности позволят проводить расширенные сравнения между исследованиями, изучающими результаты ОПП, ассоциированные с ожогом.

### Этиология

ОПП, связанное с ожогом, традиционно классифицируется как раннее (с 0 по 3 день после ожога) или позднее (с 4 по 14 день после ожога) и имеет различную этиологию. Раннее ОПП наблюдается в начальной фазе ожоговой болезни после тяжелого ожога и, как полага-

ют, связано с гиповолемией, повышением медиаторов воспаления, механическим разрушением тканей, вы свобождением денатурированных белков и сердечной дисфункцией [1,17,18]. В прошлом раннее ОПП почти полностью связывали с недостаточной интенсивной терапией, но недавние исследования установили, что ОПП зависит не только от количества выделяемой жидкости, но и от степени шока после получения тяжелого ожога [19]. Напротив, позднее ОПП чаще всего обусловлено сепсисом, полиорганной недостаточностью, перегрузкой жидкостью или нефротоксичными препаратами и развивается через 3-14 дней после пребывания в блоке интенсивной терапии [20,21]. Значительная потеря жидкости из ожоговой раны и перемещение жидкости из внутрисосудистого пространства в интерстициальное вызывают гиповолемию и снижение сердечного выброса. Это приводит к снижению почечного кровотока, что приводит к ишемии, повреждению клеток и смерти [1,22,23]. Кроме того, ишемическое повреждение приводит к образованию свободных кислородных радикалов, которые вызывают повреждение канальцев и нарушение плотных соединений, что приводит к закупорке клеточных протоков, и вызывает обратный отток мочи, что еще больше снижает СКФ. Благодаря этим механизмам размер ожога является независимым предиктором ОПП [24]. Хотя ранняя агрессивная жидкостная поддержка не может полностью предотвратить ОПП, она оказывает защитное действие [25,26]. Время до начала введения инфузионных жидкостей также напрямую связано с частотой развития почечной дисфункции и общей смертностью [20]. К сожалению, современная и агрессивная интенсивная терапия не может полностью облегчить ОПП, а чрезмерная интенсивная терапия от избыточного объема несет свои осложнения. Ранее было показано, что у пациентов, которым вводят больший объем жидкости, чем рекомендовано формулоей Парклена (4 мл х кг массы тела х % ожога в течении 24 часов), и которые не являются олигурическими, все еще может развиться ОПП [19]. Кроме того, чрезмерная интенсивная терапия приводит к внутрибрюшной гипертензии, абдоминальному компартмент-синдрому, компартмент-синдрому конечностей, пневмонии, острому респираторному дистресс-синдрому и повышенной смертности [21,26,27]. Сердечная дисфункция является еще одним фактором ОПП в популяции ожоговых больных. Исторически считалось, что низкий сердечный выброс после ожога обусловлен только снижением преднагрузки и гиповолемией, но данные показывают, что может быть задействован компонент прямого подавления миокарда [28]. Было предложено несколько механизмов для объяснения причины снижения сердечного выброса, связанного с тяжелым ожогом, включая повышенную симпатическую активность в сочетании с недостаточной реакцией надпочечников, гиповолемией, приводящую к ишемии миокарда, прямое подавление миокарда фактором некроза опухоли (ФНО)-альфа или каким-либо другим фактором [29,30].

Развитие раннего ОПП у обожженных пациентов также связывают с денатурированными белками при раб

домиолизе и свободным гемоглобином. Прямое термическое или электрическое повреждение или возникающий в результате этого компартмент-синдром могут вызвать повреждение мышц с распадом скелетных мышечных волокон. Радомиолиз вызывает секвестрацию мышечной жидкости, внутрипочечную вазоконстрикцию и вы свобождение токсичных внутриклеточных компонентов в системный кровоток, которые способствуют окисли тельному повреждению и воспалению, приводящему к ишемическому повреждению канальцев и ОПП [34,35]. Миоглобинурия проявляется, когда уровень миоглобина в сыворотке крови поднимается выше 1500 – 3000нг/мл и уровень креатининкиназы поднимается выше 5000Ед/л и ассоциируется как с ишемическим повреждением канальцев (проксимальные канальцы), так и с обструкцией канальцев (дистальные канальцы) и, следовательно, развитием ОПП [35,37]. Управление сосредоточено на внутривенной интенсивной терапии жидкостью для коррекции гиповолемии, ацидоза и лечения любых протекающих процессов, таких как компартмент-синдром [38].

Основными причинами позднего ОПП у обожженных пациентов являются нефротоксичные препараты, сепсис и полиорганская недостаточность. Нефротоксичные агенты, такие как аминогликозиды, некоторые цефалоспорины и внутривенные контрастные вещества, часто назначаются ожоговым больным. Сепсис и септический шок являются ведущей причиной смерти в отделении интенсивной терапии и могут составлять до 87% случаев ОПП в ожоговом отделении интенсивной терапии [40,41]. Патофизиология ОПП, связанного с сепсисом, многофакторная, но начинается она с системной артериальной вазодилатации вследствие снижения сосудистого сопротивления (состояние высокого кровотока, низкого давления) [42]. Бактерии активируют сепсис-ассоциированные цитокины, которые затем вызывают повреждение эндотелия, вазопаралитическое и прокоагулянтное со стояние. Вазопаралитическое состояние приводит к глубокой гипотензии, которая активирует симпатическую нервную систему и ренин-ангиотензин-альдостероновую реакцию, вызывая повышение сердечного выброса. Поздний сепсис опосредуется воспалительным тубулярным и микрососудистым повреждением, приводящим к прогрессирующей афферентной почечной артериолярной вазоконстрикции и повышению канальцевого давления, которые уменьшают СКФ до тех пор, пока регенерируется канальцевый эпителий и повышенное интерстициальное давление не снизится [42-44]. Вклад медиаторов воспаления в функцию почек становится активной областью исследований, и новые терапевтические подходы, такие как антицитокиновая терапия и иммунное таргетирование, при заболеваниях почек фокусируются на иммунной системе и воспалении [45].

Еще одна особая группа населения, которую следует упомянуть, это пациенты с ингаляционными травмами. Примерно у 6% ожоговых больных диагностируется сопутствующая ингаляционная травма, что значительно повышает риск полиорганной недостаточности, почечной недостаточности и смертности [46]. Одно исследо

вание показало, что частота полиорганной недостаточности, включая почечную недостаточность, увеличилась в десять раз у ожоговых пациентов с ингаляционной травмой, а другое показало, что пациенты с ингаляционной травмой (с или без полиорганной недостаточности) имели тенденцию к более высокой частоте ОПП, хотя она и не была статистически значимой [19,47]. Раннее распознавание и вмешательство важно для пациентов с ОПП, и обе эти группы населения должны тщательно контролироваться из-за их повышенного риска.

### Диагностика

Диагноз ОПП после термической травмы может быть сложным для выставления, так как темп диуреза и sCr могут быть относительно нормальными даже при значительном повреждении почек. Разработка стандартизованных определений и градаций тяжести ОПП (RIFLE, AKIN, KDIGO) помогла сделать диагноз ОПП более объективным и однородным. Было также показано, что эти классификации имеют прогностическую ценность, хотя KDIGO еще не применялся к ожоговым больным [16].

Снижение темпа диуреза часто является первым физиологическим признаком почечного повреждения у ожоговых больных, данный фактор является очень специфичным, но не чувствительным [48]. Темп диуреза основан на разнице между скоростью клубочковой фильтрации и тубулярной реабсорбцией, что делает возможным для пациентов с повреждением почек по-прежнему иметь нормальный темп диуреза, особенно на ранних стадиях повреждения. Микроскопические и биохимические анализы осадка мочи могут помочь в оценке ОПП и лежащей в его основе этиологии. Преренальное состояние предполагает сочетание нормального мочевого осадка или гиалиновых слепков у олигурического пациента. Наличие трубчатых эпителиоцитов, гранулярных слепков и слепков эпителиоцитов очень характерно для острого тубулярного некроза [49]. Миоглобинурия, вероятно из-за рабдомиолиза, вызывает появление пигментных слепков при микроскопической оценке и классическую диссоциацию между появлением крови при анализе мочи и отсутствием эритроцитов при микроскопии [50,51]. Электролиты мочи и осмолярность также могут быть использованы для определения почечной патофизиологии ОПП. Преренальная этиология связана с концентрированием мочи (осмолярность  $>400$  ммоль/кг), снижением концентрации натрия в моче и фракционной экскрецией натрия (FeNa)  $<1\%$  FeNa  $>1\%$  обычно ассоциируется с врожденной патологией почек. Другие измерения, которые могут быть использованы для оценки почечных причин ОПП, включают удельный вес и фракционную экскрецию мочевины [52].

Сывороточный креатинин является стандартным биомаркером, используемым для оценки СКФ. sCr свободно фильтруется через клубочек, не всасывается и не метаболизируется почками, что делает его практическим индикатором СКФ [53]. Хотя sCr действительно отстает от реальной степени нарушения функции почек и восстановления, особенно у тяжелобольных пациентов, он остается подходящим элементом, особенно при рассмотрении

изменения тактики с течением времени [48]. На sCr также влияют несколько факторов, в том числе печеночная недостаточность, лихорадка и иммобилизация. Кроме того, sCr идентифицирует функциональные изменения почечной функции, но не обязательно повреждение почек на ранних стадиях ОПП - состояние, которое теперь называют субклиническим ОПП [56]. Перегрузка жидкостью также влияет на sCr, поскольку жидкость распределяется как внутри, так и во внеклеточном пространствах, и, следовательно, разбавляет sCr у пациентов со значительным положительным балансом жидкости. По этой причине некоторые клиницисты предлагают скорректировать sCr для ежедневного баланса жидкости при оценке ОПП у критически больных пациентов после интенсивной терапии. Пациенты с ожогами получают большие объемы жидкости, и влияние баланса жидкости на диагностику ОПП требует дальнейшего изучения в этой восприимчивой популяции.

Поиск более ранних и более чувствительных биомаркеров развития ОПП привел к изучению цистатина С и липокалина, связанного с нейтрофильной желатиназой (NGAL), которые показали некоторые первоначальные перспективы в качестве ранних маркеров ОПП [58-60]. Цистатин С является ингибитором протеаз, расположенный в ядроодержащих клетках, который свободно фильтруется через клубочки, но активно не выделяется (в отличие от креатинина). Когда СКФ нарушается, это вызывает повышение уровня цистатина С в плазме даже на ранних стадиях. Другое возможное преимущество измерений цистатина С состоит в том, что нормальные концентрации в плазме не зависят от возраста, пола или мышечной массы [51]. NGAL - это белок, экспрессируемый в очень низких концентрациях в некоторых тканях человека, включая почки, легкие, желудок и кишечник, и он быстро продуцируется в почечных канальцах в ответ на острое повреждение и легко обнаруживается в плазме и моче. Многочисленные исследования показали, что повышение уровня цистатина С и NGAL связано с развитием ОПП, но результаты противоречивы [40-43]. Янг и соавторы измеряли уровни sCr, цистатина С, NGAL в моче и плазме каждые два часа с момента поступления до 48 ч у 90 пациентов с тяжелым ожогом и обнаружили, что все четыре измерения были предикторами раннего ОПП и ранней смерти во всех временных точках. Однако уровень NGAL повышался ранее после поступления, тогда как sCr и цистатин С увеличились только через 12 ч после поступления [59]. И наоборот, Ракколайнен и другие серийно измеряли sCr, цистатин С и плазменный NGAL в течение недели у 19 ожоговых пациентов и обнаружили, что sCr и цистатин С идентифицировали пациентов с риском ОПП раньше, чем NGAL [54]. Недавно появилась пара биомаркеров остановки клеточного цикла, тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP-2) и инсулиноподобный фактор роста-связывающий протеин 7 (IGFBP7), которые были одобрены международным сообществом для диагностики ОПП через 12 ч после измерения их у тяжелобольных пациентов. Несколько известно, эти маркеры еще не были изучены у пациентов с ожогами.

### Вопросы лечения

Существует острая необходимость в выявлении биомаркеров, которые являются чувствительными и специфичными, чтобы обеспечить точную раннюю диагностику ОПП и стратификацию риска после ОПП и помочь в реализации экономически эффективных стратегий и терапевтических средств наблюдения, которые могли бы ослабить ОПП, способствовать восстановлению ОПП и уменьшить бремя ХБП после ОПП. Наиболее важными аспектами терапии ОПП являются своевременное выявление, устранение первопричины и коррекция нарушений электролитного баланса и жидкости. Если травма продолжает прогрессировать, несмотря на традиционную терапию, следует осторожно начинать ЗПТ для предотвращения осложнений [45].

Раннее ОПП, в первую очередь из-за плохой почечной перфузии, должно вызывать раннюю и агрессивную интенсивную терапию кристаллоидами с использованием формулы Паркленда. Коррекцию скорости введения жидкости и растворов следует производить в зависимости от физиологического состояния конкретного пациента, чтобы обеспечить достаточное количество жидкости для оптимизации почечной перфузии без чрезмерной интенсивной терапии.

Коллоиды, такие как альбумин или свежезамороженная плазма, улучшают внутрисосудистое осмотическое давление, расширяют внутрисосудистый объем и ограничивают отек в необожженной ткани [36]. Многочисленные исследования показали, что немедленное использование чувствительного коллоида уменьшает объем инфузционной терапии, и в большинстве этих исследований использовался альбумин, так как он дешевле и имеет меньший риск вирусной передачи или острого повреждения легких [37-41].

Другие объемные синтетические коллоиды, такие как гидроксигилкрахмал (ГЭК) и желатин, также использовались в ранний период после ожога и продемонстрировали снижение отека и улучшение гемодинамики [52]. ГЭК является недорогим и обладает более длительным эффектом увеличения объема, чем альбумин и желатин, однако крахмал вызывал серьезные осложнения, включая нарушения коагуляции, повреждение почек и повышенную смертность [33,34].

Поддержание адекватного почечного перфузционного давления важно для смягчения повреждения почек, и если эти начальные маневры не поддерживают среднее артериальное давление более 60 мм рт.ст., норадреналин может быть использован для поддержания кровяного давления и почечной перфузии [59]. Витамин С недавно привлек внимание в качестве возможного дополнения при ожоговой интенсивной терапии из-за его антиоксидантного действия. Проницаемость капилляров значительно увеличивается после ожога, что приводит к уменьшению внутрисосудистого объема, и хотя механизм, лежащий в основе этой повышенной проницаемости, сложен, повреждение от активных форм кислорода играет важную роль. Витамин С является поглотителем активных форм кислорода и показал эффективность в снижении объема

инфузионной терапии после ожога, хотя это было рассмотрено только в двух небольших исследованиях [50,51]. Несмотря на возможные преимущества высокой дозы витамина С в отношении объема жидкости, он может вызвать вторичную нефропатию оксалатом кальция, которая потенциально может вызвать или усугубить острое повреждение почек [22]. Необходимо дальнейшее изучение преимуществ и возможных осложнений терапии витамином С после ожога.

Позднее ОПП часто бывает многофакторным и связано с сепсисом и полиорганной недостаточностью. Раннее выявление и вмешательство при сепсисе чрезвычайно важно, особенно в ожоговой популяции. Ранние признаки сепсиса, такие как повышение инсулинерезистентности, непереносимость пищи или повышение уровня реактивов острой фазы, должны тщательно контролироваться, чтобы своевременно начать целенаправленную терапию [33]. При выявлении клинически значимого инфекционного агента следует инициировать назначение соответствующих антибиотиков и дозировать их в соответствии со статусом функции почек [34].

Если функция почек у ожоговых пациентов продолжает ухудшаться, несмотря на первоначальные вмешательства, ЗПТ следует использовать на ранних стадиях, чтобы предотвратить такие осложнения, как тяжелые метаболические нарушения или перегрузка жидкостью [25,45]. Согласно сообщениям, частота ОПП, получаемых с помощью ЗПТ, у ожоговых пациентов составляет 1%-3%, но смертность этих пациентов приближается к 80% [5,8,17,36,47]. За последние 20 лет было разработано и изучено несколько методов ЗПТ, включая прерывистый гемодиализ (IHD), устойчивый низкоэффективный диализ (SLED) и непрерывную заместительную почечную терапию (CRRT) (Таблица 2). IHD имеет преимущества в более короткой продолжительности, отсутствии использования антикоагулянтов и более низкой стоимости, чем CRRT; однако IHD вызывает значительные гемодинамические изменения, которые могут сделать его использование нецелесообразным для пациентов в критическом состоянии. Преимущества CRRT заключаются в том, что она может быть выполнена медицинским персоналом отделения интенсивной терапии, обеспечивает постепенные сдвиги растворенного вещества и жидкости и, следовательно, большую гемодинамическую стабильность, позволяет осуществлять непрерывное и точное титрование жидкостей и метаболитов, а также обладает предполагаемой повышенной способностью устранять повреждающие цитокины. К недостаткам можно отнести применение регионарных цитратов или системной антикоагуляции, отсутствие данных о дозировке антибиотиков, а также более тщательный и постоянный надзор и мониторинг. SLED - "гибридный" метод, в котором обычные гемодиализные аппараты используются для обеспечения длительной ЗПТ (8-12 ч против 3-4 ч при IHD), что позволяет улучшить гемодинамическую стабильность. Кроме того, SLED не требует антикоагуляции и менее подвержен прерыванию тестов и процедур, так как имеет конечную суточную продолжительность. Считается

Таблица 1. RIFLE, AKIN, KDIGO критерии для ОПП

	RIFLE критерии	AKIN критерии	KDIGO критерии	темп деграда
ОПП определение	повышение $sCr$ на $> 50\%$ от базового уровня, развивающееся в течение $< 7$ дней	повышение $sCr$ на $0.3$ мг/дл или $> 50\%$ развивающееся в течение $< 48$ часов	повышение $sCr$ на $0.3$ мг/дл или развивающееся в течение $48$ часов или $> 50\%$ развивающееся в течение $7$ дней	$< 0.5$ мг/кт/час в течение $\geq 6$ часов
Risk Риск	1.5-1.9 раз от базового уровня $sCr$ или снижение СКФ $> 25\%$	1. 1.5-1.9 раза выше исходного базового уровня $sCr$ или повышение $sCr$ на $\geq 0.3$ мг/дл	1.5-1.9 раза выше исходного базового уровня $sCr$ или повышение $sCr$ на $\geq 0.3$ мг/дл	$< 0.5$ мг/кт/час в течение $6-12$ часов
Injury Повреждение	2.0-2.9 раза от базового уровня $sCr$ или снижение СКФ $> 50\%$	2. 2.0-2.9 раза выше исходного базового уровня $sCr$	2.0-2.9 раза выше исходного базового уровня $sCr$	$< 0.5$ мг/кт/час в течение $\geq 12$ часов
Failure Недостаточность	3.0 раза от базового уровня $sCr$ или повышение $sCr$ до $\geq 4.0$ мг/дл с резким нарастанием на $> 0.5$ мг/дл или снижение СКФ $> 75\%$	3. 3.0 раза выше исходного базового уровня $sCr$ или повышение $sCr$ до $\geq 4.0$ мг/дл с резким нарастанием на $> 0.5$ мг/дл или начало ЗПТ	3.0 раза выше исходного базового уровня $sCr$ или повышение $sCr$ до $\geq 4.0$ мг/дл или начало ЗПТ	$< 0.3$ мг/кт/час в течение $\geq 24$ часов или анурия в течение $\geq 12$ часов
Loss Утрата функции	Утрата функции почек $> 4$ недель			
End stage Хроническая почечная недостаточность	Утрата функции почек $> 3$ месяцев			

Таблица 2. Методы заместительной почечной терапии

	IHD Intermittent hemodialysis	SLED Sustained low efficiency dialysis	CRRT Continuous renal replacement therapy
Название	прерывистый гемодиализ	устойчивый низкоэффективный диализ	непрерывная заместительная почечная терапия
Поток крови	300-400 мл/мин	200-300 мл/мин	50-200 мл/мин
Поток дialisата	500-800 мл/мин	1-2 л/час	2-3 л/час
Стабильность гемодинамики	нестабильная (общая гипотония)	стабильная	стабильная
Продолжительность	3-4 часа, 3 раза в неделю	6-12 часов ежедневно	непрерывная
Доступ	фистула или сосудистый доступ	фистула или сосудистый доступ	только сосудистый доступ
Применение антикоагулянтов	нет	редко	всегда

также, что он несет более низкие затраты по сравнению с CRRT [49,60]. Ранние исследования показали сходные клинические результаты для пациентов, получавших SLED и CRRT, но не было проведено никаких исследований относительно SLED в популяции с ожогами.

Нет единого мнения относительно того, какой режим лучше, но многие клиницисты утверждают, что CRRT наиболее подходит для пациентов с тяжелыми ожогами, поскольку они часто имеют значительную гемодинамическую нестабильность, продолжающейся тяжелый метаболический ацидоз и извлекают выгоду из удаления большого количества жидкости [29]. Чанг и другие исследовали роль непрерывной веновенозной гемофильтрации (CVVH) у ожоговых больных путем сравнения популяции пациентов, получавших высокоэффективную CVVH, с историческим контролем и обнаружили, что как

28-дневная смертность, так и общая смертность были улучшены на 50% при этом лечении [4]. Не существует четких критериев или пороговых значений для того, когда следует начинать ЗПТ у тяжелобольных ожоговых пациентов, но данные свидетельствуют о том, что своеевременное и раннее начало может быть прогностически лучше [4,37].

К сожалению, после развития ОПП не существует фармакологического средства для улучшения почечного кровотока или регресса почечного повреждения. Дофамин и другие подобные препараты ранее использовались для расширения почечных артериол и увеличения почечного кровотока, но они оказались неэффективными [41].

Восстановление выделительной функции и отдаленные последствия

У пациентов с тяжелым ожогом, у которых развива-

ется ОПП, смертность выше, чем у пациентов с ожогами без ОПП, и смертность увеличивается с тяжестью ОПП (на основании критериев RIFLE или AKIN) [19,55]. У пациентов, у которых развивается ОПП, связанное с ожогами, другими факторами, которые независимо увеличивают смертность, являются пожилой возраст, больший процент поражения общей площади поверхности тела и более высокая частота ингаляционных повреждений [40,56].

У выживших после ОПП, связанных с ожогами, потребность в длительном диализе встречается очень редко и исторически считалось, что у этих пациентов отличный почечный прогноз [28]. ОПП может привести не только к неблагоприятному почечному исходу. Было обнаружено, что у пациентов, которые выжили и выздоровели после эпизода ОПП, требующего диализа, имеется повышенный риск развития инсульта, повреждение коронарных сосудов и смертности от всех причин. В исследованиях эпизод ОПП давал такой же риск развития коронарного повреждения или инсульта, как и диабет [59,30].

Шесть эпидемиологических исследований ОПП у ожоговых больных не выявили ни одного пациента, прошедшего длительный диализ после госпитализации, хотя небольшой процент пациентов получал прерывистый гемодиализ менее чем через шесть месяцев после выписки [3,8,20,41,56,60]. Эти исследования, однако, не наблюдали пациентов более чем через год после выписки. Исследование выживших после ожогов показало, что их долгосрочный риск терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) увеличился в 2,5 раза по сравнению с населением в целом. Другое исследование в Австралии показало, что в 1,4 раза выше долгосрочная смертность от всех причин у пациентов с ожогами по сравнению с группой без ожогов, случайно выбранной из списка избирателей Австралии. Интересно, что риск смертности был повышен как при тяжелых, так и при

незначительных ожогах [42].

### Заключение

ОПП является распространенным и болезненным осложнением после значительного ожога. Это широко распространенное состояние, которое затрудняет определение и диагностику. Было опубликовано новое консенсусное определение KDIGO, которое, вероятно, поможет в борьбе с ОПП, но его еще предстоит применить к ожоговой популяции. Креатинин является полезной мерой, но крайне необходим биомаркер, чувствительный и специфичный для ранней диагностики ОПП. Наиболее важными аспектами терапии являются своевременная идентификация, устранение первопричины, уменьшение нефротоксичности и коррекция электролитных и жидкостных нарушений. Появление ЗПТ значительно улучшило выживаемость ожоговых больных с ОПП и должно быть начато раньше, если повреждение почек прогрессирует, несмотря на первоначальные маневры. К сожалению, полезных фармакологических агентов для этого состояния пока не выявлено, несмотря на многочисленные исследования. Появляется все больше свидетельств того, что каждый эпизод ОПП может иметь длительные последствия и увеличивать риск ХБП, ТПН, сердечных осложнений, инсульта и долгосрочной смертности. Хотя подавляющее большинство выживших после ожоговой ОПП не получают длительного гемодиализа, необходимы дальнейшие исследования относительно возможных отдаленных последствий. ■

**Вильмас Анастасия Григорьевна**, аспирант кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, 443099, Российская Федерация, г. Самара, ул. Чапаевская, 89, телефон: 89649881852; e-mail: vilmasnastua@rambler.ru.

### Литература:

1. Азолов В. В., Попова М. М., Жегалов В. А., Андреева Т. М. Эпидемиология ожогов и состояние помощи пострадавшим в России // Прилож. к Нижегородскому мед. журн. «Комбустиология». 2004. С. 2729 [Azolov V.V., Popova M.M., Zhegalov V.A., Andreeva T.M. Epidemiology of burns and the state of care for victims in Russia // App. to Nizhny Novgorod honey. journal "Combustiology." 2004.S. 2729]
2. Спирidonова Т.Г. Полиорганская дисфункция и недостаточность у обожженных: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2007. - 55 с. [Spiridonova T.G. Multi-organ dysfunction and insufficiency in burned: abstract. dis. Dr. med. sciences. M., 2007. - 55 p.]
3. Chung KK, Lundy JB, Matson JR, et al. Continuous venovenous hemofiltration in severely burned patients with acute kidney injury: a cohort study. *Critical Care (London, England)* 2009; 13(3):R62.
4. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-184.
5. Murray PT, Mehta RL, Shaw A, et al. Potential use of biomarkers in acute kidney injury: report and summary of recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative consensus conference. *Kidney Int* 2014;85(3):513-21.
6. Алексеев А. А., Лавров В. А. Принципы интенсивного лечения ожоговой болезни. //Медицинский вестник №18 (361) 2006 - С.16 [Alekseev A.A., Lavrov V.A. Principles of intensive treatment of burn disease. // Medical Bulletin No. 18 (361) 2006 - P.16]
7. Brusselaers N, Monstrey S, Colpaert K, Decruyenaere J, Blot SI, Hoste EA. Outcome of acute kidney injury in severe burns: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36(6):915-25.
8. Maccariello E, Soares M, Valente C, et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in

- need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007;33(4):597-605.
9. Тюрин М.В. Комбинированные мехаоожоговые поражения в техногенных катастрофах / М.В. Тюрин, С.Н. Кравцов // Теория и практика судебной медицины: Сб. тезисов науч.-практ. конф. СПб., 2006 - С.74-75. [Tyurin M.V. Combined mechanical burn injuries in industrial disasters / M.V. Tyurin, S.N. Kravtsov // Theory and practice of forensic medicine: Sat. abstracts conf. SPb., 2006 - S.74-75.]
  10. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care (London, England)* 2008;12(4):R110.
  11. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4):1203–10.
  12. Chung KK, Stewart IJ, Gisler C, et al. The Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria applied in burns. *J Burn Care Res* 2012;33(4):483–90.
  13. Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(1):37–47.
  14. Миронов П.И., Лыков А.В., Смольников В.В. Оценка взаимосвязи синдромов органной дисфункции с течением и исходами тяжелой термической травмы // II съезд комбустиологов России, 2-5 июня 2008 г.: сб. науч. тр. М. - 2008. - С.88-89. [Mironov P.I., Lykov A.V., Smolnikov V.V. Assessing the relationship of organ dysfunction syndromes with the course and outcomes of severe thermal injury // II Congress of Combustiologists of Russia, June 2-5, 2008: Sat. scientific tr M. - 2008. - P.88-89.]
  15. Спиридонова Т.Г., Смирнов С.В., Биткова Е.Е., Иванина Т.А. Системный воспалительный ответ у обожженных: клинико-иммунологическая характеристика // Медицина критических состояний. - 2006.- № 6. С. 22-30. [Spiridonova T.G., Smirnov S.V., Bitkova E.E., Ivanina T.A. Systemic inflammatory response in burned: clinical and immunological characteristics // Medicine of critical conditions. - 2006.- No. 6. S. 22-30.]
  16. Goverman J, Aikawa N, Fagan SP. Chapter 32– Renal failure in association with thermal injuries A2 – Herndon, David N. *Total Burn Care (Fourth Edition)*. London: W.B. Saunders; 2012:369-376. e363.
  17. Boswick Jr. JA, Thompson JD, Kershner CJ. Critical care of the burned patient. *Anesthesiology* 1977;47(2):164–70.
  18. Nguyen NL, Gun RT, Sparnon AL, Ryan P. The importance of initial management: a case series of childhood burns in Vietnam. *Burns* 2002;28(2):167–72.
  19. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth* 2014;113(5):740–7.
  20. Klein MB, Hayden D, Elson C, et al. The association between fluid administration and outcome following major burn: a multicenter study. *Ann Surg* 2007;245(4):622–8.
  21. Odeh M. Tumor necrosis factor-alpha as a myocardial depressant substance. *Int J Cardiol* 1993;42(3):231–8.
  22. Lee MT, Lee XL, Hsieh CS. Survival of near fatal rhabdomyolysis following flame burn in a 25-year-old patient. *Burns* 2006;32(5):634–9.
  23. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Eng J Med* 2009;361(1):62–72.
  24. Rosen CL, Adler JN, Rabban JT, et al. Early predictors of myoglobinuria and acute renal failure following electrical injury. *J Emerg Med* 1999;17(5):783–9.
  25. Coca SG, Bauling P, Schiffner T, Howard CS, Teitelbaum I, Parikh CR. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49(4):517–23.
  26. Steinvall I, Bak Z, Sjoberg F. Acute kidney injury is common, parallels organ dysfunction or failure, and carries appreciable mortality in patients with major burns: a prospective exploratory cohort study. *Crit Care (London, England)* 2008;12(5): R124.
  27. Милованов Ю.С., Николаев А.Ю. Острая почечная недостаточность// «Медицина неотложных состояний» - 2006, №1(2). С. 50-53. [Milovanov Yu.S., Nikolaev A.Yu. Acute renal failure. // "Medicine of emergency conditions." - 2006, No. 1 (2). S. 50-53.]
  28. Prowle JR, Bellomo R. Sepsis-associated acute kidney injury: macrohemodynamic and microhemodynamic alterations in the renal circulation. *Semin Nephrol* 2015;35(1):64-74.
  29. Hohlfeld T, Klemm P, Thiemermann C, Warner TD, Schror K, Vane JR. The contribution of tumour necrosis factor-alpha and endothelin-1 to the increase of coronary resistance in hearts from rats treated with endotoxin. *Br J Pharmacol* 1995;116(8):3309-15.
  30. Pruitt Jr BA, Wolf SE, Mason Jr AD. Chapter 3- Epidemiological, demographic, and outcome characteristics of burn injury\* A2 - Herndon, David N. *Total Burn Care (Fourth Edition)*. London: W.B. Saunders; 2012:15–45. e14.
  31. Huang Y, Yang Z, Li A. Multiple organ failure in burn patients combined with inhalation injury. *Zhonghua zheng xing shao shang wai ke za zhi=Zhonghua zheng xing shao shang waik [i.e. waike] zazhi=Chin J Plast Surg Burns* 1996;12(4):275–7.
  32. Perazella MA, Coca SG, Kanbay M, Brewster UC, Parikh CR. Diagnostic value of urine microscopy for differential diagnosis of acute kidney injury in hospitalized patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1615-9.
  33. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Phys* 2012;86(7): 631–9.
  34. Prowle JR, Kolic I, Purcell-Lewis J, Taylor R, Pearse RM, Kirwan CJ. Serum creatinine changes associated with critical illness and detection of persistent renal dysfunction after AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*

- 2014;9(6):1015–23.
35. Sabry A, Wafa I, El-Din AB, El-Hadidy AM, Hassan M. Early markers of renal injury in predicting outcome in thermal burn patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2009;20(4):632–8.
36. Sabry A, El-Din AB, El-Hadidy AM, Hassan M. Markers of tubular and glomerular injury in predicting acute renal injury outcome in thermal burn patients: a prospective study. *Ren Fail* 2009;31(6):457–63.
37. Hong DY, Lee JH, Park SO, Baek KJ, Lee KR. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as early biomarker for acute kidney injury in burn patients. *J Burn Care Res* 2013;34(6):e326–332.
38. Rakkolainen I, Vuola J. Plasma NGAL predicts early acute kidney injury no earlier than s-creatinine or cystatin C in severely burned patients. *Burns* 2016;42(2):322–8.
39. Yang HT, Yim H, Cho YS, et al. Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Crit Care (London, England)* 2014;18(4):R151.
40. Cartotto R, Greenhalgh D. Colloids in acute burn resuscitation. *Crit Care Clin* 2016;32(4):507–23.
41. Park SH, Hemmila MR, Wahl WL. Early albumin use improves mortality in difficult to resuscitate burn patients. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73(5):1294–7.
42. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet (London, England)* 2001;357(9260):911–6.
43. Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An Official ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(10):1128–55.
44. Buehner M, Pamplin J, Studer L, et al. Oxalate nephropathy after continuous infusion of high-dose vitamin C as an adjunct to burn resuscitation. *J Burn Care Res* 2016;37(4):e374–379.
45. Cameron JS. Disturbances of renal function in burnt patients. *Proc R Soc Med* 1969;62(1):49–50.
46. Chung KK, Juncos LA, Wolf SE, et al. Continuous renal replacement therapy improves survival in severely burned military casualties with acute kidney injury. *J Trauma* 2008;64(2 Suppl) S179–85 discussion S185–177.
47. Шабалин В. В. Гринштейн Ю. И. Байкова О. А. Современные критерии острой почечной недостаточности. Значение классификации rifle Сибирское медицинское обозрение Выпуск № 2 / том 62 / 2010 [Shabalin V.V. Grinshtein Yu. I. Baykova O. A. Modern criteria for acute renal failure. The significance of the rifle classification Siberian Medical Review Issue No. 2 / Volume 62/2010]
48. Остерманн М. Острое повреждение почек у пациентов в критическом состоянии как общемировая проблема //Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 83-95. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-2-83-95 [Ostermann M. Acute kidney injury during critical illness – a global challenge. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2019;16(2):83-95. (In Russ.)]
49. Palmieri T, Lavrentieva A, Greenhalgh DG. Acute kidney injury in critically ill burn patients. Risk factors, progression and impact on mortality. *Burns* 2010;36(2):205–11.
50. Mustonen KM, Vuola J. Acute renal failure in intensive care burn patients (ARF in burn patients). *J Burn Care Res* 2008; 29(1):227–37.
51. Helanterä I, Koljonen V, Finne P, Tukiainen E, Gissler M. The risk for end-stage renal disease is increased after burn. *Burns* 2016;42(2):316–21.
52. Tremblay R, Ethier J, Querin S, Beroniade V, Falardeau P, Leblanc M. Veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with acute renal failure. *Burns* 2000;26(7):638–43.
53. Heung M, Chawla LS. Predicting progression to chronic kidney disease after recovery from acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012;21(6):628–34.
54. Zarbock A., Kellum J. A., Schmidt C. et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial // *JAMA*. - 2016. - Vol. 315, № 20. - P. 2190-2199.
55. Mehta R. L., Burdmann E. A., Cerdá J. et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study // *Lancet*. - 2016. - Vol. 387(10032). - P. 2017-2025.
56. Ostermann M., Liu K. Pathophysiology of AKI // *Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* - 2017. - Vol. 31, № 3. - P. 305-314.
57. Ronco C., Ricci Z., de Backer D. et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus // *Crit. Care.* - 2015. - Vol. 19. - P. 146.
58. Vaara S. T., Korhonen A. M., Kaukonen K. M. et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study // *Crit. Care.* - 2012. - Vol. 16. - P. R197.
59. Sawhney S., Mitchell M., Marks A., Fluck N., Black C. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open* 2015;5(1):e006497.
60. Rewa O., Bagshaw S. M. Acute kidney injury - epidemiology, outcomes and economics // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2014. - Vol. 10, № 4. - P. 193-207.

# Распространенность хронической болезни почек среди мужчин трудоспособного возраста города Ижевска

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Ижевск

Vasiliev M.Y., Kulyabin A.A., Soynov A.V.

## The prevalence of chronic kidney disease among men of working age in the city of Izhevsk

### Резюме

Обоснование: хроническая болезнь почек (ХБП) стоит в одном ряду по распространенности с такими заболеваниями как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хроническая сердечная недостаточность, но в отличие от них, долгое время может протекать незаметно, характеризуясь при этом только лабораторными изменениями.

Цель исследования: оценить распространенность изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и факторов риска ее снижения среди мужчин трудоспособного возраста города Ижевска.

Методы: настоящее исследование проводилось в городе Ижевск в период с 2017 по 2019 годы. Было обследовано 830 человек в возрасте от 25 до 60 лет. Группа формировалась как случайная выборка по территориальному и возрастному признакам. Респонденты подбирались из числа лиц, не обращавшихся в поликлинику. Таким образом, медицинское обследование, проведено среди «первоначально здоровых» людей трудоспособного возраста.

Результаты: у 96 (11,5%) обследованных СКФ оказалась менее 60 (мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Среди них к диапазону СКФ, соответствующего ХБП 3а стадии, относится 88 (10,6%) человек, 3б стадии – 8 (0,9%). Наличие двух и более модифицируемых факторов риска (ФР) развития ХБП выявлено более чем у 81% лиц с СКФ более 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Заключение: высокая распространенность снижения СКФ в исследуемой популяции требует совершенствования системы профилактики ХБП, с разработкой простой схемы скрининга с последующим активным наблюдением за этой категорией населения

**Ключевые слова:** ХБП, СКФ, эпидемиология, факторы риска

**Для цитирования:** Кулябин А.А., Сойнов А.В., Васильев М.Ю., Распространенность хронической болезни почек среди мужчин трудоспособного возраста города Ижевска, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 130 - 134, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.29

### Summary

Background: chronic kidney disease (CKD) is one of the most common diseases with such as hypertension, diabetes, obesity, and chronic heart failure, but in contrast, for a long time it occurs unnoticeably against the background of the main disease, characterized only by laboratory changes.

Aims: analysis of changes in glomerular filtration rate (GFR) and risk factors for its reduction among working-age men in Izhevsk.

Materials and methods: the study was conducted in the city of Izhevsk in the period from 2017 to 2019. 830 people aged 25 to 60 years were examined. The group was formed as a random sample based on territorial and age characteristics. Respondents were selected from people who did not apply to the clinic. Thus, the medical examination was conducted among "primary healthy" people of working age.

Results: the glomerular filtration rate was less than 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> in 96 subjects. Among them, 88 (10.6%) had GFR in the range of 45-59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, and 8 (0.9%) in the range 30-44 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. In addition, two or more modifiable risk factors for CKD were identified in more than 80% of individuals with GFR greater than 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Conclusions: due to the prevalence of low GFR in the Izhevsk population, it is necessary to improve the CKD prevention system, as well as develop a simple scheme for screening and active monitoring of this category of population

**Key words:** CKD, GFR, epidemiology, risk factors

**For citation:** Vasiliev M.Y., Kulyabin A.A., Soynov A.V., The prevalence of chronic kidney disease among men of working age in the city of Izhevsk, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 130 - 134, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.29

## Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) стоит в одном ряду по распространенности с такими заболеваниями как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, хроническая сердечная недостаточность [1], но в отличие от них, долгое время протекает незаметно, характеризуясь при этом только лабораторными изменениями.

Таким образом, целесообразно обратить внимание на активное выявление факторов риска ХБП и начала самого заболевания с целью замедления неизбежного прогрессирования, сопровождающегося потерей трудоспособности, высоким риском развития осложнений и смерти от связанных с ХБП причин, а также высоко затратной специализированной терапией, необходимой для лиц с ХБП терминальных стадий.

В данном контексте важно определение групп населения в популяции, в которых вероятность развития, а также прогрессирования ХБП наиболее высока.

Результаты имеющихся на сегодняшний момент популяционных исследований, направленных на оценку распространенности почечных дисфункций, продемонстрировали широкий разброс частоты выявления ХБП не только между странами, но часто и внутри административных зон, имеющих, казалось бы, единую структуру системы здравоохранения и общность географической территории [2, 3, 4].

Что касается исследований по оценке распространенности ХБП в Российской Федерации, то они также затрагивают лишь отдельные категории населения. Представлены результаты обследований городов с населением более 1 млн. жителей, имеются работы, оценивающие распространенность среди пациентов терапевтических отделений стационаров, либо среди популяции больных сахарным диабетом, хронической сердечной недостаточности [5, 6, 7]. Таким образом, каждое новое исследование по оценке распространенности почечных дисфункций приблизит нас к пониманию проблемы ХБП в стране и позволит разработать программы эффективного скрининга и мониторинга ХБП. Это необходимо для дифференциации роли первичной и вторичной профилактики в контроле ХБП в разных категориях населения.

Цель исследования: оценить распространенность изменения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и факторов риска ее снижения среди мужчин трудоспособного возраста города Ижевска.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Настоящее популяционное исследование проводилось в городе Ижевск в период с 2017 по 2019 годы. Было обследовано 830 человек в возрасте от 25 до 60 лет. Ижевск представляет типичный средний промышленный

город западного Предуралья. Респонденты подбирались из числа лиц, не обращавшихся активно в текущем году в поликлинику по поводу каких-либо проблем со здоровьем.

### Критерии соответствия

Критерием включения являлось соответствие возрастной и территориальной группе. Критерий исключения – наличие за прошедший год случаев обращения за медицинской помощью, вызванное хроническим неинфекционным заболеванием. Таким образом, медицинское обследование, проведено среди «первично здоровых» людей трудоспособного возраста.

Для определения артериальной гипертензии (АГ) была использована классификация предложенная Рабочей группой по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC) и Европейского общества по артериальной гипертензии (ЕОАГ, ESH) и Российским кардиологическим обществом, рассматривающая АГ 1 степени при показателях систолического артериального давления (САД) 140-169 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) 90-99 мм рт.ст., АГ 2 степени при САД 160-179 мм рт.ст., ДАД 100-109 мм рт.ст. АГ 3 степени при САД 180 мм рт.ст. и более, ДАД 110 мм рт.ст. и более. Отдельно учитывались респонденты имеющие высокое нормальное давление, определяемое как САД 130-139 мм рт.ст., ДАД 85-899 мм рт.ст. Данный подход был выбран в силу более жестких критериев артериальной гипертензии, что в большей мере способствует раннему выявлению и лучшему контролю заболевания.

Уровень общего холестерина (ХС) относился к фактору риска при показателе более 4,9 ммоль/л.

Избыточная масса тела диагностировалась при индексе массы тела (ИМТ) 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение при ИМТ ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>. Абдоминальное ожирение при окружности талии ≥ 102 см.

Под курением подразумевалось наличие данной вредной привычки (регулярное выкуривание сигарет вне зависимости от их числа) на момент опроса.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе БУЗ УР "ГКБ №9 МЗ УР", БУЗ УР ГКБ №6 МЗ УР г. Ижевска.

### Продолжительность исследования

Осмотр проводился в период с октября 2017 по ноябрь 2019 года.

### Описание медицинского вмешательства

### Не применимо.

### Исходы исследования

Основной исход исследования: оценить потенциальную частоту ХБП в популяции мужчин трудоспособного возраста среднего промышленного города РФ на примере г. Ижевска и дать характеристику структуры факторов ри-

ска ХБП обследованной группы населения.

### Анализ в подгруппах

Для анализа результатов исследования все респонденты были распределены по рассчитанному уровню СКФ на четыре подгруппы, соответствующие принятой классификации стадий ХБП [8]. В дальнейшем оценивалась частота факторов риска в каждой из подгрупп.

### Методы регистрации исходов

Инструментальное обследование включало двукратное измерение артериального давления (АД) в положении сидя через 5 мин отдыха с расчетом среднего АД. Производился расчет ИМТ, определение окружности талии. Определялось содержание гемоглобина, общего холестерина и креатинина в крови, с дальнейшим расчетом СКФ по формуле CKD-EPI. Оценивался факт курения, наличие известных респонденту хронических заболеваний.

### Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «ИГМА» Минздрава России, протокол №540/1 от 28.03.17.

### Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: результаты обработаны с помощью пакета программ Excel, 2013.

## Результаты и обсуждение

### Объекты (участники) исследования

Обследовано 830 мужчин в возрасте от 25 до 60 лет. Все респонденты дали информированное согласие на участие в исследовании, которое осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинской декларации. Группа формировалась как случайная выборка по территориальному (пять административных районов города) и возраст-определяющему признаку (от 25 до 60 лет). Более 70% выборки составили респонденты, приглашенные активно в поликлинику для прохождения диспансеризации, либо пришедшие для проведения периодических медицинских осмотров.

### Основные результаты исследования

У 96 (11,5%) обследованных скорость клубочковой фильтрации оказалась менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Среди которых к диапазону СКФ, соответствующему ХБП 3а стадии, относится 88 (10,6%) человек, 3б стадии – 8 (0,9%) человек. 547 (66%) респондентов находятся в группе по СКФ от 60 до 89 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Группу со СКФ более 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> составили 186 (22,5%) обследуемых.

Группа лиц с СКФ 30-44 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответствующая ХБП 3в стадии характеризуется следующим образом: среди обследованных 100% людей были старше 45 лет. Среднее САД составило 173 мм рт.ст. Среднее ДАД 97 мм рт. ст. Количество лиц с высоким нормальным уровнем АД составило 12,5%, АГ 1-3 степени (выше 140/90 мм рт ст) – 75%. Средний уровень ХС по группе 5,47. Распределение ИМТ составило: 0% с дефицитом массы тела, 62,5% с нормальной массой, 25% с предожирением, 12,5% с ожирением. Абдоминальное ожире-

ние у 37,5% обследованных. Курильщиков 50%. Уровень гемоглобина 144,5 г/л в среднем. Уровень эритроцитов 4,6\*10<sup>12</sup>/л.

Характеристика группы лиц с СКФ 45-59 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соответствующей ХБП 3а стадии: 92% из обследованных были старше 45 лет. Среднее САД составило 141 мм рт.ст. Среднее ДАД 86,6 мм рт. ст. Количество лиц с высоким нормальным уровнем АД – 23,6%, АГ 1-3 степени – 42,7%. Средний уровень ХС по группе 4,61. Распределение ИМТ составило 2,6% с дефицитом массы тела, 46,1% с нормальной массой, 30,4% с предожирением, 21,3% с ожирением. Абдоминальное ожирение у 51,7% обследованных. Курильщиков 64%. Уровень гемоглобина 152,7 г/л в среднем. Уровень эритроцитов 4,84\*10<sup>12</sup>/л.

Характеристика группы лиц с СКФ 60-89 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, которая, при условии выполнения условий, представленных выше, может соответствовать ХБП 2 стадии: 76% людей были старше 45 лет. Среднее САД составило 144 мм рт.ст. Среднее ДАД 90 мм рт. ст. Количество лиц с высоким нормальным уровнем АД – 21,2%, АГ 1-3 степени – 52,1%. Средний уровень ХС по группе 4,91. Распределение ИМТ составило 2,1% с дефицитом массы тела, 47,1% с нормальной массой, 31,6% с предожирением, 19,2% с ожирением. Абдоминальное ожирение у 57,9% обследованных. Курильщиков 66,8%. Уровень гемоглобина 154 г/л в среднем. Уровень эритроцитов 4,82\*10<sup>12</sup>/л.

В данной и следующей группах также была оценена сочетанность факторов риска ХБП (АГ, курение, избыточная масса тела, общий холестерин крови). Отсутствие факторов риска было выявлено у 1,6% обследованных, один фактор риска у 17,6%, два фактора риска у 42,5%, три фактора 25,2%, все четыре фактора сочетались у 13,1% лиц. Таким образом, у 80,8% обследованных данной группы отмечено сочетание двух и более факторов риска.

Характеристика группы лиц с СКФ более 90 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, которая, при условии выполнения условий, представленных выше, может соответствовать ХБП 1 стадии: 53% обследованных были старше 45 лет. Среднее САД составило 146 мм рт.ст. Среднее ДАД 90,3 мм рт. ст. Количество лиц с высоким нормальным уровнем АД – 18,5%, АГ 1-3 степени – 54,5%. Средний уровень ХС по группе 4,89 ммоль/л. Распределение ИМТ составило: 2,15% респондентов имели дефицит массы тела, 54,3% респондентов нормальную массу тела, 26,4% с предожирением, 17,2% с ожирением. Абдоминальное ожирение выявлено у 53% обследованных. Курильщиков 73,8%. Средний уровень гемоглобина составил 155 г/л. Содержание эритроцитов 4,8\*10<sup>12</sup>/л.

Все респонденты этой группы имели либо один, либо сочетание нескольких факторов риска ХБП. Один фактор риска определен у 17,2% обследованных, два фактора риска у 34,7%, три фактора риска у 31,6%, 4 фактора у 16,5%. Множественные факторы риска таким образом отмечаются у 82,8% лиц данной группы.

Для наглядности данные результаты представлены

в таблице 1.

Дополнительные результаты исследования

Отсутствуют.

Нежелательные явления

Нежелательные явления не отмечены.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Проведенное исследование показало, что частота снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> в популяции мужчин трудоспособного возраста не предъявляющих каких-либо жалоб, составила 11,5%. Среди обследованных респондентов выявлена высокая распространенность ассоциаций ФР, являющихся общими как для сердечно-сосудистых заболеваний, так и для развития и прогрессирования ХБП.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные в нашем исследовании значения частоты снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> согласуются с рядом зарубежных исследований: Японии [2], Восточной Европы [4], США [3], но в то же время, существенно превышают аналогичные показатели исследований, проведенных в РФ: в Москве, Волгограде, Краснодаре и ряде других крупных городах [5, 6, 7]. На наш взгляд, для понимания подобных расхождений требуется анализ в более узких возрастных группах, а также учет социально-демографических и экономических характеристик изучаемого контингента. Необходима оценка распространенности, так называемых «новых ФР»: прием газированных напитков, употребление этианола, взаимосвязь с уровнем дохода респондентов, оценка роли депрессии, значение которых активно обсуждается в литературе в последние годы. Другой возможной причиной, объясняющей высокие показатели снижения СКФ, может быть и более высокая частота традиционных ФР, которая также характеризовала изучаемый контингент в нашем наблюдении. Частота таких проявлений как АГ, курение. При этом, частота гиперхолестеринемии отмечалась реже, чем в аналогичных исследованиях, что позволяет говорить о возможной региональной «модели» респондента, относящегося к категории риска на развитие ХБП, смещающей акценты в планировании профилактических программ.

В тоже время, во всех группах средние показатели гемоглобина и количества эритроцитов оказались в пределах референсных значений, что не вполне согласуется с литературным данным [1, 8]. При этом отмечается тен-

денция к снижению средних значений по мере нарастания изменений СКФ.

Обращает внимание, что респонденты практически всех групп имели одинаковую структуру ФР, независимо от уровня снижения СКФ. Необходимо отметить схожесть не только структуры ФР, но и частоты тех или иных ФР. Одним из возможных объяснений может быть некая психологическая инертность, затрагивающая вопросы физической активности, пищевых предпочтений и приверженность к другим поведенческим стереотипам, которые пациент либо не желает менять, либо недостаточно мотивирован на их изменения, что подкрепляется отсутствием, прежде всего, заболеваний и жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Последние, вероятно, диктуют необходимость привлечения специалистов смежных направлений, например, психологов, что, возможно, позволит существенно увеличить эффективность профилактических мероприятий.

#### Ограничения исследования

Однократное определение уровня креатинина, без повторного контроля через 3 или более месяцев. Отсутствие оценки изменений анализов мочи, и альбуминурии в частности. Не проводилось обследование с использованием визуализирующих методов. Ограниченный возрастной диапазон респондентов: отсутствие возрастных групп старше 60 лет, с другой стороны, недостаточное количество респондентов в возрасте 25-45 лет, что объясняется большей долей отказов от участия в исследовании респондентов молодого возраста по причине отсутствия мотивации.

#### Выводы

1. Распространенность снижения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> среди социально активной категории граждан составила 11,5% - мужчины трудоспособного возраста, считающие себя здоровыми и не обращающиеся к врачу.

2. Показана значительная распространенность, у более 81% респондентов, модифицируемых факторов риска и их сочетаний, превышающая средние показатели по РФ.

3. Необходимо совершенствование системы профилактики ХБП, с разработкой простой схемы скрининга с последующим активным наблюдением за этой категорией населения с привлечением, вероятно, специалистов смежных психологических направлений.

Таблица 1.

Факторы риска	Уровень СКФ (мл/мин/1,73м <sup>2</sup> )			
	30-44	45-59	60-89	Более 90
Количество лиц старше 45 лет (% в группе)	100	92	76	53
Лиц с АГ (% в группе), в том числе с высоким нормальным уровнем АД	87,5	66,3	73,3	73,0
Средний уровень ХС (ммоль/л)	5,47	4,61	4,91	4,89
ИМТ ≥ 25 кг/м <sup>2</sup> (% в группе)	37,5	51,69	50,81	43,55
Курение на момент опроса (% в группе)	50	64	66,8	73,8

**Васильев Максим Юрьевич, к.м.н., доцент, 855 53 10; e-mail: baseg@list.ru, Сойнов Александр Валерьевич, студент, Кулебин Александр Андреевич, студент**  
426039, Ижевск, улица Биатлонистов, д.41 телефон 8 912

**Литература:**

1. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2013; 1 (5): 95-103.
2. Шалягин Ю.Д., Швецов М.Ю., Боярский С.Г. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации как маркера хронической болезни почек у пациентов Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. *Нефрология и диализ*. 2009. 11(4): 336–337.
3. Saran R., Robinson B., Abbott K.C. *Epidemiology of Kidney Disease in the United States. US Renal Data System*. 2019. 3 (1): 7-8.
4. Król E., Rutkowski B., Czarniak P. *J.Am. Soc. Nephrol*. 2009. 29(3): 264–73.
5. Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертонии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) Системные гипертензии. 2015. 12 (3): 19-24.
6. Шутов Е.В., Дудко М.Ю., Котенко О.Н., Васина Н.В. Эпидемиология хронической болезни почек среди жителей города Москвы. Клиническая нефрология. 2019. 11 (3): 37-41.
7. Болотова Е.В., Самородская И.В., Дудникова А.В., Карташов С.А. Распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации среди трудоспособного населения Краснодара. Клиническая нефрология. 2014. 1 (3):14-18
8. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Национальные рекомендации. хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Нефрология*. 2012; 16 (1): 89-115. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2012-16-1-89-115>

Савельева Н.А.<sup>1</sup>, Пальчик А.Б.<sup>2</sup>, Калашникова Т.П.<sup>1</sup>

УДК 616.8-053.31  
DOI 10.25694/URMJ.2020.06.31

## Вариативность неврологического фенотипа у младенцев низкого риска в первые месяцы жизни

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт – Петербург

Savelyeva N. A., Palchik A. B., Kalashnikova T. P.

### Variability of the neurological phenotype in low-risk infants in the first months of life

#### Резюме

В статье сопоставлены особенности перинатального анамнеза, показатели неврологического статуса, данные нейровизуализации, электроэнцефалографии, качественные и количественные характеристики генерализованных движений (GMs – general movements) у 29 младенцев низкого риска в первые два месяца жизни. Продемонстрирована вариабельность показателей GMs у этих младенцев. В пределах нормы параметры GMs оказались в 63,3% наблюдений, при этом максимальная оценка была отмечена лишь в 9 случаях. У 37,6% детей выявлены отклонения в качестве GMs в виде «бедного репертуара» движений (poor repertoire – PR). Наиболее частые девиации затрагивали отдельные параметры – амплитуду, последовательность, пространственное распределение и скорость, не нарушая общий нормальный образ движений. При этом дети с PR имели достоверно более высокие сроки гестации и постменструальный возраст (ПМВ). Обоснована отрицательная связь между показателями ПМВ, расширением ликворных пространств по данным нейросонографии и оптимальностью основных показателей GMs. Высокие корреляции между различными параметрами GMs при их незначительной связи с перинатальными, клиническими, нейрофизиологическими и нейровизуализационными показателями свидетельствуют об определенной независимости GMs, модулируемых центральными паттерн-генераторами

**Ключевые слова:** младенцы низкого риска, вариативность, генерализованные движения, центральные паттерн-генераторы

**Для цитирования:** Савельева Н.А., Пальчик А.Б., Калашникова Т.П., Вариативность неврологического фенотипа у младенцев низкого риска в первые месяцы жизни, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 135 - 139, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.31

#### Summary

This paper compares perinatal history characteristics, neurological status parameters, neuroimaging, encephalography data, qualitative and quantitative characteristics of general movements (GMs) in 29 low risk infants during 2 first months of life. Variability of GMs characteristics in these infants is presented. In 63.3% of cases GMs parameters were scored within normal limits, though only in 9 cases the maximum optimality score was given. In 37.6% of infants GMs quality deviations were detected – defined as “poor repertoire” (PR). The most common deviations relate to specific parameters – amplitude, sequence, spatial range, and speed, without any impact on general normal activity. It should be noted that children with PR had significantly higher gestational age and postmenstrual age (PMA). Negative correlation is shown between PMA, cerebrospinal fluid space enlargement (according to neurosonography findings), and the main GMs parameters optimality. High correlations between different GMs parameters, and their slight association with perinatal, clinical, neurophysiological and neuroimaging data, confirm certain independence of GMs generated by central pattern-generators

**Key words:** low risk infants, variability, general movements, central pattern-generators

**For citation:** Savelyeva N. A., Palchik A. B., Kalashnikova T. P., Variability of the neurological phenotype in low-risk infants in the first months of life, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 135 - 139, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.31

## Введение

Раннее психомоторное развитие ребенка является предметом пристального изучения, многочисленных споров и противоречивых взглядов. У детей различные формы нарушений развития моторики, речи и интеллекта встречаются в 1.2 - 12% случаев [1, 2]. В тоже время собственные исследования показали, что в амбулаторных условиях только диагноз «перинатальной энцефалопатии» имели 71.2% детей до года [3].

Существенные различия в представлениях о нормальных и девиантных психоневрологическом статусе и темпах развития младенцев требует поиска наиболее информативных и корректных способов их оценки.

Результаты мультицентровых исследований последних десятилетий детей с детским церебральным параличом показали, что наибольшую диагностическую и прогностическую ценность в отношении развития неврологического дефицита и нарушений темпов психомоторного развития имеют магнитно-резонансная томография (как верификатор морфологического субстрата) и видеозапись генерализованных движений (GMs – general movements) (как верификатор функционального состояния) [4, 5].

Метод оценки видеозаписи GMs, предложенный H.F.R.Prechtl [6], позволяет без внешнего вмешательства оценить эндогенно модулируемую спонтанную двигательную активность. GMs возникают на 8 неделе гестации и типируются как: 1) GMs недоношенных и writhing (корча, корченье) до 46 – 48 недель постменструального возраста (ПМВ); 2) fidgety (ёрзанье, суета) от 48 до 60 недель ПМВ и 3) произвольные, антагравитационные, манипулятивные движения позже 60 недель ПМВ. Исследование требует строго выполнения протокола и жесткой сертификации GMTrust [7, 8].

Целью настоящего исследования явилось изучение генерализованных движений у младенцев низкого риска в первые два месяца жизни и выявление связей характера эндогенно модулируемых движений с перинатальными данными, клиническими, нейровизуализационными и нейрофизиологическими показателями.

## Материалы и методы

Обследовано 29 детей (16 мальчиков и 13 девочек) в возрасте от 39 до 46 недель постменструального возраста (ПМВ) амбулаторно (на базе первого медико-педагогический центра «Лингва Бона») и в условиях отделения медицинской реабилитации ГБУЗ ПК «ДКБ № 13». Условиями включения в исследования послужило отсутствие у младенца документированных гипоксии и гипоксически-ишемической энцефалопатии по международным критериям [9, 10], грубых отклонений в течении беременности и родов, наличия выраженной соматической патологии и пороков развития.

Условиями исключения явились подтвержденные комплексным клинико-лабораторным обследованием поражения нервной системы, тяжелые соматические заболевания и пороки развития у детей.

Общая характеристика обследованных младенцев представлена в таблице 1.

У обследованных детей детально изучен перинатальный анамнез с использованием шкал оптимальности F.Kainer и соавт. [11].

Все дети прошли рутинные соматоневрологическое и лабораторное обследование по общепринятым методикам [7, 12, 13]. С целью нейровизуализации проведена чрезродничковая краниальная ультрасонография по методике К.В.Батолина [14].

Спонтанная биоэлектрическая активность головного мозга (электроэнцефалография – ЭЭГ) исследована на 16-канальном электроэнцефалографе «Нейрон-Спектр 4/ВП» в состоянии спокойного бодрствования и физиологического дневного сна в течении 30 - 60 минут. Проводился фоновый анализ ЭЭГ и оценивались параметры средней мощности когерентности (СМК) ( $\text{мкВ}^2/\text{Гц}$ ) по внутриполушарным и межполушарным парам отведений.

Видеозапись GMs проведена по стандартной методике в состоянии спокойного бодрствования младенца в течение 10 минут, камерой установленной сагиттально или справа на расстоянии 1 м от кроватки или кювета. Оценка движений проводилась сертифицированным участником исследования (А.Б.П.) по принципам Geschtalt-perception с анализом качества, амплитуды движений, их плавности, элегантности, комплексности, начала и завершения движений, наличия или отсутствия трепора [7, 8]. Наряду с этим использованы количественно-качественные шкалы оценки движений writhing: лист оптимальности GMs недоношенных и writhing и детальную оценку GMs в период новорожденности у недоношенного и доношенного ребенка [15, 16].

Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием встроенного пакета анализа программы MS Excel и авторского (В.С. Шелудько, 2001) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) "Stat2000".

## Результаты и обсуждение

Клинико-лабораторное обследование детей позволил выявить диабетическую фетопатию в 2 случаях, неонатальную желтуху – в 10 случаях (без признаков гемолитической болезни новорожденных). У 2-х детей отмечены незначительные изменения пассивного мышечного тонуса и амплитуды глубоких рефлексов и рефлексов новорожденных. Ультрасонография показала умеренную перивентрикулярную гиперэхогенность у 6 детей, легкое расширение ликворных пространств – у 2-х; наличие хориоидальной кисты в 5 случаях; субэпенидмальной – в 2-х. Признаков пери- и интравентрикулярных кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомалии в настоящем исследовании не выявлено.

По данным анализа электроэнцефалограмм обследованных детей в возрастном диапазоне от 39 – 46 недель ПМВ, записанных в состоянии бодрствования и физиологического дневного сна, выявлено соответствие их амплитудно – частотных характеристик корковому электрогенезу детей первых двух месяцев жизни («перинатальный электрографический паттерн»), описанного в других исследованиях [17]. В состоянии бодрствования

преобладала регулярная непрерывная низкоамплитудная дельта – активность частотой 2 – 3 Гц. При открывании глаз не происходило четкой диффузной амплитудной депрессии корковой ритмики. Физиологический дневной сон был представлен регулярной дельта активностью с включением тета/дельта – волн частотой 3 – 5 Гц, преимущественно в затылочных отведениях; присутствовалиrudиментарные «сонные веретена». Эпилептиформной активности зарегистрировано не было. Данные параметров СМК ( $\mu\text{В}^2/\text{Гц}$ ) представлены в таблице 2.

Анализ видеозаписи спонтанной двигательной активности у обследованных младенцев систематизирован в следующих таблицах.

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что даже среди детей низкого риска по поражению нервной системы и нарушениям психомоторного развития достаточно часто (37.9% случаев) отмечается бедный репертуар GMs.

Сопоставление показателей детей с нормальными GMs writhing с младенцами, демонстрировавшими «бедный репертуар» движений показал, что последние имели достоверно более высокие сроки гестации и постменструальный возраст ( $38.88 \pm 0.61$  против  $39.7 \pm 0.26$ ;  $H=16.42$ ,  $p = 0.0003$ ;  $42.12 \pm 0.59$  против  $43.20 \pm 0.47$   $H=6.43$ ,  $p = 0.04$ , соответственно).

При детальной оценке GMs по указанным выше стандартным методикам отдельные девиации встречаются еще чаще, в первую очередь, по амплитуде, последовательности (до 48.3%), пространственному распределению и скорости, но в большинстве случаев они изолированные и не нарушают общий нормальный образ движений.

Необходимо подчеркнуть, что судорожный компонент движений, выявленный у двух младенцев в ногах, находился в пределах «бедного репертуара» GMs и подразумевал чрезмерное напряжения мышц при движении.

Количественно-качественный анализ GMs удалось провести по листу оптимальности GMs недоношенных и writhing [18] у 26 детей; детальной оценка GMs в период новорожденности у недоношенного и доношенного ребенка [15, 16] – у 19.

Распределение индивидуальных оценок по указанным шкалам представлены в табл.4.

Сопоставление качественного и количественного анализа движений writhing позволяет предположить, что количественная граница между нормальными и ненормальными GMs проходит по Листу оптимальности на 14 баллах, по Детальной оценке – 34 баллах.

Результаты статистической обработки полученных данных демонстрируют многочисленные естественные корреляции между показателями шкалы Апгар, возраст-

Таблица 1. Основная характеристика обследованных детей

	X	Xmin – Xmax	m <sub>x</sub>
Гестационный возраст (нед.)	39,45	30 - 41	0,25
Постнатальный возраст на момент обследования (нед.)	44,77	1 - 6	0,71
Постменструальный возраст на момент обследования (нед.)	44,77	36 - 46	0,71
Оптимальность течения беременности, %	40,71	47 - 100	5,80
Оптимальность течения родов, %	39,12	18,4 - 100	5,88
Оценка по Апгар	1 <sup>+</sup>	6,52	7 - 9
	5 <sup>+</sup>	7,28	7 - 9
			0,50

Таблица 2. Параметры средней мощности когерентности по внутренним и межполушарным парам отведений у обследованных детей

Коммуникация электродов, внутриполушарные пары	СМК ( $\mu\text{В}^2/\text{Гц}$ )	Коммуникация электродов, межполушарные пары	СМК ( $\mu\text{В}^2/\text{Гц}$ )
FP1-C3	0,06±0,01	FP1-FP2	0,12±0,03
C3-O1	0,1±0,02	F3-F4	0,05±0,02
FP2-C4	0,06±0,01	C3-C4	0,12±0,02
C4-O2	0,11±0,02	P3-P4	0,18±0,03
FP1-T3	0,06±0,01	O1-O2	0,21±0,04
T3-O1	0,1±0,02	F7-F8	0,08±0,02
FP2-T4	0,07±0,02	T3-T4	0,12±0,02
T4-O2	0,11±0,02	T5 – T6	0,16±0,03

Таблица 3. Данные видеозаписи генерализованных движений у обследованных детей

Характер движений writhing	Количество детей (n)	
- нормальные	18	
- бедный репертуар (poor repertoire - PR)	11	
- судорожно-синхронизированные (stamped-synchronized - CS)	0	
- хаотичные (chaotic - Ch)	0	
Детальная оценка	оптимальные	субоптимальные
амплитуда	15	14
скорость	19	10
плавность	26	3
комплексность	29	0
симметричность	29	0
пространственное распределение	18	11
последовательность	15	14
ротаторные компоненты	22	7
начало-завершение	20	9
вариабельность	29	0
тремор	27	2
судорожный компонент	27	2

Таблица 4. Распределение оценок GMs writhing по двум стандартным шкалам

Лист оптимальности F.Ferrari et al. (1990)(n=26)		Детальная оценка Ch.Einspieler et al. (2016)(n= 19)	
Максимальная оценка	18 баллов	Максимальная оценка	42 балла
оценка, баллы	п (количество детей)	оценка, баллы	п (количество детей)
10	1	22	1
11	4	26	1
12	1	28	1
13	2	29	1
14	1	31	1
15	3	33	1
16	1	35	3
17	4	37	1
18	9	38	1
		39	1
		40	3
		42	4

ными параметрами ( $r = 0.418 - 0.993$ ;  $p = 0.0034 - 0.0001$ ). Однако между большинством перинатальных, клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических признаков достоверных взаимосвязей не выявлено. Отмечена значимая отрицательная связь между показателями постменструального возраста с оптимальностью основных показателей GMs: амплитудой, скоростью, последовательностью, пространственным распределением, ротациями, характером начала и завершения движений, отсутствием тремора, суммарной оценкой ( $r = -0.516 - (-0.588)$ ;  $p = 0.0001$ ). Также выявлены отрицательные корреляции между расширением ликворных пространств по данным нейросонографии и указанными параметрами GMs ( $r = -0.296 - (-0.321)$ ;  $p = 0.0432 - 0.0279$ ).

## Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о закономерных незначительных девиациях в неврологическом статусе, нейровизуализационной и биоэлектрической активности у детей низкого уровня риска. Это касается и характера GMs writhing, которые были нормальными в 63.3%, при этом максимальная оценка была отмечена лишь в 9 случаях. Таким образом, нормальные GMs

не всегда достигали предельных качественно-количественных характеристик. Данные факты могут быть рассмотрены в рамках концепции оптимальности, утверждающей, что наличие субоптимальных показателей не означает однозначно ненормальность или патологию, и о последних можно утверждать лишь при кумулятивном эффекте субоптимальных знаков и/или превышении порогового показателя [19, 20].

Между тем отклонения в качестве GMs writhing у данной группы младенцев отмечены в 37.6% в виде «бедного репертуара» движений (PR). Относясь к не-нормальным движениям, они не обладают высокой отрицательной прогностической ценностью, могут быть транзиторными и встречаться у детей без очевидных неврологических отклонений (например, при задержках внутриутробного развития [21].

Среди полученных значимых корреляций, необходимо отметить отрицательную связь постменструального возраста с основными качественными и количественными параметрами GMs. Подобные неочевидные результаты можно трактовать двояко. Во-первых, в случае нормальных GMs writhing их показатели снижаются с возрастом к моменту формирования следующего типа

GMs – fidgety. Учитывая, что значительная часть детей была обследована после 44 недель ПМВ, этот факт может свидетельствовать о физиологическом процессе трансформации типов движений. Во-вторых, при PR writhing выраженность этих отклонений становится более очевидной после завершения адаптационного периода и количественные показатели закономерно начинают снижаться к концу периода новорожденности.

Выявленная положительная связь легкого увеличения ликворных пространств с оценкой GMs соответствует ранее полученным данным о нормальном, а в некоторых случаях, высоком уровнях моторного развития детей с этими отклонениями [3, 9].

Необходимо подчеркнуть предельно высокие корреляции между различными показателями GMs при их незначительной связи с перинатальными, клиническими, нейрофизиологическими и нейровизуализационными показателями. Подобное явление можно интерпретировать как определенную независимость GMs, генерируемых

центральными паттерн-генераторами, у младенцев низкого риска (то есть без очевидных повреждений нервной системы) [8]. Более жесткая взаимосвязь между характером GMs и клинической картиной прослеживается позже – от 48 до 60 недель ПМВ, то есть в период основной неврологической трансформации [7].

Тем не менее, разнообразие неврологических, нейровизуализационных, нейрофизиологических и спонтанных моторных феноменов у младенцев низкого риска свидетельствует о вариативности неврологического фенотипа у детей раннего грудного возраста в норме. ■

**Савельева Наталья Александровна, Пальчик Александр Бейнусович, ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, Калашникова Татьяна Павловна, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт – Петербург. Автор, ответственный за переписку: Савельева Н. А. natamed23@mail.ru**

## Литература:

1. Demirci A, Kartal M. The prevalence of developmental delay among children aged 3-60 months in Izmir, Turkey. *Child Care Health Dev.* 2016; 42(2): 213-9.
2. Maenner M.J., Blumberg S.J., Kogan M.D., Christensen D., Yeargin-Allsopp M., Schieve L.A. Prevalence of cerebral palsy and intellectual disability among children identified in two U.S. National Surveys, 2011-2013. *Ann Epidemiol.* 2016.
3. Пальчик А.Б. Диагноз и прогноз перинатальных поражений головного мозга гипоксического генеза. Диссертация доктора медицинских наук. СПб.; 1997.
4. Dan B., Mayston M., Paneth N., Rosenblum L. *Cerebral Palsy. Science and Clinical Practice. Clinics in Developmental Medicine.* McKeith Press; 649.
5. Novak I, Morgan C, Adde L, Blackman J, Boyd RN, Brunstrom-Hernandez J, et.al. Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA Pediatr.* 2017.
6. Prechtl H.F.R. State of the art of a new functional assessment of the young nervous system. An early predictor of cerebral palsy. *Early Hum. Dev.* 1997; 50 (1): 1-11.
7. Пальчик А.Б. Лекции по неврологии развития. М.: МЕДПресс информ; 2017.
8. Einspieler C., Prechtl H.F.R., Bos A.F., Ferrari F., Cioni G. Prechtl's Method on Qualitative Assessment of General Movements in Preterm, Term and Young Infants. *Clinics in Developmental Neurology N167.* Mac Keith Press. 2004; 91.
9. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М. МЕД-Пресс информ; 2020.
10. Neonatal Encephalopathy and Cerebral Palsy (Defining the Pathogenesis and Pathophysiology). Washington. 2003.
11. Kainer F., Prechtl H.F.R., Engele H., Einspieler C. Prenatal and postnatal assessment of general movements in infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Human Development.* 1997; 50: 13-25.
12. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Всеволожская Н.М. Руководство по неврологии раннего детского возраста. Киев. Здоров'я; 1980.
13. Юрьев В.В. Пропедевтика детских болезней. Практикум. СПб.: Питер; 2003.
14. Ватолин К.В. Ультразвуковая диагностика заболеваний головного мозга у детей. – М.; 1995.
15. Einspieler C., Marschik P.B., Urlesberger B., Pansy J., Scheuchenegger A., Krieger M. et. al. The General Movement Optimality Score – a detailed assessment of general movements during preterm and term age. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58(4): 361-368.
16. Nakajima Y, Einspieler C, Marschik PB, Bos AF, Prechtl HFR. Does a detailed assessment of poor repertoire general movements help to identify those infants who will develop normally? *Early Hum Dev.* 2006; 82: 53-9.
17. Понятишин А.Е., Пальчик А.Б. Электроэнцефалография в неонатальной неврологии. СПб.: СОТИС; 2010.
18. Ferrari F., Cioni G., Prechtl H.F.R. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum. Dev.* 1990; 23: 193-233.
19. Пальчик А.Б., Евстафьевна И.В. Концепция оптимальности в перинатологии: понятийные границы и диагностическая ценность. *Педиатр.* 2011; 2 (4): 3-7
20. Prechtl H.F.R. The optimality concept. *Early Human Development.* 1980; 4: 201-2015.
21. Palchik A.B., Lisina I.V., Semyonova I.A. Diagnostic value of qualitative and semi-quantitative scoring of general movements (focusing on the writhing movements' period). In: International Symposium «What we all need to know about brain development. Neuroplasticity: facts and fictions. Genetics and epigenetics of brain development. Graz. 2003

Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Матусевич С.Л., Алекберов Р.И., Парфентева М.А., Борсуков А.П., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А., Дадашев С.И., Волкова М.Е., Росин Д.Н., Доманский А.К., Ашуррова З.Г., Дацкевич А.Е., Соколова М.Н., Наджафова Ш.Ф., Жмуррова Е.А., Бурова Т.Е., Доровикова А.Е.

## Порфирия: редко – не значит, никогда (литературный обзор)

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень

Boldyreva Yu. V., Lebedev I.A., Matusevich S.L., Alekberov R.I., Parfenteva M.A., Borsukov A.P., Smetanin E.I., Seypilov A.A., Dadashev S.I., Volkova M. .E., Rosin D.N., Domansky A.K., Ashurova Z.G., Datskevich A.E., Sokolova M.N., Nadzhafova Sh.F., Zhmurova E.A., Burova T.E., Dorovikova A.E.

### Porphyria: rare does not mean never (the literary review)

#### Резюме

Порфирия – наследственное или приобретенное заболевание, связанное с нарушением синтеза гема ввиду дефицита или недостаточной активности одного из ферментов, участвующих в этом процессе. Согласно данным мировой литературы, порфирии встречаются относительно редко 7-12:100 000 чел., а бессимптомное носительство отмечается 1:1000 чел. При этом не у всех носителей патологического гена болезнь проявляется клинически. До настоящего времени проблема диагностики и лечения заболеваний порфиринового обмена недостаточно освещается в отечественной литературе, что приводит к низкой выявляемости больных порфириями в сравнении с другими хорошо изученными патологиями и в тоже время порфирия – это не приговор

**Ключевые слова:** гематология, порфирия, гем

**Для цитирования:** Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Матусевич С.Л., Алекберов Р.И., Парфентева М.А., Борсуков А.П., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А., Дадашев С.И., Волкова М.Е., Росин Д.Н., Доманский А.К., Ашуррова З.Г., Дацкевич А.Е., Соколова М.Н., Наджафова Ш.Ф., Жмуррова Е.А., Бурова Т.Е., Доровикова А.Е., Порфирия: редко – не значит, никогда (литературный обзор), Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 140 - 143, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.41

#### Summary

Porphyria is an inherited or acquired disease associated with a violation of heme synthesis due to a deficiency or insufficient activity of one of the enzymes involved in this process. According to the world literature, porphyria is relatively rare 7-12 cases in 100 000 people, and asymptomatic carrier noted in 1:1000 people. At the same time, not all carriers of the pathological gene disease manifests clinically. At the moment, the problem of diagnosis and treatment of diseases of porphyrin metabolism is not sufficiently covered in the domestic literature, which leads to low detection of patients with porphyria in comparison with other well - studied pathologies and at the same time porphyria is not a verdict

**Key words:** Hematology, porphyria, heme

**For citation:** Boldyreva Yu. V., Lebedev I.A., Matusevich S.L., Alekberov R.I., Parfenteva M.A., Borsukov A.P., Smetanin E.I., Seypilov A.A., Dadashev S.I., Volkova M. .E., Rosin D.N., Domansky A.K., Ashurova Z.G., Datskevich A.E., Sokolova M.N., Nadzhafova Sh.F., Zhmurova E.A., Burova T.E., Dorovikova A.E., Porphyria: rare does not mean never (the literary review), Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 140 -143, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.41

#### Введение

Порфирия (от греческого *ρορφυρία* – «пурпурная краска») – наследственное или приобретенное заболевание, связанное с нарушением синтеза гема ввиду дефици-

та или недостаточной активности одного из ферментов, участвующих в этом процессе. Болезнь протекает с повышенным содержанием порфиринов в крови и тканях и усиленным их выделением с мочой [3]. Тип наследо-

вания аутосомно-доминантный; исключение составляет болезнь Гюнтера, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу. В МКБ-10 порфирии имеют шифр E 80.0 – E 80.2. Согласно данным мировой литературы, порфирии встречаются относительно редко 7-12:100 000 чел., а бессимптомное носительство отмечается 1:1000 чел. При этом не у всех носителей патологического гена болезнь проявляется клинически [11]. Нередко у родственников больных, особенно мужчин, при наличии биохимических признаков заболевания клинические симптомы отсутствуют. По статистике чаще болеют молодые женщины, что, вероятно, связано с патогенетической ролью эстрогенов. Территориально данное заболевание более распространено на севере Европы [3]. Из истории известно, что первый случай порфирии был описан в 1874 г. у мужчины в возрасте 34 лет, который предъявлял жалобы на мочу красного цвета и повышенную чувствительность к свету, считая себя больным на протяжении последних 3-х лет. Особый вклад в описание порфирии внес немецкий врач Ганс Гюнтер, который в 1911 г. сообщил об эритропоэтической порфирии. Сегодня болезнь носит его имя. Далее в 1915 г. были проведены исследования Ганса Фишера и показаны изомеры, способы определения и методы синтеза порфиринов. В 1937 г. Вальденштрем опубликовал монографию о 100 наблюдаемых им случаев; позднее им же был описан еще 321 случай порфирии без кожных проявлений (шведская форма). В 1963 г. о связи болезни и древних верованиях о людях-кровососах заявил доктор

Ли Иллис из Великобритании и представил монографию «О порфирии и этиологии оборотней», где описывались вампиры, и симптомы порфирии. Клиника болезни копировала портрет колоритного вурдалака. Конечно, это были запущенные формы порфирии; немалую роль в этом сыграл уровень развития медицины тех лет [4].

**Патогенез.** Из биохимии известно, что соединение порфирина с железом в степени окисления +2 образует химическую структуру под названием гем, который соединяется с белком глобином, что приводит к формированию молекулы гемоглобина (Hb). Hb – обеспечивает транспорт кислорода и углекислого газа в крови и придает ей красный цвет. Основное место синтеза гема это красный костный мозг и печень; в первом случае – гем служит источником образования гемоглобина, а во втором – участвует в образовании цитохромов. Синтез гема это многостадийный процесс, включающий в себя каскад биохимических реакций, которые катализируют 8 ферментов. В случае если один из ферментов присутствует в недостаточном количестве или отсутствует полностью, то предшественники синтеза гема накапливаются в тканях, а затем появляются в крови в концентрациях превышающих норму и выводятся естественным путем из организма [1, 7]. На рис. 1. приведена схема синтеза гема в здоровом организме, названы ферменты, участвующие в этом процессе, а также показано при блоке какого из ферментов возможно развитие того или иного типа порфирии.

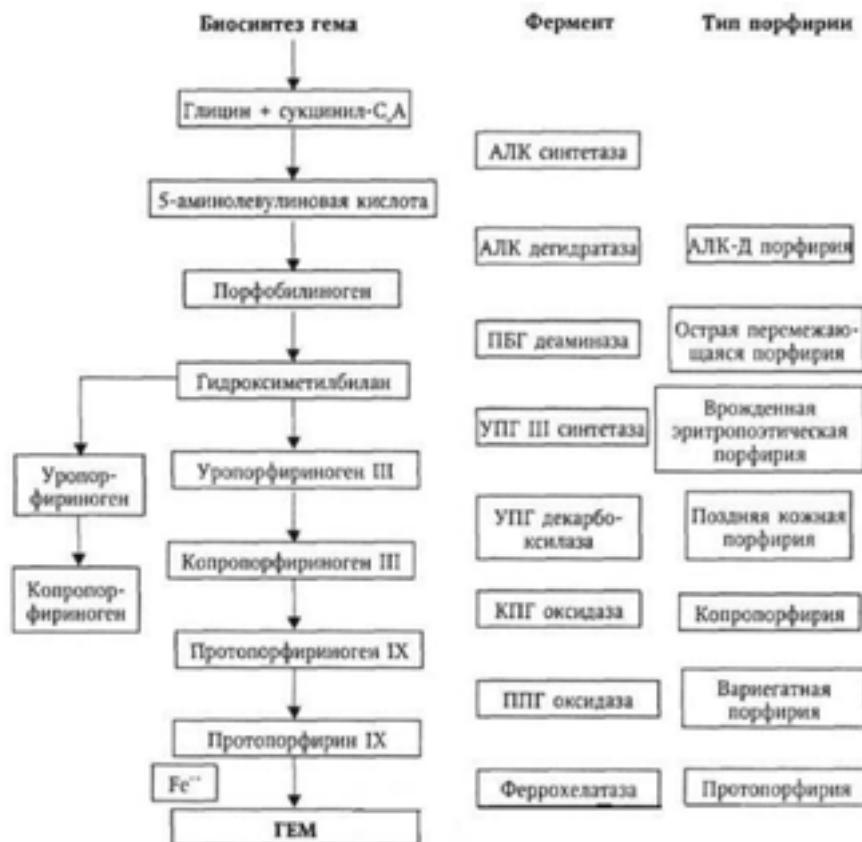


Рисунок 1. Схема образования гема, возможные дефекты процесса

Манифестации заболевания способствуют такие факторы, как: стресс, голодание, инфекции, алкоголь, изменение гормонального фона у женщин, прием некоторых лекарственных средств (барбитураты, нестериоидные противовоспалительные препараты, транквилизаторы, сульфаниламиды, тиопентал натрия и пр.), инсоляции и др. Под действием провоцирующего фактора происходит повышенное потребление гема, что сопровождается стимуляцией одного из ферментов его биосинтеза. В дальнейшем усиленный биосинтез и накопление всех промежуточных продуктов метаболизма порфиринов приводит к развитию клинических проявлений болезни [4, 8, 9].

Классификация и клиническая картина. В настоящее время порфирии принято классифицировать по:

1. виду дефицитного (отсутствующего) фермента (рис. 1);
2. локализации - нарушению места синтеза порфиринов:

- эритропоэтические (в эритрокариоцитах костного мозга);
- печеночные (в гепатоцитах);
- 3. форме:
  - острая (сопровождающиеся неврологической симптоматикой), которая, в свою очередь, может быть – перемежающейся (наиболее тяжелая) и распространенной,
  - кожная (вызывает фоточувствительность кожи).

Подчеркнем, что для всех форм заболевания характерно накопление промежуточных продуктов порфиринового обмена. Вариабельность клинической симптоматики порфирии и слабое знание врачами этой патологии приводят к запоздалой диагностике и, как следствие, к неправильному лечению. Так, эритропоэтические формы проявляются в раннем детском возрасте, печеночные – чаще у взрослых, вторичные – в любом возрасте. Порой от дебюта заболевания до его верификации проходит от нескольких месяцев до нескольких лет. За этот период у больных успевают сформироваться тяжелые осложнения, что может привести к глубокой инвалидизации пациента, а в худшем случае – к летальному исходу. Однако своевременная диагностика, адекватная терапия и пациенто-ориентированный подход [2] позволяют спасти большую часть лиц, страдающих порфирией. При обнаружении нового случая порфирии кровным родственникам больного рекомендуется пройти исследование на предмет носительства аномального гена. Учитывая выше сказанное, в отношении данной патологии необходимо иметь определенную настороженность врачам-клиницистам всех специальностей, а также врачам-генетикам. На сегодняшний день наиболее характерным признаком острой порфирии являются боли в животе, часто неопределенного характера и без точной локализации. Может быть лихорадка, а в общем анализе крови лейкоцитоз. Кроме этого, избыток порфобилиногена и дельта-аминолевулиновая кислота ( $\delta$ -АЛК) в тканях приводят к сегментарной демиелинизации нервных волокон с нарушением их проводимости и симптоматике тяжелого полиневрита. У ряда пациентов отмечаются явления периферической нейропатии, поражение черепно-мозговых нервов и

ЦНС. Нередко тяжелые неврологические расстройства становятся причиной смерти пациента, т.к. наступает паралич дыхательной мускулатуры. Отметим, что при своевременной и адекватной медикаментозной терапии возможен регресс данных состояний. И такой тип течения порфирии носит название «перемежающаяся». При запущенной форме порфирии кожа вокруг губ и десен истончается, резцы оголяются (формируется оскал). На зубах откладывается порфирин, улыбка окрашивается в красновато-бурый цвет. Кожа истончается, от ультрафиолета лопается, покрываясь шрамами и язвами. Повреждаются хрящи и органы, из которых они состоят – нос, уши. Пальцы становятся скрюченными. Солнечный свет переносится мучительно, т.к. под воздействием ультрафиолета происходит распад гемоглобина, поэтому эти пациенты активны в сумерки. На фоне хронической гипоксии развиваются нервно-психические расстройства и расстройство поведения.

Диагностика и лечение. Предположительный диагноз острой порфирии в данном случае может быть установлен на основании появления окрашенной мочи – от слегка розовой до красно-буровой. Для верификации диагноза используют определение в моче предшественников порфиринов – порфобилиногена (ПБГ); определяют активность ПБГ-дезаминазы в эритроцитах и устанавливают наличие мутаций в гене ПБГ-дезаминазы. Дифференциальный диагностический тест: после введения специфического антитела (унитиол, десферал, дефероксамин) симптомы заболевания исчезают [10]. Дифференциальный диагноз следует проводить с дискоидной системной красной волчанкой, фотоаллергическими реакциями, сепсисом, буллозным врожденным эпидермолизом, полиневритами и др. заболеваниями. Перспективным направлением терапии острой порфирии является возможность элиминации порфириновых метаболитов серией плазмаферезов, торможение синтеза порфиринов путем введения избыточного количества углеводов, подавление активности ферментов синтеза порфиринов путем назначения аргината гема по механизму отрицательной обратной связи [10]. У ряда пациентов используются: переливание эритромассы, гепатопротекторы, сорбенты и комплексы; подавление эритропозза, пересадка костного мозга, спленэктомия. Из немедикаментозных методов лечения рекомендуется защита от ультрафиолета, избегание стрессовых состояний и инфекций, исключение употребления алкоголя. Отметим, что при лечении такого рода пациентов нужно каждый назначаемый им препарат сверять со списком лекарственных средств, разрешенных к использованию при острых порфириях [5]. Так, есть пациенты, которым на протяжении 3-5 лет не удавалось выставить данный диагноз ввиду моносимптомных проявлений порфирии; другие же напротив – имели выраженную симптоматику. Наряду с этим есть информация о лицах, которые длительное время (10-15 лет) живут с этим заболеванием. Ниже приводится описание клинического случая пациента, страдающего острой перемежающейся порфирией [6]. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует сложность постановки диагноза

и проведения дифференциальной диагностики острой перемежающейся порфирии с другими заболеваниями.

Клинический пример. Пациент М., мальчик 9 лет, поступил в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) для обследования и лечения в сентябре 2013 г. Из анамнеза заболевания известно, что: В 2010 год - в возрасте 6 лет у ребенка внезапно развился продолжительный приступ интенсивной боли в животе, по поводу которого была выполнена аппендиэктомия. В ходе операции был удален неизмененный червеобразный отросток. В 2012 год - у ребенка заметили потерю массы тела, резкое снижение аппетита, которые связывали с тяжелым психотравмирующим событием – смертью отца. В конце года у мальчика отмечалась фебрильная лихорадка, по поводу которой ребенок получал симптоматическое лечение. Через трое суток после возникновения лихорадки присоединились интенсивные боли в животе и грудной клетке, тошнота и рвота. Была выполнена лапаротомия, однако острой хирургической патологии брюшной полости не обнаружено. Мальчик прошел курс по поводу острой правосторонней пневмонии и острого тубоотита. В 2013 год - мальчик проходил обследование и лечение в Российской детской клинической больнице Минздрава России (г. Москва). При поступлении отмечались ограничение пассивных и активных движений в коленных суставах, полная невозможность ходьбы, диффузная мышечная гипотония, вялый тетрапарез. Дифференциальную диагностику проводили с широким кругом патологических состояний, однако отсутствие настороженности в плане острой порфирии в сочетании с нетипично ранним возрастом дебюта заболевания привело к тому, что диагноз острой перемежающейся порфирии (ОПП) заподозрен не был. В августе 2013 на основании сочетания абдоминаль-

ного болевого синдрома с неврологической симптоматикой, а также тахикардией, повышением артериального давления и изменением цвета мочи была заподозрена острая порфирия. Была определена концентрация общих порфиринов и их предшественников (ПБГ, δ-АЛК) в моче пациента. Резкое повышение концентрации δ-АЛК (26,7 мкг/л при норме до 4,5 мкг/л), ПБГ (101,6 мкг/л при норме до 2 мкг/л) и общих порфиринов (356 мкг/л при норме до 150 мкг/л) позволило подтвердить предполагаемый диагноз острой порфирии. Для установления формы острой порфирии было проведено молекулярно-генетическое исследование образцов ДНК, выделенных из периферической крови пациента и его матери, на предмет выявления мутаций. И у мальчика, и у его матери была выявлена миссенс-мутация CD173 CGG→TGG (Arg173Trp) в гетерозиготном состоянии. Таким образом, диагноз ОПП у пациента был подтвержден генетически.

### Заключение

До настоящего времени проблема диагностики и лечения заболеваний порфиринового обмена плохо освещается в отечественной литературе, что приводит к низкой выявляемости больных порфириями в сравнении с другими хорошо изученными патологиями и в тоже время порфирия - это не приговор. ■

**Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Матусевич С.Л., Алекберов Р.И., Парфентева М.А., Борсуков А.П., Сметанин Е.И., Сейпилов А.А., Дадашев С.И., Волкова М.Е., Росин Д.Н., Доманский А.К., Ашурова З.Г., Дацкевич А.Е., Соколова М.Н., Наджафова Ш.Ф., Жмуро-ва Е.А., Бурова Т.Е., Доровикова А.Е., ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет. Автор, ответственный за переписку: Болдырева Ю. В. Адрес: 625023, Россия, г. Тюмень ул. Одесская д.54**

### Литература:

1. Puu H., Gouya L., Deybach J.C. *Porphyrias*. *Lancet* 2000; 375: 924–937.
2. Гильванов В.А. Пациенториентированная модель оказания медицинской помощи как инструмент повышения качества лечебно-диагностического процесса. *Вестник Северо-Западного Государственно-го Медицинского Университета им. И.И. Мечникова* 2014; 4(6): 71-74.
3. Климентов М.Н. Порфирия и порфириновая болезнь. Современные тенденции развития науки и технологий 2016; 2(4): 35-38.
4. Anderson K.E., Dloover J.R., Bonkovsky H. L. *Recomendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias*. *Ann. Intern. Med.* Mar. 15. 2005; 142 (6): 933–938.
5. Пустовойт Я.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению острых порфирий 2013.
6. Федорова Д.В., Карпова И.В. Клинический случай острой перемежающейся порфирии у пациента 9 лет. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 3: 65-69.
7. Карпова И. В., Пустовойт Я. С., Пивник А.В. Порфириновый обмен у больных острой перемежающейся порфирией на разных стадиях течения заболевания. *Гематология и трансфузиология* 2004; 49 (2): 21–26.
8. Deybach J. C., Puu H. *Hepacellular carcinoma without cirrosis: think acute hepatic porphyrias and vice versa*. *J. Intern. Med.* 2011; 269: 521–524.
9. Bovenschen H.J., Vissers W. *Primary hemochromatosis presented by porphyria cutanea tarda: a case report*. *Cases J.* 2009;2:7246.
10. Balwani M., Desnick R.J. *The porphyrias: advances in diagnosis and treatment*. *Blood*. 2012; 120(23): 4496–4504.
11. Campbell A.E., Mackay J.P., Mathews J.M. *Analysis of disease-causing GATA1 mutations in murine gene complementation systems*. *Blood*. 2013; 121(26): 5218–5227.

Вихарева А.А., Изможерова Н.В., Попов А.А.

УДК 616-008

DOI 10.25694/URMJ.2020.06.32

# Молекулярные механизмы влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу (обзор литературы)

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

Vikhareva A.A., Izmozherova N.V., Popov A.A.

## Molecular mechanisms of vitamin D influence on muscle tissue and neuro-muscular transmission (literature review)

### Резюме

Витамин D обладает множеством плейотропных эффектов. Существующие данные о роли D гормона, как анти-саркопенического агента, диктуют необходимость изучения молекулярных механизмов его влияния на мышечную ткань. В статье представлены клинические проявления витамина D-дефицитной миопатии. Рассмотрены геномные и негеномные, а также косвенные 1,25(OH)D опосредованные пути влияния на кальциевый и фосфатный гомеостаз, участвующие в реализации благоприятных эффектов на мышечную ткань

**Ключевые слова:** Витамин D, саркопения, проксимальная миопатия, рецепторы витамина D (VDR), мышечная ткань

**Для цитирования:** Вихарева А.А., Изможерова Н.В., Попов А.А., Молекулярные механизмы влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу (обзор литературы), Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 144 - 152, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.32

### Summary

Vitamin D has been reported to cause a number of pleiotropic effects. Available data on D hormone as an anti-sarcopenic agent determine the need to study the molecular mechanisms of its effect on muscle tissue. The article presents vitamin D-deficient myopathy clinical manifestations. Genomic and non-genomic, direct as well as indirect 1,25(OH)D mediated calcium and phosphate homeostasis pathways, which are involved in the beneficial effects on muscle tissue realization, are discussed

**Key words:** Vitamin D, sarcopenia, proximal myopathy, vitamin D receptors (VDR), muscle tissue

**For citation:** Vikhareva A.A., Izmozherova N.V., Popov A.A., Molecular mechanisms of vitamin D influence on muscle tissue and neuro-muscular transmission (literature review), Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 144 - 152, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.32

### Введение

На сегодняшний день неадекватный уровень витамина D является глобальной проблемой здоровья, ввиду его ассоциации с широким спектром острых и хронических заболеваний. Оптимальное потребление витамина D и его концентрация в крови важны не только для здоровья костей и фосфорно-кальциевого метаболизма. Известно, что витамин D обладает целым рядом плейотропных, или внескелетных эффектов [1]. Адекватная обеспеченность витамином D снижает риск инфекционных, аутоиммунных, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 1 и 2 типа, некоторых типов рака, а также психических, нейрокогнитивных расстройств и неблагоприятных исходов беременности и родов. Немаловажным

аспектом представляется влияние дефицита витамина D на скелетно-мышечную функцию (мышечную слабость, мышечную атрофию, трудности при ходьбе, поддержании равновесия) у пожилых пациентов. Это закономерно увеличивает риски падений, переломов и, как следствие, немощности и инвалидности [2].

Результаты ряда исследований позволяют считать D-гормон, применяемый как в виде монотерапии [3], так и в комбинации с кальцием [4], другими компонентами нутритивной поддержки [5], а также в комплексе с физическими упражнениями [6], важным компонентом, обладающим независимым от других вмешательств профилактическим эффектом в отношении скелетно-мышечных расстройств, профилактики саркопении и падений у по-

жилых пациентов.

Изучение и понимание молекулярных механизмов, при которых реализуются защитные скелетно-мышечные эффекты витамина D, является современной стратегией развития медицины. Предстоит определить, вызваны ли эффекты витамина D напрямую активацией рецептора витамина D (VDR) или опосредованы изменениями абсорбции кальция, влияющими на секрецию паратиреоидного гормона (ПТГ) и на внутриклеточные уровни кальция.

Целью настоящей работы явилась оценка доступной информации о проявлениях витамин D-дефицитной миопатии и молекулярных механизмах влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу.

## Материалы и методы

Поиск информации, по ключевым словам «витамин D, саркопения, проксимальная миопатия, рецепторы витамина D (VDR), мышечная ткань», проводился с 24 апреля 2019 г. по 10 мая 2020 г., в базах данных Pubmed, Scopus, e-library (РИНЦ). Всего было найдено 110 источников. Критерий включения источника в обзор: источник должен быть опубликован в рецензируемом журнале и содержать первичные данные оригинального фундаментального или клинического исследования и результаты систематического обзора с метаанализом исследований последних 10 лет, а также действующих федеральных клинических рекомендаций. Критериями исключения являлись ссылки на неопубликованные данные, материалы локальных конференций, дублирующие публикации, обзорные публикации, содержащие рекламную информацию, а также работы, не соответствующие исследуемой теме. В результате в обзор включено 73 источника.

### Общие сведения о витамине D

Хорошо известно, что витамин D играет значимую роль в обеспечении функции скелетных мышц и в формировании мышечной силы, а мышечная слабость рассматривается как наиболее типичное клиническое проявление дефицита витамина D [1]. Эта концепция была сформулирована на основании описаний наблюдений выраженной мышечной слабости, особенно проксимальных мышц конечностей у страдающих рабдитом детей и пожилых пациентов с остеомаляцией вследствие выраженного дефицита витамина D [3, 7]. Недостаточность витамина D у детей проявляется затруднениями при стоянии и ходьбе, а у взрослых – неустойчивостью при ходьбе, склонностью к падениям и обусловленным последними повышенным риском переломов.

Недостаток витамина D относится к потенциально модифицируемым факторам риска падений у пожилых, поэтому исследование 25(OH)D сыворотки рекомендовано пациентам с высоким риском падений для оптимального режима дозирования колекальциферола, профилактики падений и переломов [8, 9, 10].

Описаны наблюдения обратимой миопатии у пациентов с тяжелой недостаточностью витамина D [11, 12]. Клинические особенности миопатии при дефиците витамина D включают симметричную слабость произвольных проксимальных мышц, диффузные боли в мыш-

цах, изменение походки, уменьшение мышечной массы с сохранением чувствительности и глубоких сухожильных рефлексов [11, 13]. Походка, часто описываемая как «кутиная», извилистая, или похожая на пингвина, является результатом боли в костях, мышечной боли и проксимальной слабости, что приводит к нарушению равновесия и потере баланса [2, 13]. Для проксимальной миопатии характерны затруднения в выполнении определенных задач, требующих использования конкретной группы мышц (затруднения при мытье головы, захвату лежащих высоко предметов из-за слабости проксимальных мышцы плечевого пояса; затруднения при подъеме из положения сидя и при спуске и подъеме по лестнице вследствие проксимальной слабости нижних конечностей) [14]. По контрасту пациенты со старческой астенией описывают неспецифические затруднения, скорее – утомляемость, при выполнении различных задач [14]. При этом изменения, характерные для витамин D-дефицитной миопатии, затрагивают в основном группы мышц нижних конечностей, ответственных за вертикальное положение тела и ходьбу [15]. Снижение способности к разгибанию нижних конечностей в коленном суставе, ассоциированное со снижением мышечной силы, влияет на походку, скорость ходьбы и проходимое расстояние [16].

Изменения в морфологии мышц у лиц с тяжелым дефицитом витамина D были описаны 1970-х годах [7]. В биоптатах мышц отмечена атрофия преимущественно мышечных волокон II типа, относящихся к волокнам быстрой реакции, которые первыми активируются при необходимости предотвращения падения [7]. Этот факт объясняет повышенную склонность к падениям среди пожилых людей с недостаточностью витамина D [17]. Как и при витамин D-дефицитной миопатии, саркопения и процесс старения приводят к уменьшению как размера, так и количества мышечных волокон и увеличению соотношения волокон типа I / типа II из-за преимущественной потери типа II мышечных волокон, обеспечивающих высокую скорость и силу сокращений и отвечающих за сохранение равновесия при изменении положения центра тяжести, при сохранении волокон I типа, рассчитанных на длительные анаэробные нагрузки [18]. Схожесть клинических проявлений и морфологических изменений в мышечных волокнах при саркопении и витамин D-дефицитной миопатии позволяет отнести витамин D к потенциальным антисаркопическим агентам [19]. Ассоциации между уровнем витамина D и саркопенией детально описаны [20]. Дополнительная коррекция дефицита приводит к увеличению относительного числа и размера мышечных волокон II типа и повышению мышечной силы как при использовании нативного витамина D [21], так и комбинаций альфакальцидола с кальцием [22].

Предположение о предполагаемой роли витамина D в возникновении падений выдвинуто из наблюдений о сезонной разнице в частоте падений, чаще встречавшихся зимой у пожилых женщин [23]. Известно, что у «нокаутируемых» по VDR мышей отмечены скелетно-мышечные нарушения, связанные с укорочением длины шага и изменением походки [24]. Считается, что адекват-

ное обеспечение витамином D способно нивелировать имеющуюся клинику мышечных расстройств у пациента, таким образом миопатия носит обратимый характер. По данным обсервационных исследований, дополнительное обеспечение витамином D может оказывать благотворное влияние на мышцы, улучшать силу, баланс у пожилых людей [2], скорее всего, за счет улучшения нервно-мышечных функций [1]. Поэтому изучение молекулярных механизмов влияния витамина D на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу представляет особый научный интерес для практикующих врачей.

**Молекулярные механизмы действия витамина D в мышцах**

Активный метаболит витамина D - 1 $\alpha$ ,25-дигидроксивитамин D3 (1 $\alpha$ ,25(OH)2D3 или кальцитриол) ведёт себя как истинный стероидный гормон, обладающий анаболическими, антиоксидантными свойствами и уникальными системными метаболическими эффектами. Молекулярный механизм действия D-гормона аналогичен другим стероидным гормонам и заключается в его взаимодействии со специфическими ядерными рецепторами - VDR (vitamin D receptor). Многогранность и плейотропность эффектов D-гормона обусловлена присутствием VDR, по меньшей мере, в 40 органах и тканях организма человека, причем не только в кишечнике, почках, костях и параситовидных железах, являющихся классическими органами-мишениями для витамина D, но и в мозге, сердце, скелетных мышцах, поджелудочной железе, органах выделительной и репродуктивной систем. Некоторые клетки и ткани обладают собственной 1-альфа-гидроксилазной активностью и, следовательно, способностью к превращению первичной циркулирующей формы витамина D в активную форму – кальцитриол [25].

Первые работы, связанные с обнаружением VDR, в были выполнены на животных моделях с использованием иммуногистохимии, вестерн-блота и определения мРНК в ПЦР [26 – 28], и присутствие VDR *in vitro* не вызывало сомнений. Эти данные дали толчок к дальнейшим исследованиям и мета-анализам возможной ассоциации между концентрацией витамина D в крови и нейро-мышечной функцией, мышечной слабостью и склонностью к падениям. Более того, резко возрос интерес к поискам VDR *in vivo*, особенно ввиду исследований, не подтверждающих обнаружение VDR в скелетных и гладких мышцах и предполагающих, что функция витамина D в мышцах носит косвенный характер или не связана с известным рецептором [29]. В результате рецептор к активной форме витамина D или D-гормону, был идентифицирован и описан в клетках скелетной мускулатуры человека [30, 31].

VDR представляет собой ядерный рецептор, молекулярной массой приблизительно 50–60 кДа, принадлежащий ко 2 классу семейства стероидных рецепторов. Ген VDR расположен на коротком плече 12 хромосомы (12q.13.1) и содержит одиннадцать экзонов [32]. В гене выделяют некодирующую и кодирующую области. Некодирующая область находится на 5-конце гена и включает экзоны 1A, 1B и 1C. Последние 8 экзонов кодируют структурную часть белкового продукта гена VDR. Длина

VDR составляет 427 аминокислот, однако в случае полиморфизма Fok 1 - на 3 аминокислоты короче (424). В тканях мишенях VDR функционирует как в клеточных ядрах (ядерный) – в качестве транскрипционных факторов, контролирующих экспрессию большого количества генов, так и в плазматических мембранах (нейядерный, плазматический, мембраносвязанный) в качестве модулятора активности целого ряда важнейших физико-химических и биохимических процессов [33].

Роль витамина D в пролиферации и дифференцировке миобластов продемонстрирована во многих исследованиях [27], что подтверждает экспрессию VDR и ферментов CYP27B1 (кодирующего 1 $\alpha$ -гидроксилазу) и CYP24A1 (кодирующего 24-гидроксилазу) *in vivo* и предполагает потенциальную роль витамина D в регенерации скелетных мышц после повреждения. Показано устойчивое повышение экспрессии VDR в мышечной ткани человека при воздействии витамина D [34]. Установлено, что возрастающая экспрессия мРНК VDR имеет дозозависимый характер и последовательно снижается на протяжении дифференцировки предшественников мышечных клеток [28].

У людей пожилого возраста наблюдается снижение образования D-гормона, обусловленное уменьшением толщины дермального слоя, а также нарушение рецепции кальцитриола в тканях, обусловленное снижением экспрессии рецепторов к D-гормону в скелетных мышцах [35]. Таким образом, как уменьшение плотности рецепторов и/или их аффинности к D-гормону, так и падение концентрации кальцитриола в крови обуславливают возрастное ослабление мышечной силы. Кроме того, было отмечено возрастное снижение экспрессии генов CYP27B1, кодирующих витамин D-активирующую 1 $\alpha$ -гидроксилазу, в мезенхимальных стволовых клетках [36]. Однако обогащение диеты витамином D производит обратный эффект на экспрессию VDR и на мышечную ткань. Согласно данным рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, прием витамина D (4000 МЕ / сутки) в течение 4 месяцев пожилыми женщинами, имеющими недостаточный его уровень, привело к 30% увеличению концентрации внутримышечного VDR и увеличению мышечного волокна на 10%, за счёт волокон 2 типа [37].

**Механизмы миотропного действия D-гормона**

Механизмы, посредством которых витамин D влияет на мышечную ткань и нейро-мышечную передачу, не до конца изучены. Описаны 2 хорошо изученных в исследованиях *in vitro* основных путей воздействия кальцитриола на функцию скелетных мышц: геномный (классический сигнальный путь) и негеномный путь [38].

Геномные (прямые, долгосрочные) механизмы опосредованы взаимодействиями витамина D с ядерным VDR, а затем с геномной ДНК. VDR является 1,25(OH)2D3- зависимым транскрипционным фактором, который контролирует экспрессию генов. Последовательность событий, участвующих в регуляции транскрипции генов, представляет собой связывание 1,25(OH)2D3 с VDR после переноса в ядро с помощью внутриклеточ-

ного связывающего белка, соединение с ретиноидным X рецептором (RXR), после чего образовавшийся гетеродимер D3-VDR-RXR, реже, VDR гомодимер связывается со специфическими последовательностями ДНК (элементы, отвечающие на витамин D, — Response Vitamin D element (VDRE), управляя таким образом транскрипцией соответствующих генов. Таким образом, VDRE представляет собой комплекс генов, кодирующих «геномные эффекты» витамина D, активирующийся после гетеродимеризации между активным VDR и RXR, и функционирующий в качестве усилителя транскрипции [39].

За связывание 1,25(OH)2D3 отвечает лиганд-связывающий домен (LBD) VDR, который обладает свойством распознавания гормонов и обеспечивает специфичность и селективность физиологического ответа, переводя рецептор в транскрипционно активное состояние с помощью каскада макромолекулярных взаимодействий [32]. VDR относится к рецепторам II подкласса суперсемейства ядерных рецепторов (гетеродимеры RXR), в связи с чем гетеродимеризуется с помощью RXR [40]. В присутствии 1,25(OH)2D3 VDR/RXR комплекс с высокой аффинностью связывается с элементами, отвечающими на витамин D (VDRE), что инициирует каскад молекулярных взаимодействий, которые модулируют транскрипцию специфических генов и последующий синтез белка *de novo* [41]. Это могут быть как белки, участвующие в метаболизме кальция, такие как кальбиндин (calbindin-D9K) [42, 43] и кальмодулин [44], так и белки, не имеющие прямого отношения к метаболизму кальция, такие как протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3) [45]. Связывание инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) с протеином IGFBP-3 может оказывать как ингибирующее, так и стимулирующее воздействие на функцию IGF-1, отвечающего за пролиферацию, дифференцировку и гипертрофию скелетных мышц и являющегося ключевым компонентом в регенерации мышц [46]. При увеличении IGFBP-3 ожидается увеличение продолжительности циркуляции и периода полураспада IGF-1 до нескольких часов. Посредством регуляции кальмодулин-зависимых транскрипционных путей и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) регулируются сократимость и метаболизм, а также развитие и рост скелетных мышц [47, 48].

Негеномные эффекты (быстрые, непрямые) опосредованы взаимодействием витамина D с неядерным (мембранным) рецептором, что вызывает не-транскрипционные эффекты, включающие стимуляцию трансмембранных путей передачи сигнала и активацию вторичных мессенджеров. Некоторые авторы полагают, что мембранным рецептором является VDR, который в присутствии 1,25(OH)2D прошёл путь обратной транслокации [49], в то время как другие считают, что это отдельный высокоспецифичный для 1,25(OH)2D мембранный белок MARRS (membraneassociated rapid response steroid-binding protein) [50, 51]. Schwartz et al. обнаружили, что MARRS оказывает на VDR независимое действие [52]. 1,25(OH)2D3 связывает предполагаемый мембранный рецептор, который активирует основные пути: фос-

фолипазы С (PLC) и МАРК-киназы (МАРК), приводящих к быстрому притоку кальция в клетку и в большей степени отвечающие за сократимость мышц.

Последовательность событий включает: 1. стимуляция активности фосфолипазы С (PLC) через G белок (Gq); 2. гидролиз фосфатидилинозитола, что приводит к генерации вторичных мессенджеров — инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG); 3. модуляция кальциевых каналов эндоплазматического ретикулума (увеличение поглощения кальция и высвобождения кальция из внутриклеточных депо); 4. активация кальций-зависимой протеинкиназы С (РКС) (α, β, δ); 5. активация аденилаткиназы, приводящая к повышению уровня цАМФ и к стимуляции активности протеинкиназы А (ПКА); 6. активация киназы внеклеточного ответа (extracellular response activated kinase - ERK) семейства митоген-активированной протеинкиназы (mitogen activated protein kinase — МАРК, МАРК-киназа) [50].

Кальцитриол, за счёт опосредованной G-белками передачи сигналов как через пути аденилаткиназы [53], так и протеинкиназы С (через активацию фосфолипазы С) [54], быстро стимулирует приток Ca<sup>2+</sup> в клетки скелетных мышц, путём высвобождения из внутриклеточных депо и активации потенциал-зависимых Ca<sup>2+</sup> каналов L-типа [52]. 1,25(OH)2D3 также активирует фосфолипазу А2 [55], что приводит к высвобождению арахидоновой кислоты, являющейся субстратом для циклооксигеназы-1. Увеличение выработки PGE 2 способствует дополнительной активации Gq белка и увеличению активности протеинкиназы С [56].

1,25(OH)2D3 регулирует МАРК через мембранный рецептор. Стимуляция рецепторной тирозинкиназы Src, а также протеинкиназы С способствуют активации белка Raf-1, относящегося к семейству цитоплазматических серин/треониновых киназ и играющего ведущую роль в активации классического цитоплазматического сигнального каскада. Активация Raf-1 способствует активации МАРК-киназы, что ведет к фосфорилированию и активации внеклеточного сигнал-регулируемого белка МАРК-киназы, существующего в 2-х изоформах: ERK1 (p44) и ERK2 (p42). 1,25(OH)2D3 вызывает транслокацию ERK1/2 от цитоплазмы к ядру, где МАРК фосфорилирует факторы транскрипции, индуцирует синтез связанного с ростом белка с-тус, и, таким образом, стимулирует рост и пролиферацию мышечных клеток [57].

Таким образом, D-гормон играет важную роль как в дифференцировке и пролиферации клеток скелетных мышц, так и в реализации Ca<sup>2+</sup>-зависимых механизмов, являющихся одними из центральных в процессе мышечного сокращения.

Другие механизмы миотропного действия D-гормона

В литературе описаны дополнительные механизмы, принимающие участие в 1,25(OH)2D3 опосредованном метаболизме мышечной ткани.

Кальцитриол уменьшает экспрессию миостатина — белка, являющегося известным отрицательным регулятором мышечной массы, что было продемонстрировано

в исследованиях *in vitro* [58, 59]. Миостатин, известный как фактор роста и дифференцировки 8 (GDF-8), специфически экспрессируется в скелетной мышце, преимущественно в волокнах II типа. Мыши, лишённые гена MSTN, кодирующего миостатин, демонстрируют большую массу скелетных мышц в результате гипертрофии мышечных волокон и гиперплазии [60]. Снижение экспрессии миостатина занимает особое место при старении [61], а также при повреждении мышцы [62].

Предполагается роль витамина D в качестве антифиброзного агента. В исследовании, проведённом Stratos et al., применение витамина D вызывало увеличение экспрессии пролил-4-гидроксилазы-β (P4H β) на 4-й день после травмы у животных, что указывает на увеличение синтеза компонентов внеклеточного матрикса и может косвенно свидетельствовать о положительном влиянии витамина D на восстановление мышечной функции при повреждении [63].

Механизмы влияния витамина D на головной мозг включают стимулирующее действие кальцитриола на нейрогенез и синтез нейротрофических агентов – фактор роста нерва (NGF), нейротрофин (NT) 3, NT 4 и глиотический нейротрофический фактор – важных для дифференцировки клеток [64]. Однако не менее важной представляется роль 1,25(OH)2D3 в регуляции экспрессии кальций-связывающих белков в двигательной системе [65]. Известно, что снижение продукции D-гормона приводит к нарушению нормального функционирования нервно-мышечного аппарата, т.к. проведение нервных импульсов с двигательных нервов на поперечно-полосатую мускулатуру является  $\text{Ca}^{2+}$ - зависимым процессом [16].

Кальцитриол может принимать участие в воспалении мышечной ткани, за счёт его противовоспалительных свойств. Так у пациентов с недостаточным уровнем 25(OH)D в сыворотке наблюдалось повышение провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-1β, фактора некроза опухоли-α (TNF-α) и интерферона-γ), без изменений в мышечной силе или функции [66]. VDR может быть вовлечен во внутримышечное воспаление, поскольку связан с IL-6 в скелетных мышцах человека [67]. Витамин D снижает воспалительный ответ после мышечных повреждений, подавляя локальную продукцию TNF-α и блокируя N-концевую киназу c-Jun и ядерный фактор-кВ (NF-кВ), то есть сигнальные пути, опосредующие провоспалительные эффекты TNF-альфа. Кроме того, витамин D, играет важную роль в восстановлении мышц после физических нагрузок. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведённом на крысах, витамин D влиял на вызванное физическими упражнениями повреждение мышц и воспаление посредством модуляции путей МАРК и NF-кВ, опосредованных VDR. У крыс, получавших витамин D, наблюдалось значительное снижение уровня креатинкиназы, ассоциированной с физической нагрузкой, а также экспрессии генов IL-6 и TNF-α [68].

Интересно, что дополнительная терапия витамином D приводит к улучшению окислительной способности мышечной ткани – после лечения описано повышение

активности сукцинатдегидрогеназы и общей фосфорилазной активности, тогда как активность лактатдегидрогеназы, маркера анаэробного метаболизма, оставалась неизменной [22]. Dzik K. et al. обнаружили, что витамин D ассоциирован с ослаблением маркеров свободнорадикального повреждения липидов и белков. Активность цитозольной супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы была значительно выше в группе пациентов, не получающих витамин D [69]. Таким образом, витамин D может играть важную роль в антиоксидантной защите мышечной ткани.

1,25(OH)2D3, может регулировать митохондриальную функцию в клетках скелетных мышц человека [70]. Продольное исследование показало, что терапия колекальциферолом в течение 10–12 недель усилила максимальное митохондриальное окислительное фосфорилирование в мышцах у лиц с дефицитом витамина D после физической нагрузки, а также уменьшила симптомы миопатии и усталости [71]. Улучшение функции митохондрий мышц, выработка митохондриальной АТФ могут быть связаны с поглощением  $\text{Ca}^{2+}$ , высвобождаемого из саркоплазматического ретикулума.

В клетках скелетных мышц, как и в других типах клеток, фосфат в форме АТФ или неорганического фосфата необходим для структурных и метаболических потребностей клетки. Birge и Haddad ещё в середине 1970-х годов обнаружили, что экзогенный 25(OH)D3 оказывает влияние на фосфатный метаболизм в мышцах диафрагмы крыс с дефицитом витамина D [72], прежде всего за счёт увеличения концентрации АТФ и ускоренного включения аминокислоты лейцина в мышечный белок, что увеличивает синтез белка и мышечную массу. Существуют другие исследования, показывающие, что воздействие 1,25(OH)2D стимулирует ускоренное поглощение и накопление фосфата в клетках [73]. Предполагается, что этот эффект опосредуется ядерным VDR [32,33,73], однако может быть связан с воздействием 1,25(OH)2D на экспрессию фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), ключевого гормона, регулирующего гомеостаз фосфатов, и не являясь VDR опосредованным [74]. Более того, транспорт фосфата в кишечнике может происходить одновременно с абсорбцией кальция под действием витамина D [32,75]. Эти исследования показывают, что витамин D может непосредственно влиять на внутриклеточное накопление фосфата мышцами и играть важную роль в поддержании мышечного метаболизма и функции.

Витамин D регулирует метаболизм  $\text{Ca}^{2+}$  в мышечной ткани, являющейся критическим модулятором функции скелетных мышц, влияющего как на их сокращение, так на расслабление [76]. Кальцитриол, помимо геномных и негеномных эффектов, может влиять на кальциевый гомеостаз косвенно, за счёт влияния на общий уровень кальция в организме, а именно: через регуляцию транскрипции специфических белков в кишечнике (кальций-связывающие белки, кальбиндин D28k и эпителиальные кальциевые каналы), в кости (остеокальцин, остеопонтин, лиганд рецептора-активатора ядерного фактора кальпа B (RANKL) и парашитовидной железе (ПТГ) [17].

D-гормон способствует абсорбции кальция и фосфатов в кишечнике, резорбции кальция и фосфатов в костной ткани, а также реабсорбции кальция и фосфатов в почках, повышая тем самым содержание  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$  в крови [32].

## Заключение

Таким образом, молекулярные механизмы эффектов витамина D на мышечную ткань, представляют особенный интерес, ввиду схожих изменений в мышечной ткани при саркопении и дефиците витамина D. Эти механизмы остаются не до конца изученными и требуют дальнейших исследований, особенно в скелетных мышцах человека. Пути влияния витамина D на мышечную ткань чрезвычайно разнообразны и не сводятся только к активации VDR или косвенно опосредованному изменению уровня

кальция или фосфора. Дальнейший интерес может представлять диапазон доз для реализации изученных защитных механизмов в мышечной ткани. ■

**Вихарева Анна Андреевна**, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, **Изможерова Надежда Владимировна**, д.м.н., заведующая кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, **Попов Артём Анатольевич**, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку – Вихарева Анна Андреевна, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, e-mail: anna1993vi@gmail.com

## Литература:

1. Pludowski P., Holick M.F., Pilz S. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality - A review of recent evidence // *Autoimmun Rev.* – 2013. – Vol. 12. №10 – P. 976-989.
2. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* – 2009. – 339:b3692
3. Iolascon G., Moretti A., de Sire A., Calafiore D. Effectiveness of Calcifediol in Improving Muscle Function in Post-Menopausal Women: A Prospective Cohort Study // *Adv Ther.* – 2017. – Vol.34. №3 – P. 744-752.
4. Stockton K.A., Mengersen K., Paratz J.D. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis // *Osteoporos Int.* – 2011. – Vol.22. №3 – P. 859-871.
5. Abe S., Ezaki O., Suzuki M. Medium-Chain Triglycerides in Combination with Leucine and Vitamin D Increase Muscle Strength and Function in Frail Elderly Adults in a Randomized Controlled Trial // *J Nutr.* – 2016. – Vol. 146. №5. – P. 1017-1026.
6. Rondanelli M., Klersy C., Terracol G. et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly // *Am J Clin Nutr.* – 2016. – Vol. 103. №3. - P. 830-840.
7. Yoshikawa S., Nakamura T., Tanabe H., Imamura T. Osteomalacic myopathy // *Endocrinologia Japonica.* – 1979. – 26 (Suppl) - P. 65–72.
8. Moncada L.V.V., Mire L.G. Preventing Falls in Older Persons // *Am Fam Physician.* – 2017. – Vol.96. №4. – P. 240-247.
9. Пигарова Е.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская, Ж.Е. Белая и др. // Проблемы эндокринологии. – 2016. - №4. – С. 60-84.
10. Падения и переломы у пациентов пожилого и старческого возраста [Электронный ресурс]: клинические рекомендации / Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», Общественная организация «Российская ассоциация по остеопорозу». 2020. Систем. требования: Adobe Acrobat Reader. URL: [http://rgnkc.ru/images/pdf\\_documents/padenie\\_i\\_perelomy\\_19012020.docx.pdf](http://rgnkc.ru/images/pdf_documents/padenie_i_perelomy_19012020.docx.pdf) (дата обращения: 10.05.2020).
11. Ziambaras K., Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency // *West J Med.* – 1997. - Vol. 167. №6. – P. 435–439.
12. Al-Said Y.A., Al-Rached H.S., Al-Qahtani H.A., Mohammed M.S. Jan Severe Proximal Myopathy With Remarkable Recovery After Vitamin D Treatment // *Clin J Neurol Sci.* – 2009. – Vol. 36, №3. – P. 336-339.
13. Chalmers J., Conacher W.D., Gardner D.L., Scott P.J. Osteomalacia: a common disease in elderly women // *J Bone Joint Surg Br.* – 1967. – Vol.49B, №3. – P. 403-423.
14. Suresh E., Wimalaratna S. Proximal myopathy: diagnostic approach and initial management // *Postgrad Med J.* – 2013. – Vol. 89. №1054 – P. 470-477.
15. Pfeifer M., Begerow B., Minne H.W. Vitamin D and Muscle Function // *Osteoporos Int.* – 2002. – Vol. 13. №3. – P.187-194.
16. Шварц Г.Я. Остеопороз, падения и переломы в пожилом возрасте: роль D-эндокринной системы // Русский медицинский журнал. - 2008. – Том 16. №10. - С. 660-669.
17. Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Hamrick M.W. et al. The Roles of Vitamin D in Skeletal Muscle: Form, Function, and Metabolism // *Endocr Rev.* – 2013. – Vol. 34. №1. – P. 33–83.
18. Valdez G., Tapia J.C., Lichtman J.W. et al. Shared resistance to aging and ALS in neuromuscular junctions

- of specific muscles // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. Issue 4: e34640.
19. Cruz-Jentoft A.J., Sayer A.A. Sarcopenia // *Lancet*. – 2019. – Vol. 393. Issue 10191. – P. 2636-2646.
  20. Anagnostis P., Dimopoulou C., Karras S. et al. Sarcopenia in post-menopausal women: Is there any role for vitamin D? // *Maturitas*. – 2015. – Vol. 82. №1. – P. 56-64.
  21. Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T., Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial // *Cerebrovasc Dis*. – 2005. – Vol. 20. №3. – P.187-192.
  22. Sørensen O.H., Lund B., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium // *Clinical Science*. – 1979. – Vol. 56. №2. – P. 157-161.
  23. Campbell A.J., Spears G.F., Borrie M.J., Fitzgerald J.L. Falls, elderly women and the cold // *Gerontology*. – 1988. - Vol. 34. №4. - P. 205-208.
  24. Burne T.H., McGrath J.J., Eyles D.W., Mackay-Sim A. Behavioural characterization of vitamin D receptor knockout mice // *Behav Brain Res*. – 2005. - Vol. 157. №2. – P. 299-308.
  25. Kidd P.M. Vitamins D and K as pleiotropic nutrients: clinical importance to the skeletal and cardiovascular systems and preliminary evidence for synergy // *Altern Med Rev*. – 2010. – Vol. 15. №3. – P. 199-222.
  26. Boland R., Norman A., Ritz E., Hasselbach W. Presence of a 1,25-dihydroxy-vitamin D3 receptor in chick skeletal muscle myoblasts // *Biochem Biophys Res Commun*. – 1985. – Vol. 128. №1. - P. 305-311.
  27. Srikuera R., Zhang X., Park-Sarge O.K., Esser K.A. VDR and CYP27B1 are expressed in C2C12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation // *Am J Physiol Cell Physiol*. – 2012. –Vol. 303, №4. – P. 396-405.
  28. Grgis C.M., Mokbel N., Cha K.M. et al. The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers // *Endocrinology*. – 2014. – Vol. 155 №9. – P. 3227-3237.
  29. Wang Y., DeLuca H.F. Is the vitamin D receptor found in muscle // *Endocrinology*. – 2011. – Vol. 152. №2. – P. 354-363.
  30. Costa E.M., Blau H.M., Feldman D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells // *Endocrinology*. – 1986. – Vol. 119. №5. – P. 2214-2220.
  31. Bischoff H.A., Borchers M., Gudat F. et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue // *Histochem. J*. - 2001. - Vol. 33. №1. - P. 19-24.
  32. Haussler M.R., Whitfield G.K., Haussler C.A. et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed // *J Bone Miner Res*. – 1998. – Vol. 13. №3. – P. 325-349.
  33. Ceglia L. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function // *Mol Aspects Med*. – 2008. – Vol. 29. №6. – P. 407-414.
  34. Pojednic R.M., Ceglia L., Olsson K. et al. Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and vitamin D3 on the expression of the vitamin D receptor in human skeletal muscle cells // *Calcif Tissue Int*. – 2015. – Vol. 96. №3. P. 256-263.
  35. Bischoff-Ferrari H.A., Borchers M., Gudat F. et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age // *J Bone Miner Res*. – 2004. – Vol.19. №2. P. 265-269.
  36. Geng S., Zhou S., Glowacki J. Age-related decline in osteoblastogenesis and 1 $\alpha$ -hydroxylase/CYP27B1 in human mesenchymal stem cells: stimulation by parathyroid hormone // *Aging Cell*. – 2011. – Vol. 10. №6. – P. 962-971.
  37. Ceglia L., Niramitmahapanya S., da Silva Morais M. et al. A randomized study on the effect of vitamin D $\square$  supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2013. – Vol. 98. Issue 12. – P. E1927-1935.
  38. Nguyen T.M., Lieberherr M., Fritsch J. et al. The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity: studies in human skin fibroblasts bearing vitamin D receptor mutations // *J Biol Chem*. – 2004. –Vol. 279. №9. – P. 7591-7597.
  39. Halfon M., Phan O., Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty // *Biomed Res Int*. - 2015. – Vol. 2015. – P. 1-11.
  40. Mangelsdorf D.J., Thummel C., Beato M. et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade // *Cell*. -1995. – Vol. 83. №6. – P. 835-839.
  41. Holick M.F. Noncalcemic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and clinical applications // *Bone*. - 1995. – Vol. 17. Issue 2. – P. 107S-111S.
  42. Lila D., Susana Z., and Ricardo B. Induction of a calbindin-D9K-like protein in avian muscle cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3 // *Biochemistry and Molecular Biology International*. – 1994. - Vol. 32. №5. – P. 859-867.
  43. Zanello S.B., Boland R.L., Norman A.W. cDNA sequence identity of a vitamin D-dependent calcium-binding protein in the chick to calbindin D-9K // *Endocrinology*. -1995. – Vol. 136. №6. – P. 2784-2787.
  44. Drittanti L., de Boland A.R., Boland R. Stimulation of calmodulin synthesis in proliferating myoblasts by 1,25-dihydroxy-vitamin D3 // *Mol Cell Endocrinol*. – 1990. – Vol. 74. №2. – P. 143-153.
  45. Peng L., Malloy P.J., Feldman D. Identification of a functional vitamin D response element in the human insulin-like growth factor binding protein-3 promoter // *Mol Endocrinol*. – 2004. – Vol. 18. №5. – P. 1109-1119.
  46. Hamilton B. Vitamin D and human skeletal muscle // *Scand J Med Sci Sports*. – 2010. – Vol. 20. №2. – P. 182-190.
  47. Al-Shanti N., Stewart C.E. Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent

- transcriptional pathways: potential mediators of skeletal muscle growth and development // *Biol Rev Camb Philos Soc.* – 2009. – Vol. 84. №4. – P. 637-652.
48. Moradi F., Copeland E.N., Baranowski R.W. et al. *Calmodulin-Binding Proteins in Muscle: A Minireview on Nuclear Receptor Interacting Protein, Neurogranin, and Growth-Associated Protein 43* // *Int J Mol Sci.* – 2020. – Vol. 21(3), 1016.
49. Capiati D., Benassati S., Boland R.L. *1,25(OH)2-vitamin D3 induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells* // *J Cell Biochem.* – 2002. – Vol. 86. №1. – P. 128–135.
50. Fleet J.C. *Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: what are they and what do they mean?* // *J Nutr.* – 2004. – Vol. 134, №12. – P. 3215-3218.
51. Nemere I., Schwartz Z., Pedrozo H. et al. *Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C* // *J Bone Miner Res.* – 1998. – Vol. 13. № 9. – P. 1353–1359.
52. Schwartz Z., Ehland H., Sylvia V.L. *1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) and 24R,25-dihydroxyvitamin D(3) modulate growth plate chondrocyte physiology via protein kinase C-dependent phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase* // *Endocrinology.* – 2002. – Vol. 143. №7. – P. 2775-2786.
53. Vazquez G., Boland R., de Boland A.R. *Modulation by 1,25(OH)2-vitamin D3 of the adenylyl cyclase/cyclic AMP pathway in rat and chick myoblasts* // *Biochim Biophys Acta.* – 1995. – Vol. 1269. №1. – P. 91-97.
54. Massheimer V., de Boland A.R. *Modulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3-dependent Ca2+ uptake in skeletal muscle by protein kinase C* // *Biochem J.* – 1992. – Vol. 281 (Pt 2). – P. 349-352.
55. De Boland A.R., Morelli S., Boland R. *1,25(OH)2-vitamin D-3 stimulates phospholipase A2 activity via a guanine nucleotide-binding protein in chick myoblasts* // *Biochim Biophys Acta.* – 1995. – Vol. 1257. №3. – P. 274-278.
56. Dirks-Naylor A.J., Lennon-Edwards S. *The effects of vitamin D on skeletal muscle function and cellular signaling* // *J Steroid Biochem Mol Biol.* – 2011. – Vol. 125 (3-5). P. 159–168.
57. Buitrago C., Boland R., de Boland A.R. *The tyrosine kinase c-Src is required for 1,25(OH)2-vitamin D3 signalling to the nucleus in muscle cells* // *Biochim Biophys Acta.* – 2001. – Vol. 1541. №3. – P. 179-187.
58. Garcia L.A., King K.K., Ferrini M.G. et al. *1,25(OH)2vitamin D3 stimulates myogenic differentiation by inhibiting cell proliferation and modulating the expression of promyogenic growth factors and myostatin in C2C12 skeletal muscle cells* // *Endocrinology.* – 2011. – Vol. 152. №8. – P. 2976-2986.
59. Girgis C.M., Clifton-Bligh R.J., Mokbel N. *Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells* // *Endocrinology.* – 2014. – Vol. 155. №2. P. 347-357.
60. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. *Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member* // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. №6628. – P. 83-90.
61. Siriett V., Platt L., Salerno M.S. et al. *Prolonged absence of myostatin reduces sarcopenia* // *J Cell Physiol.* – 2006. – Vol. 209. №3. – P. 866-873.
62. Siriett V., Salerno M.S., Berry C. et al. *Antagonism of myostatin enhances muscle regeneration during sarcopenia* // *Mol Ther.* – 2007. – Vol. 15. №8. – P. 1463-1470.
63. Stratos I., Li Z., Herlyn P. et al. *Vitamin D increases cellular turnover and functionally restores the skeletal muscle after crush injury in rats* // *Am. J. Pathol.* – 2013. – Vol. 182. №3. P. 895-904.
64. Llewellyn D.J., Langa K.M., Lang I.A. *Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment* // *J Geriatr Psychiatry Neurol.* – 2009. – Vol. 22. №3. P.188-195.
65. Alexianu M.E., Robbins E., Carswell S. *1Alpha, 25 dihydroxyvitamin D3-dependent up-regulation of calcium-binding proteins in motoneuron cells* // *J Neurosci Res.* – 1998. Vol. 51. №1. – P. 58–66.
66. Barker T., Martins T.B., Hill H.R. et al. *Circulating pro-inflammatory cytokines are elevated and peak power output correlates with 25-hydroxyvitamin D in vitamin D insufficient adults* // *Eur J Appl Physiol.* – 2013. – Vol. 113. №6. – P. 1523-1534.
67. Pojednic R.M., Ceglia L., Lichtenstein A.H. et al. *Vitamin D receptor protein is associated with interleukin-6 in human skeletal muscle* // *Endocrine.* – 2015. – Vol. 49. №2. P. 512–520.
68. Choi M., Park H., Cho S., Lee M. *Vitamin D3 supplementation modulates inflammatory responses from the muscle damage induced by high-intensity exercise in SD rats* // *Cytokine.* 2013 Vol. 63. №1. P. 27–35.
69. Dzik K., Skrobot W., Flis D.J. et al. *Vitamin D supplementation attenuates oxidative stress in paraspinal skeletal muscles in patients with low back pain* // *Eur J Appl Physiol.* – 2018. – Vol. 118. №1. - P. 143-151.
70. Ryan Z.C., Craig T.A., Folmes C.D. et al. *1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 Regulates Mitochondrial Oxygen Consumption and Dynamics in Human Skeletal Muscle Cells* // *J Biol Chem.* – 2016. – Vol. 291. №3. – P. 1514-1528.
71. Sinha A., Hollingsworth K.G., Ball S., Cheetham T. *Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle* // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2013. – Vol. 98. №3. – P. E509-513.
72. Birge S.J., Haddad J.G. *25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism* // *J Clin Invest.* – 1975. – Vol. 56. №5. P. 1100-1107.
73. Bellido T., Boland R. *Effects of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on phosphate accumulation by myoblasts* // *Horm*

## ПРОЧИЕ СТАТЬИ

---

- Metab Res. – 1991. – Vol. 23. №3. – P. 113-116.*
74. *Inoue Y., Segawa H., Kaneko I. et al. Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism // Biochem J. – 2005. – Vol. 390 (Pt 1). – P. 325-331.*
75. *Chen T.C., Castillo L., Korycka-Dahl M., DeLuca H.F. Role of vitamin D metabolites in phosphate transport of rat intestine // J Nutr. – 1974. – Vol. 104. №8. – P. 1056-1060.*
76. *Berchtold M.W., Brinkmeier H., Müntener M. Calcium ion in skeletal muscle: its crucial role for muscle function, plasticity, and disease // Physiol Rev. – 2000. – Vol. 80. №3. – P. 1215-1265.*

Патлусов Е.П.<sup>1,2</sup>, Сашко М.Н.<sup>2</sup>, Зырянова М.А.<sup>2</sup>, Краснова Е.И.<sup>2</sup>

УДК 616.36-002.2  
DOI 10.25694/URMJ.2020.06.33

## Лечение 3D терапией при хроническом гепатите С 1 генотипа

<sup>1</sup> 5 военный клинический госпиталь войск национальной гвардии Российской Федерации, г. Екатеринбург;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет, Минздрава России, г. Екатеринбург

Patlusov E.P., Sashko M.N., Zyryanova M.A., Krasnova E.I.

### Treatment with 3D therapy for chronic hepatitis C 1 genotype

#### Резюме

Цель: Проанализировать эффективность достижения вирусологического и 2 морфологического ответа при использовании терапии в режиме 3D (омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дасабувир) у больных хроническим гепатитом С с 1 генотипом вириуса.

Основные положения:

В основу данного исследования был принят анализ когортного обследования 35 пациентов с ХГС генотип 1. В группу лечения вошли 22 мужчин (62,9%) и 13 женщин (37,1%) в возрасте от 32 до 50 лет с диагнозом ХГС 1в генотип вириуса. Больные гепатитом С были распределены по степени фиброза (F) представлено следующим образом: слабый фиброз (F1) - 11 человек (31,4%), умеренный фиброз (F2) – 12 человек (34,3%), выраженный фиброз и цирроз печени (F3 – F4) – 12 человек (34,3%).

Все больные ХГС получали противовирусную терапию в режиме 3D в период с 2015 по 2019 гг. До назначения противовирусного лечения пациентам было проведено биохимическое и морфологическое исследования. Были оценены такие показатели, как АЛТ, ГГТП, ИГА. У всех больных был достигнут устойчивый вирусологический ответ, в том числе нормализация биохимических показателей была отмечена на стадии фиброза F1, F2. На стадии F3 - F4 сохранялась умеренная активность ферментов.

Положительная морфологическая динамика после курса противовирусного лечения у больных ХГС отмечалась в единичных случаях

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, стеатоз, фиброз печени, цирроз печени, неалкогольная жировая дистрофия печени, индекс гистологической активности

**Для цитирования:** Патлусов Е.П., Сашко М.Н., Зырянова М.А., Краснова Е.И., Лечение 3D терапией при хроническом гепатите С 1 генотипа, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 153 - 158, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.33

#### Summary

Purpose: to analyze the effectiveness of achieving a virological and morphological response when using therapy in 3D mode (ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir) in patients with chronic hepatitis C with virus genotype 1.

Fundamentals

The basis of this study was the analysis of a cohort examination of 35 patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. The treatment group included 22 men (62.9%) and 13 women (37.1%) aged 32 to 50 years old with a diagnosis of chronic hepatitis C virus genotype 1. The distribution of patients with chronic hepatitis C by the degree of fibrosis (F) is as follows: mild fibrosis (F1) - 11 people (31.4%), moderate fibrosis (F2) - 12 people (34.3%), severe fibrosis and cirrhosis (F3 - F4) - 12 people (34.3%). All patients with chronic hepatitis C received antiviral 3D therapy from 2015 to 2019. Before prescribing antiviral treatment, patients underwent biochemical and morphological studies. Indicators such as ALT, GGT, and IGA were evaluated. Normalization of biochemical parameters was noted in all patients at the stage of fibrosis F1, F2. At stages F3 - F4, moderate enzyme activity was observed.

Positive morphological dynamics after a course of antiviral treatment in patients with chronic hepatitis C were observed in isolated cases.

3D antiviral treatment in patients with HCG with genotype 1, regardless of the stage of fibrosis, was highly effective, adverse

side effects were minimal and did not lead to a dose reduction and interruption of AVT. However, against the background of treatment there was no pronounced positive morphological dynamics. In patients with a burdened comorbid background in the form of non-alcoholic fatty liver dystrophy, there is a risk of progression of liver pathology. This cohort of patients requires dynamic monitoring by doctors of related specialties and a more in-depth medical examination that exceeds standards

**Key words:** chronic hepatitis C, liver steatosis, liver fibrosis, liver cirrhosis, non- alcoholic fatty liver, histological activity index

**For citation:** Patlusov E.P., Sashko M.N., Zyryanova M.A., Krasnova E.I., Treatment with 3D therapy for chronic hepatitis C 1 genotype, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 153 - 158, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.33

## Введение

Инфекционные заболевания остаются глобальной медико-социальной проблемой Мирового здравоохранения, особенно хронические гепатиты, ВИЧ-инфекция и туберкулез. По последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число больных хроническим гепатитом С (ХГС) составляет 71 млн. человек, занимая 7-е место среди причин летальности от всех заболеваний [1, 2, 13].

В процессе изучения HCV-инфекции было выявлено 7 генотипов вируса гепатита С (ВГС) и более 60 субтипов. По данным зарубежных авторов в мире преобладает 1 генотип (44% всех случаев инфекции), 3 генотип (25%) и 4 генотип (15%) [3, 5].

В РФ чаще регистрируются 1, 2 и 3 генотипы ВГС, наиболее распространены 1в и 3а субтипы и их доля составляет 48,9% и 39,6% соответственно. Субтипы 1а и 2 генотип HCV-инфекции зарегистрированы у 3,7% и 7,8% больных, тогда как 4, 5 и 6 генотип выявлены в 0,01% случаев. Установлено, 1 генотип и «не 1» генотип у мужчин составляет 49,6% и 45% соответственно, тогда как у женщин 58,9% и 33% соответственно. Данная гендерная разница связана с преобладанием 3а субтипа у лиц, употребляющих инъекционные наркотики [4].

В эру интерферонотерапии основные силы врачей-клиницистов и ученых были направлены на определение предикторов эффективности противовирусного лечения. Предикторы ответа на противовирусную терапию (ПВТ) разделены на факторы вируса гепатита С (генотип, уровень виреемии, специфические вирусные мутации) и фактор хозяина – больного (пол, возраст, индекс массы тела, стадия фиброза печени, степень воспаления, полиморфизм интерлейкина 28B (IL28B), коморбидный фон и другие) и вирусологический ответ в процессе лечения [6, 7, 8]. Неблагоприятные факторы прогноза были обусловлены генотипом вируса (особенно 1а и 1в по сравнению с «не 1» 5 генотипом), отсутствие ответа на предыдущую терапию или рецидив, мужской пол, возраст старше 55 лет, Афро-Американская раса, ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>), сахарный диабет, ген IL28B с Т-аллелью [9]. Терапия пегилированным интерфероном альфа-2а или альфа-2б (ПЕГ-ИНФ) и рибавирином (Р) на протяжении практически 15 лет считалась безальтернативной у больных ХГС, при этом устойчивый вирусологический ответ (УВО) достигнут в 54-80% случаев [10,11].

Новые схемы без интерферона теперь доступны в США, Европе, Японии и других странах. Эти схемы

имеют короткую продолжительность, минимальные побочные эффекты, низкую дозу и эффективность, приближающуюся к 90–100% [15].

Однако ХГС – это системное заболевание, печеночными и внепеченочными коморбидными проявлениями, которые выступают на первый план сразу после того, как добиваемся устойчивого вирусологического ответа (УВО), и способствуют дальнейшему прогрессированию фиброза, формированию цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [12].

В РФ 21 апреля 2015г. одобрена схема для лечения ХГС, вызванного вирусом 1-го генотипа, комбинация ингибитора протеазы ВГС NS3/4A – паритапревира, ингибитора белка NS5A – омбитасвира и первого из ненуклеозидных ингибиторов РНК-зависимой РНК-полимеразы – дасабувира в сочетании с рибавирином и без него. Нужно отметить, что препарат стал первой доступной в нашей стране комбинацией, не включающей интерферон [14].

Эффективность и безопасность безинтерфероновой терапии в режиме 3D (омбитасвир/паритапревир/ ритонавир и дасабувир) у больных ХГС с 1 генотипом вируса послужило целью нашего исследования.

## Материалы и методы

Исследование выполнено в инфекционном отделении 5 ВКГ ВНГ РФ г. Екатеринбург, противовирусное лечение в 3D-режиме назначено 35-ти 6 пациентам в период с 2015г по 2019г.

Диагноз всем больным установлен на основании комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, результатов лабораторных исследований: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с липидным спектром, определение РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), генотипирование РНК вируса гепатита С. Проводили инструментальные исследования: УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрию (ФЭМ), а также функциональная биопсия печени (ПБП) с определением стадии фиброза печени и степень жировой дистрофии. Распределение больных ХГС по степени стеатоза (S) в гепатобиоптате проводилось в соответствии с модифицированной системой Brunt (S0 – нет стеатоза; S1 – стеатоз до 33% гепатоцитов; S2 – стеатоз 33-66% гепатоцитов; S3 – стеатоз более 66%) [16, 17].

Обследование больных ХГС соответствовало европейским и национальным стандартам и протоколам лечения болезней печени.

В группу лечения вошли 22 мужчин (62,9%) и 13

женщин (37,1%) в активном трудоспособном возрасте от 32 до 59 лет с диагнозом ХГС 1в генотип вируса. Статификация пациентов по стадиям фиброза представлена следующим образом: слабый фиброз (F1) – 11 человек (31,4%), умеренный фиброз (F2) – 12 человек (34,3%), выраженный фиброз и ЦП (F3-F4) – 12 человек (34,3%). Исходные данные представлены в таблице 1.

Анализируя исходные показатели, можно достоверно констатировать, что мужчин на стадиях «продвинутого» фиброза и ЦП было значительно больше ( $p<0,05$ ), а также больные со слабым фиброзом (F1) существенно моложе. Неудачная предшествующая ПВТ (ПЕГ-ИНФ и Р) была в анамнезе на стадии умеренного фиброза в 41,6% случаев, а при слабом фиброзе в 18,2% ( $p=0,023$ ) и значительно чаще на стадиях фиброза F3-F4 в 83,3% случаев ( $p=0,004$ ).

У всех больных ХГС регистрировался умеренный цитолитический синдром, при этом активность трансаминаз и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) более выраженная на стадиях заболевания F3-F4 ( $p<0,05$ ), соответственно индекс гистологической активности (ИГА) возрастал пропорционально стадии фиброза печени

( $p<0,05$ ). Уровень вирусной нагрузки, а также значение гемоглобина достоверно не отличались в нашей когорте пациентов в зависимости от стадии фиброза (табл.2).

У всех больных были выявлены сопутствующие заболевания, преимущественно заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) 91,4%, заболевания мочеполовой системы 42,9%, сердечно-сосудистой системы 31,4%, а также в единичных случаях встречались заболевания органов дыхания (5,7%), сахарный диабет 2-го типа (5,7%), псориаз (2,9%).

По данным ПБП жировая дистрофия прогрессировала пропорционально стадии фиброза печени и максимально регистрировалась на стадии ЦП ( $p=0,001$ ). Уровень витамина Д у всех больных ХГС был ниже нормы, однако на стадиях фиброза F3-F4 регистрировалась недостаточность витамина Д, и уровень его был существенно ниже, чем при слабом фиброзе ( $p<0,05$ ). Лабораторное значение липидов низкой плотности (ЛПНП) достоверно возрастили при прогрессировании фиброза ( $p<0,05$ ), при этом показатели липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) снижались при прогрессировании заболевания. В исследуемой когорте больных ХГС уровень гликемии

Таблица 1. Исходные эпидемиологические данные больных ХГС 1 генотип (n=35)

Параметры	Пол, м/ж, (%)	Возраст (M±m)	ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Образование, высшее(%)	Брак (%)	Предшествующая ПВТ (%)
Фиброз (F1)	54,5/45,5	37,3±1,4	27,1±1,3	6 (54,5%)	8(72,7%)	2(18,2%)
p(F1 – F2)	0,701	0,012*	0,142	0,832	0,134	0,023*
Фиброз (F2)	58,3/41,1	42,4±1,9	29,6±1,1	7(58,3%)	7(58,3%)	5 (41,6%)
p(F2 – F3-F4)	0,033*	0,965	0,638	0,044*	0,06	0,01*
Фиброз (F3-F4)	75/25	43,3±1,8	28,8±1,2	3(25,0%)	9(75,0%)	10 (83,3%)
p(F1 – F3-F4)	0,047*	0,015*	0,477	0,051	0,732	0,004*

Примечание: n - число больных, использован хи-квадрат Пирсона и Z-критерий Уилкинсона; \* $p<0,05$  – достоверность различий признака

Таблица 2. Лабораторные показатели больных ХГС 1 генотип (n=35)

Параметры	Нв, (г/л), M±m	Тромбоцит, M±m (109)	Билирубин, мкмоль/л	АЛТ, Ед/л	ГГТП, Ед/л	ИГА (балл)	Виреmia, более 800000 МЕ/мл (%)
Фиброз (F1)	151,3±3,9	245,9±17,5	17,7±2,0	76,6±14,6	85,6±20,1	5,9±0,9	54,5%
p(F1 – F2)	0,790	0,328	0,155	0,155	0,477	0,040*	0,662
Фиброз (F2)	148,7±5,1	239,9±26,0	18,2±1,7	104,0±24,9	105,4±22,3	7,6±0,6	75,0%
p(F2 – F3-F4)	0,433	0,010*	0,147	0,433	0,099	0,010*	0,763
Фиброз (F3-F4)	138,6±6,8	132,1±9,6	22,6±2,4	131,0±18,1	175,7±31,7	11,2±0,7	41,7%
p(F1 – F3-F4)	0,062	0,006*	0,018*	0,021*	0,004*	0,008*	0,840

Примечание: n - число больных, использован хи-квадрат Пирсона и Z-критерий Уилкинсона; \* $p<0,05$  – достоверность различий признака

Таблица 3. Характеристика липидного обмена больных ХГС 1 генотип (n=35)

Параметр	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Стеатоз, % (абс.)	Витамин Д, нг/мл
F1, n=11	4,7±0,3	1,8±0,5	1,4±0,1	2,7±0,3	5,1±0,1	45,5% (5)	24,5±0,9
p(F1 - F2)	0,286	0,423	0,182	0,328	533	0,001*	0,082
F2, n=12	5,0±0,3	1,8±0,2	1,3±0,1	3,1±0,2	5,2±0,2	75% (9)	19,9±1,5
p(F2 - F3-F4)	0,028*	0,272	0,005*	0,04*	0,068	0,408*	0,814
F3-F4, n=12	4,3±0,4	2,4±0,4	0,9±0,05	3,7±0,2	5,8±0,3	83,3% (10)	19,4±1,2
p(F1 - F3-F4)	0,182	0,248	0,006*	0,01*	0,131	0,001*	0,033*

Примечание: n - число больных, использован хи-квадрат Пирсона и Z-критерий Уилкинсона; \*p<0,05 – достоверность различий признака

Таблица 4. Динамика биохимических и морфологических изменений на фоне 3D терапии у больных ХГС(n=35)

Параметры	АЛТ до ПВТ	АЛТ после ПВТ	P1	ГГТП до ПВТ	ГГТП после ПВТ	P2	ИГА до ПВТ	ИГА после ПВТ	P3
F1, n=11	76,6±14,6	18,6±2,0	0,003*	85,6±20,1	30,4±3,5	0,004*	5,9±0,9	2,9±0,5	0,012*
F2, n=12	104,0±24,9	23,4±2,7	0,003*	105,4±22,3	45,4±6,1	0,002*	7,6±0,6	2,5±0,3	0,002*
F3-F4, n=12	3,7±0,2	50,9±8,6	0,023*	175,7±31,7	95,3±26,8	0,012*	11,2±0,7	6,5±0,9	0,002*

Примечание: n - число больных, использован Z-критерий Уилкинсона; \*p1<0,05 – достоверность различий признака между АЛТ до ПВТ и после; \*p2 <0,05 – достоверность различий признака между ГГТП до ПВТ и после; \*p3<0,05 – достоверность различий признака между ИГА до ПВТ и после

натощак при прогрессировании фиброза статистически не отличался (табл.3).

Пациенты получали противовирусное лечение в течение 12 недель ежедневно по 2 таблетки омбитаавира 12,5 мг, паритапревира 75 мг и ританавира 50 мг 1 раз в сутки, утром, а так же 1 таблетка дасабувира 250 мг 2 раза в сутки утром и вечером. Дополнительно, в соответствии с инструкцией у больных с ЦП назначен рибавирин в суточной дозе 800 мг в сутки в два приёма. Через 4 недели в связи с достижением вирусологического ответа и безопасностью терапии рибавирин у пациентов с ЦП отменён.

Статистическую обработку результатов осуществляли средствами стандартного статистического пакета SPSS-20, IBM и Microsoft Excel. Проверку гипотез о различиях исследуемых параметров осуществляли по Z критерию Уилкинсона с одновременной проверкой равенства дисперсий. Критический уровень значимости во всем исследовании был принят равным 5% (согласно регламенту SPSS).

## Результаты и обсуждение

Все пациенты благополучно завершили курс ПВТ препаратами ППД, профиль безопасности был высоким, побочные эффекты были незначительные: тошнота встречалась у 3-х пациентов (8,6%), головная боль у 5-х больных (14,3%), общая слабость и утомляемость у 8 человек (22,8%).

Вирусологический ответ достигнут у всех пациентов, вне зависимости от стадии фиброза, что свидетельствует о высокой эффективности 3D-терапии. Следует отметить, что в нашем исследовании достаточно высокий удельный вес «трудных» пациентов на стадии фиброза F3-F4 (34,3%), а также почти половина (48,6%) ранее не ответивших на ПВТ.

После проведения ПВТ в режиме 3D у пациентов отмечена положительная биохимическая динамика, достоверно улучшились показатели трансаминаз и ГГТП, а также ИГА вне зависимости от стадии заболевания (p<0,05). Исходя из данных таблицы 4, следует отметить сохраняющуюся умеренную активность ферментов на стадии F3-F4, поэтому нормализации «морфологической картины» на данной стадии заболевания не ожидается.

По данным повторной ПБП у больных ХГС на стадии фиброза F1 отсутствие фиброза зарегистрировано только у 2 пациентов (18,2%), у остальных больных по-прежнему зарегистрирован слабый фиброз. На стадии умеренного фиброза положительная морфологическая динамика отмечена у 3 пациентов (25,0%), у остальных пациентов картина не изменилась. На стадии выраженного фиброза и цирроза печени положительная динамика присутствовала только у одного пациента (8,3%), на стадии F3 при повторной биопсии был зарегистрирован умеренный фиброз.

Биопсия печени, как «золотой стандарт» диагностики позволяет оценить не только фибротические измене-

Таблица 5. Динамика жировой дистрофии печени на фоне 3D терапии у больных ХГС в зависимости от стадии фиброза (n=35)

Параметры	S1, до ПВТ/после, %	P1	S2, до ПВТ/после, %	P2	S3, до ПВТ/после, %	P3	Vit. D, до ПВТ	Vit. D, после ПВТ	P4
F1, n=11	45,5/18,2	0,96	-/18,2	0,025*	-	-	24,5±0,9	26,8±1,3	0,046*
F2, n=12	50,0/33,3	0,317	25,0/33,3	0,317	-	-	19,9±1,5	21,9±1,4	0,176
F3-F4, n=12	25,0/33,3	0,317	50,0/41,7	0,739	8,3/16,7	0,059	19,4±1,2	19,5±1,2	0,233

Примечание: n - число больных, использован Z-критерий Уилкинсона и хи-квадрат Пирсона; \*p1<0,05 – достоверность различий признака S1 до и после ПВТ; \*p2<0,05 – достоверность различий признака S2 до и после ПВТ; \*p3<0,05 – достоверность различий признака S3 до и после ПВТ; \*p4<0,05 – достоверность различий признака Vit D до и после ПВТ.

ния ткани печени, но и степень жировой дегенерации до начала лечения и после. Липидный спектр на фоне ПВТ у больных ХГС в нашем исследовании достоверно не изменился, за исключением на стадии фиброза F1, где отмечена существенная динамика улучшения значений витамина D (p=0,046). По результатам, представленным в таблице 5, можно констатировать отсутствие положительной динамики в течение неалкогольной жировой болезни печени вне зависимости от стадии фиброза. Существует риск прогрессирования стеатоза печени, особенно у пациентов на стадии «продвинутого» фиброза.

## Заключение

Противовирусное лечение в режиме 3D у больных ХГС с 1 генотипом вне зависимости от стадии фиброза оказалось высоко эффективным, побочные нежелательные явления были минимальны и не привели к снижению дозы и прерыванию ПВТ. Однако, на фоне лечения отсутствовала выраженная морфологическая положительная динамика. У пациентов с отягощенным коморбидным фоном в виде неалкогольной жировой дистрофии печени существует риск прогрессирования патологии печени.

Данная когорта больных требует динамического наблюдения со стороны врачей смежных специальностей и более углубленного медицинского обследования, превышающего стандарты. ■

**Патлусов Евгений Павлович**, полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФГКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, **Сашко Мария Николаевна**, студентка лечебно – профилактического факультета 5 курса, **Зырянова Мария Александровна**, студентка лечебно – профилактического факультета 5 курса, **Краснова Елена Исаковна**, доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат медицинских наук. Автор, ответственный за переписку: Патлусов Е. П. Адрес: 620036, г. Екатеринбург, ул. Соболева, д. 10, Телефон: 8(343)231-93-91, 8(912)651-78-08, E-mail: patl73@mail.ru

## Литература:

1. 47-я научно - практическая конференция «Вирусные гепатиты в Российской Федерации: эпидемиология, диагностика и современные методы лечения» // <https://www.cmd-online.ru/> URL: <https://www.cmd-online.ru/vracham/nauchnye-dostizheniya/documents/xxxxvii-sem/1.pdf> (дата обращения: 12.12.19).
2. Backus, L.I. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C / L.I. Backus, R. Bartenschlager, M. 12 Frese, J. Halloran, L.A. Mole // Clin Gastroenterol Hepatol. 2011. – V. 9, № 6.– P. 509 - 516.
3. Blah S, Zeuzem S, Manns M, Altraifi I, Duberg A, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Mar;2(3):161-176. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
4. Brian P. Lam - The changing landscape of hepatitis C virus therapy: focus on interferon-free treatment [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X15587481>
5. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings /E.M. Brunt, D.E. Kleiner, L.A. Wilson, P. Belt, B.A. Neuschwander-Tetri, NASH Clinical Research Network (CRN) // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 53, № 3 – P. 810–820.
6. Brunt, E.M. Pathology of fatty liver disease / E.M. Brunt // Modern Pathology: An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. – 2007. – Vol. 20, Suppl 1 – P. 40 – 48.
7. Davis, G.L. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C / G.L. Davis, J.B. Wong, J.G.

- McHutchison, M.P. Manns, J. Harvey, J. Albrecht // *Hepatology*. – 2003. – №38. – P.645-652.
8. Evon DM - *Patient-reported symptoms during and after direct-actingantiviral therapies for chronic hepatitis C: The PROP UPstudy*[Электронный ресурс]. – Режим доступа:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31096006>
9. Ferenci, P. *Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis Cpatients treated with peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin* / P. Ferenci, M.W. Fried, M.L. Schiffman, C.I. Smith, G. Marinos, F.L. Jr. Gonçales FL, D. Häussinger, M. Diago, G. Carosi, D. Dhumeaux, A. Graxi, M. Chaneac, K.R. Reddy // *J Hepatol.* – 2005. – №43. – P.425-433. 13
10. Ghany M.G, Strader D.B, Thomas D.L, Seeff L.B. *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update* // *Hepatology*. – 2009. – Vol.49/ -P.1335-1374/
11. *Global hepatitis report, 2017*. [Geneva, Switzerland]: World HealthOrganization; 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
12. Jensen, D.M. *Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa-2a (40 kd)/ribavirin therapy* / D.M. Jensen, T.R. Morgan, P. Morgan, P. Marcellin, P.J. Pockros, K.R. Reddy, S.J. Hadziyannis, P. Ferenci, A.M. Ackrill, B. Willems // *Hepatology*. – 2006. – №43. – P.954-960.
13. Rosen H. *Clinical practice. Chronic hepatitis C infection* / H. Rosen // *N Engl J Med.* – 2011. – V. 364, №25. – P.2429-2438.
14. Thein H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. *Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression*. *Hepatology*. 2008 Aug;48(2):418-31. DOI:10.1002/hep.22375.
15. Гаврикова А.В. Современные тенденции наркомании в России. *Научный альманах*. 2016; 5-3(19):518-21.
16. Жданов К.В. Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований / К.В. Жданов, И.Г. Бакулин, Д.А. Гусев, В.Г. Морозов, К.В. Козлов // *Журнал инфектологии*. – 2017. – Т.9 №4: С.59-68. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-59-68. 12.
17. Пименов Н.Н, Комарова С.В, Кондрашова И.В, Цапкова Н.Н, Волчкова Е.В, Чуланов В.П. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости, распространенности и смертности до начала 14 программы элиминации инфекции. *Инфекционные болезни*. 2018; 16(3): 37–45. DOI: 10.20953/1729/9225-2018-3-37-45.

Михайлов Д.Ю.

УДК 616-071:369.06  
DOI 10.25694/URMJ.2020.06.23

# Актуальные вопросы улучшения кодирования диагноза: однофакторное прогнозирование показателя «Высокая степень соответствия»

ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», г. Москва.

Mikhaylov D.Y.

## Actual issues of improving the coding of diagnosis: one-factor forecasting of the indicator "High degree of compliance"

### Резюме

**Введение.** Современные информационные технологии помогают решить проблемы оптимизации клинического управления, медицинской диагностики, а также способствуют совершенствованию, в том числе, формализованного кодирования диагноза. Применение таких технологий обуславливает обоснование принципов формализации, стандартизации, прогнозирования и кодирования прикладной клинической информации. Кодирование диагноза, в том числе однофакторное прогнозирование показателя «Высокая степень соответствия», создание формализованных номенклатур медицинских терминов, выступают необходимым условием последующей компьютеризации этой информации и одной из основных задач развития лечебно-диагностического процесса. В настоящее время достигнуты значительные успехи в работе по улучшению точности кодирования диагноза, а также качества оформления клинических диагнозов, а также однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия», однако, сохраняются организационные проблемы, требующие консенсуса специалистов различного профиля. Целью настоящей работы является обзор и анализ актуальных вопросов улучшения кодирования диагноза: однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия».

**Результаты.** Обоснованно, что особенности кодирования диагноза можно рассмотреть через принципы формализации информации о клинических симптомах и синдромах. Проведен обзор современных технологий и систем кодирования диагноза, в том числе при однофакторном прогнозировании показателя «Высокая степень соответствия», применяемых в настоящее время, позволяющих улучшить кодирование диагноза. Приведены технологические решения для улучшения системы поддержки кодирования диагноза.

**Выводы.** Изученная оригинальная технология формализации клинического диагноза, равно как и любой другой информации, помогает решить большинство вопросов, которые связаны с проблемой кореферентности. Решение данной проблемы дает возможность улучшить интегрирование данных, полученных с помощью формализованного кодирования диагноза, в стандартизованное единое информационное пространство.

Рассмотренная автоматизированная система поддержки кодирования диагноза открывает ранее недостижимые широкие возможности для разработчиков решений, ликвидируя имеющиеся барьеры в организации реализации решений и позволяет практически полностью сфокусироваться на расширении функциональных возможностей и повышении качества принимаемых решений, позволяя тем самым улучшить кодирование диагноза.

**Ключевые слова:** диагностика, формализованное кодирование, однофакторное прогнозирование, показатель «Высокая степень соответствия», формализация, лечебно-диагностический процесс, информационные технологии, качество кодирования диагноза, медицинские информационные системы, технологии формализации клинической информации

**Для цитирования:** Михайлов Д.Ю., Актуальные вопросы улучшения кодирования диагноза: однофакторное прогнозирование показателя «Высокая степень соответствия», Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 159 - 164, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.23

## Summary

Modern information technologies help to solve the problems of optimizing clinical management, medical diagnostics, and also contribute to the improvement, including formalized coding of the diagnosis. The use of such technologies determines the principles of formalization, standardization, prognosing and coding of applied clinical information. The coding of the diagnosis, including the one-factor prognosing of the "High Degree of Compliance" indicator, the creation of formalized nomenclatures of medical terms, is a necessary condition for the subsequent computerization of this information and one of the main tasks in the development of the medical diagnostic process. Currently, significant success has been achieved in improving the accuracy of diagnosis coding, as well as the quality of clinical diagnoses, as well as the one-factor forecasting of the "High Degree of Compliance" indicator, however, organizational problems remain that require the consensus of specialists of various profiles. The aim of this work is to review and analyze current issues of improving the coding of the diagnosis: one-factor forecasting of the indicator "High degree of compliance."

Results. The studied original technology for formalizing the clinical diagnosis, as well as any other information, helps to solve most of the issues that are related to the problem of coreference. The solution to this problem makes it possible to improve the integration of data obtained using formalized diagnosis coding into a standardized common information space.

The considered automated system for supporting the diagnosis coding opens up previously unattainable opportunities for solution developers, eliminating existing barriers in organizing the implementation of solutions and allows almost completely focusing on expanding the functionality and improving the quality of made decisions, thereby improving the diagnosis coding.

Conclusions. The studied original technology for formalizing the clinical diagnosis, as well as any other information, helps to solve most of the issues that are related to the problem of coreference. The solution to this problem makes it possible to improve the integration of data obtained using formalized diagnosis coding into a standardized common information space.

The considered automated system for supporting the diagnosis coding opens up previously unattainable opportunities for solution developers, eliminating existing barriers in organizing the implementation of solutions and allows almost completely focusing on expanding the functionality and improving the quality of decisions made, thereby improving the diagnosis coding

**Key words:** diagnostics, formalized coding, one-factor forecasting, "High degree of compliance" indicator, formalization, diagnostic and treatment process, information technology, quality of diagnosis coding, medical information systems, clinical information formalization technologies

**For citation:** Mikhaylov D.Y. Actual issues of improving the coding of diagnosis: one-factor forecasting of the indicator "High degree of compliance", Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 159 - 164, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.23

## Введение

Современные информационные технологии помогают решить проблемы оптимизации клинического управления, медицинской диагностики, а также способствуют совершенствованию, в том числе, формализованного кодирования диагноза. Применение таких технологий в обуславливает обоснование принципов формализации, стандартизации, прогнозирования и кодирования прикладной клинической информации. Кодирование диагноза, в то числе однофакторное прогнозирование показателя «Высокая степень соответствия», создание формализованных номенклатур медицинских терминов, выступают необходимым условием последующей компьютеризации этой информации и одной из основных задач развития лечебно-диагностического процесса.

Улучшение кодирования диагнозов выступает одной из основных задач в медицинской деятельности. Это обусловлено тем, что результаты кодирования, особенно при кодировании диагнозов в свидетельстве о смерти играют большую роль в процессах организации здравоохранения. Кроме того, проблему мониторинга заболеваемости и смертности в стране не представляется возможным решить без правильного формализованного кодирования диагнозов, в том числе однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия». Между тем,

на сегодняшний день отсутствует комплексное научное исследование основных процессов, на основании которых доктор делает определенное заключение, не разработаны методические подходы, способствующие приведению к единобразию процесса кодирования и проверке корректности получаемого результата.

Более того, особо обратим внимание, что до настоящего времени, на практике не осуществлялась формализованная оценка влияния процесса кодирования на другие процессы в сфере здравоохранения, не применялись методы однофакторного прогнозирования, новые методы математической статистики, не разрабатывались ни алгоритмы, ни методические рекомендации, направленные на приведение к единобразию, формализацию и автоматизацию процесса кодирования диагноза: однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия» по МКБ-10.

Несмотря на определенные успехи в повышении качества оформления диагнозов и кодирования диагноза, а также однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия», сохраняются организационные проблемы, требующие консенсуса специалистов различного профиля.

Целью настоящей работы является обзор и анализ актуальных вопросов улучшения кодирования диагноза:

однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия».

## Результаты и обсуждение

Анализ организации лечебно-диагностического процесса помогает определить информационные объекты, его обеспечивающие, основные из которых представлены на рисунке 1.

Отметим, что некоторые информационные объекты на сегодняшний день неплохо формализованы. Например, медико-экономические стандарты, номенклатура работ и услуг в здравоохранении, реестры лекарственных средств, международная классификация болезней [1].

Между тем, существует проблема формализации таких объектов, как клинические симптомы и синдромы ввиду специфики информации. Непосредственный алгоритм систематизации объектов обусловлен назначением классификатора, особенностями информации и характера решаемых прикладных задач предметной области [2].

Отметим, что клинические симптомы и синдромы выступают значимыми информационными объектами, обеспечивающими медицинскую диагностику, назначения через взаимосвязь с классификацией болезней, моделью больного, медико-экономическими стандартами. Формализация клинических синдромов и симптомов как

объектов кодирования диагноза должна обеспечивать совместимость их друг с другом. При этом принципы формализации информации о клинических симптомах и синдромах способствуют улучшению кодирования диагноза.

На сегодняшний день во многих лечебных учреждениях существует организационная проблема информатизации медицинских записей, диагностики, клинического управления. Формализация информации о клинических симптомах заболеваний обеспечивает удобную и быструю информатизацию медицинских записей, диагностики, клинического управления и дидактического обеспечения повышения профессионального уровня [3]. Основу деления признака составляет терминологический принцип. При этом классификации подлежат термины, описывающие клинические симптомы. Данные системы служат для формирования единства названий и медицинских записей [4].

В целях оптимизации лечебно-диагностического процесса необходима система формализации информации о симптомах, основу классификации которой составляет клинически тождественный, определенный смысл. Ему соответствует единственный уникальный код. Принципиальная модель формализации информации о клинических симптомах представлена на рисунке 2.

Следует учитывать, что при формализации и коди-

- номенклатуры и классификации болезней, синдромы, клинические симптомы. С их использованием формируются первичные электронные записи и учетно-отчетная документация, а также реализуются процедуры принятия диагностических решений.
- руководящая клиническая информация - медико-экономические стандарты, номенклатура медицинских работ и услуг, формуляры и реестры лекарственных средств, а также справочная и научно-практическая информация.
- сведения о пациентах, на основе которых формируется клинический архив.

Рисунок 1. Основные информационные объекты, обеспечивающие организацию лечебно-диагностического процесса



Рисунок 2 - Принципиальная модель формализации информации о клинических симптомах

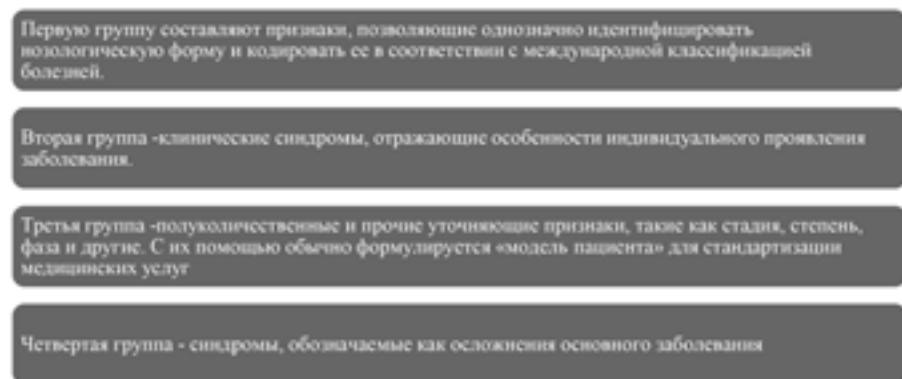


Рисунок 3. Группы клинических синдромов

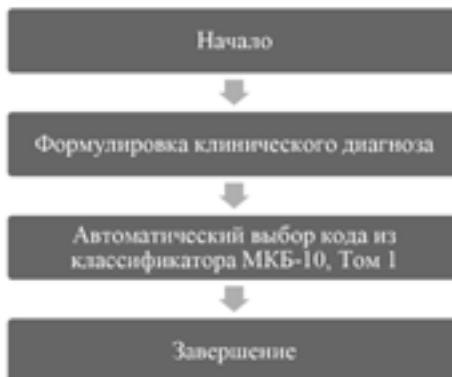


Рисунок 4. Схематичный алгоритм формирования диагноза в сложившейся практике

ровании информации о клинических симптомах следует осуществлять их подробный семантический анализ. А именно: оценку клинико-диагностической определенности и степени требуемой детализации признака, особенности симптома для различных синдромов и т.д.[5]. Такой анализ помогает установить конкретный клинический смысл каждого симптома и присвоить ему уникальный код. Указанное позволяет координировать в единое информационное пространство объекты обеспечения лечебно-диагностического процесса.

Основу систематизации клинических синдромов составляет иерархический принцип. Все синдромы подразделяются на четыре группы, представленные на рисунке 3 [6, 7].

Систематизация информации о синдромах в рамках каждой группы проводится по этиологическому, патогенетическому и анатомо-функциональному принципу.

При формализации синдромов, как информационных объектов кодирования диагноза, стираются различия и объединяются в единое целое особенности каждого конкретного случая, нозологический диагноз и статистическая классификация болезней. Кроме того, формализованная таким образом информация обеспечивает согласованность с другими объектами лечебно-диагностического процесса. Указанное способствует улучшению кодирования диагноза.

Далее проанализируем существующую практику кодирования диагноза и схемы его улучшения.

Под кодом клинического формулирования диагно-

зов подразумевается любой диагноз (предварительный, окончательный), для любого заболевания (основное, сопутствующее, осложнение, конкурирующее заболевание).

Выполнение точного кодирования клинического диагноза с использованием всех разделов международной классификации болезней десятого пересмотра является важной задачей. Между тем, одной из проблем на сегодняшний день является сложившаяся традиция выбора кода по МКБ-10, которая подразумевает жесткое разделение таких понятий, как формулировка диагноза для статистического учета, и клиническая формулировка диагноза. Необходимо подчеркнуть, что в основном содержание диагноза, сформулированного исходя из клинических традиций, значительно отличается от статистических формулировок, указанных в учетных формах.

Подталкивают клиницистов к этому прежде всего отсутствие практических механизмов работы с третьим томом МКБ-10, который может быть использован для кодирования клинического диагноза. Указанная практика проиллюстрирована на рисунке 4.

Е.А. Берсеневой, А.П. Суходоловым и др. предлагается интересный подход, способствующий улучшению кодирования диагноза, который состоит в использовании автоматизации процессов формализации кодирования диагноза с предоставлением выбора кода по МКБ-10, использованием формулировок, содержащихся в томе № 3 МКБ-10. При этом, роль информационной системы состоит как в реализации интерфейсного решения, пригодного для



Рисунок 5. Принципиальное изменение схемы кодирования диагноза (обобщенный сценарий)



Рисунок 6. Технологические решения при создании системы улучшения кодирования диагноза

вседневного использования, так и в реализации требуемого алгоритмического аппарата. Общий принцип, лежащий в основе данной системы, показан на рисунке 5 [8].

Авторами предлагается метод кодирования диагноза, реализованный в системе, предполагающий следующий порядок взаимодействия с пользователем:

1. Определяется ведущий термин, который вводится в соответствующее поле интерфейса информационной системы.

2. Система осуществляет подбор всех записей по тому № 3 МКБ-10, содержащих данный ведущий термин. При этом не рассматриваются элементы формулировок диагноза, содержащие данный термин в качестве уточняющего.

3. Все найденные элементы предлагаются пользователю для выбора.

4. После выбора ведущего термина фиксируется соответствующий ему код МКБ-10, и далее предлагается уточнить клиническую формулировку диагноза. Последовательное уточнение происходит до тех пор, пока имеются уточняющие записи в томе № 3 МКБ-10.

Указанный метод возможно использовать и при улучшении однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия».

Необходимо обратить внимание на то, что в случаях, когда промежуточное уточнение формулирования дает возможным выбор соответствующего кода диагноза

МКБ-10, отличающегося от ранее выбранного, этот выбор фиксируется, в дальнейшем предъявляется пользователю, что даёт возможность выполнить последующий анализ автоматизированного процесса принятия решения о выборе formalизованного кода, и, при необходимости, внесение необходимых корректировок начиная с любого шага уточнения без необходимости начинать formalизованное кодирование диагноза с начала.

При создании автоматизированной системы улучшения кодирования диагноза Е.А. Берсеневой предлагаются использовать следующие технологические решения, представленные на рисунке 6 [8]:

При создании системы улучшения кодирования диагноза взаимодействие между различными составными частями системы и сервером реализуется по так называемой сервис ориентированной модели, путем вызова соответствующих поименованных сервисов.

С целью создания информационной системы кодирования диагнозов и оформления свидетельств о смерти на основе международных классификаторов (автоматизированной системы поддержки formalизованного кодирования по МКБ-10), которая будет способствовать улучшению кодирования диагноза, представляется обоснованным выбор следующих технических характеристик [8]:

- Создание на основе свободно распространяемого ПО (Linux, FireBird, Glasfish) — в свете тенденции по за-

мене проприетарного программного обеспечения;

– Трехзвенная архитектура — в соответствии с требованиями концепции информатизации здравоохранения;

– Территориально распределенная база данных — для возможности развертывания в нескольких регионах одновременно;

– Работа обособленных подразделений в отдельных базах данных с единой точкой входа — что позволяет контролировать процесс на уровне органов управления здравоохранения;

– Web-интерфейс — избавляет от необходимости устанавливать программное обеспечение на рабочие места пользователей;

– Наличие средств агрегации любых имеющихся в системе данных — используется для построения отчетов произвольного формата;

– Поддержка средств визуализации агрегатов;

– Собственная система обмена сообщениями — используется для передачи уведомлений организационного характера;

– Механизмы лексического анализа — используются для обеспечения эффективной работы с классификаторами.

Для создания автоматизированной информационной системы улучшения кодирования диагноза, в том числе однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия», считаем обоснованной применение облачной модели, предлагаемой Е.А. Берсеневой [8]. Преимущества описанной облачной модели, в том для различных сегментов как государственной так и муниципальной информатизации, делают её приоритетным способом распространения типовых программных решений в области не только электронного правительства, но и информационного общества в целом. Кроме того, предложенная облачная модель открывает ранее недостижимые широкие возможности для разработчиков решений, ликвидируя имеющиеся барьеры в организации реализации решений и позволяет практически полностью сфокусироваться на расширении функциональных возможностей и повышении качества принимаемых решений, позволяя тем самым улучшить кодирование диагноза.

## Заключение

Создание единого и согласованного информационного пространства обеспечения лечебно-диагностического процесса значительно расширяет возможности его совершенствования и оптимизации на основе компьютерных технологий.

Благодаря проведенному анализу сформулированы характерные общие технологические принципы при формализации клинической информации, содержащие такие процессы, как установление решаемых задач, дальнейшее выделение формализованных признаков, обоснование системы атрибутов для классификации и последующего формализованного кодирования объектов, способствующих улучшению кодирования клинического диагноза.

Проанализирована модель формализации клинических симптомов, синдромов, основу классификации которых составляет принцип клинической определенности, при котором кодируется информация о сущности диагноза.

Эта модель позволяет обеспечить кроме автоматизации формирования электронных медицинских записей, минимизацию ошибок формулирования клинического диагноза, разработку и создание программных средств поддержки принятия диагностических решений, автоматизацию процессов клинического управления, решение задач однофакторного прогнозирования показателя «Высокая степень соответствия».

Исследованная технология улучшения кодирования диагноза клинической информации помогает решить вопросы, связанные с проблемой кореферентности, что открывает возможность интегрирования данных кодирования диагноза в единое информационное пространство.

Кроме того, рассмотренная автоматизированная система улучшения кодирования диагноза открывает ранее невиданные возможности для разработчиков решений, снимая барьеры в организации сбыта решений и позволяя сосредоточиться на функциональных возможностях и качестве решений. ■

**Михайлов Дмитрий Юрьевич**, кандидат медицинских наук, докторант ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», 105064, Москва, ул. Воронцово поле 12, стр.1, E-mail: mdudoc@mail.ru

## Литература:

1. Bhattacharyya S.B. *Introduction to SNOMED CT*. Singapore: Springer, 2016. - 221p.;
2. Dorrepaal M. *Usability Evaluation of an Interface Terminology on Snomed Ct*. Lap Lambert Academic Publishing GmbH KG, 2011. - 96p.;
3. Кузьминов О.М. Оптимизация этапов медицинской диагностики на основе реляционной базы данных клинических симптомов // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. - Воронеж, 2011. - Т.10. - №2. - С.430-434;
4. Маржатка З., Фёдоров Е.Д. Терминология, определения терминов и диагностические критерии в эндоскопии пищеварительного тракта. - Normed Verlag. 1996.- 141c.;
5. Структурированный справочник для формирования формализованных историй болезни / С.А.Гаспарян, Е.Г.Довгань, Е.С.Пашкина, С.И. Чеснокова. - М.: ООО «Форсикон», 2005.- 180c.;
6. Bhattacharyya S.B. *Introduction to SNOMED CT*. Singapore: Springer, 2016. -221p. ;
7. Russell J., Cohn R. *Snomed Ct. Book on Demand*, 2012. - 160p.;
8. Берсенева Е. А., Суходолов А.П. и др. Цифровая медицина: информационно-технологические основы применения лексического анализа при формализации кодирования диагнозов // Научный журнал Байкальского государственного университета. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 8- 19.

## Клинико-статистический анализ ожоговой травмы глаз взрослого населения Тюменской области по данным круглосуточного стационара за период 2016-2019 гг

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень

Ponomareva M.N., Savina E.E., Petrov I. M., Lebedev I. A., Ponomareva E. Y., Morozova M. A., Arefeva I. A., Peresypkina E. R., Sakharova S. V., Novikova N. V., Bakaldin N. N., Turlybekova D. A., Kalinina V. L., Bredneva A. I., Kokin A. S., Outlev K. M., Alekberov R.I.

### **Clinical and statistical analysis of eye burn injury in the adult population of the tyumen region based on data from a 24 – hour hospital for the period from 2016-2019 was determined**

#### **Резюме**

В ходе работы были изучены возрастная, гендерная, этиологическая структура ожогов глаз и определена эффективность стационарного лечения 34 пациентов с ожоговой травмой глаза, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ТО «ОКБ №2» г. Тюмень за период с 2016-2019гг

**Ключевые слова:** ожоговая травма глаза, трудоспособный возраст, инвалидность, стационарное лечение

**Для цитирования:** Пономарева М.Н., Савина Е.Е., Петров И.М., Лебедев И.А., Пономарева Е.Ю., Морозова М.А., Арефьева И.А., Пересыпкина Э.Р., Сахарова С.В., Новикова Н.В., Бакалдин Н.Н., Турлыбекова Д.А., Калинина В.Л., Бреднева А.И., Кокин А.С., Аутлев К.М., Алексберов Р.И., Клинико-статистический анализ ожоговой травмы глаз взрослого населения тюменской области по данным круглосуточного стационара за период 2016-2019 гг., Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 165 - 168, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.34

#### **Summary**

In the course of the work, the age, gender, and etiological structure of eye burns were studied and the effectiveness of inpatient treatment of 34 patients with eye burn injury who were treated at the Regional Clinical Hospital No. 2 in Tyumen for the period from 2016-2019 was determined

**Key words:** burn injury to the eye, working age, disability, hospital treatment

**For citation:** Ponomareva M.N., Savina E.E., Petrov I. M., Lebedev I. A., Ponomareva E. Y., Morozova M. A., Arefeva I. A., Peresypkina E. R., Sakharova S. V., Novikova N. V., Bakaldin N. N., Turlybekova D. A., Kalinina V. L., Bredneva A. I., Kokin A. S., Outlev K. M., Alekberov R.I., Clinical and statistical analysis of eye burn injury in the adult population of the tyumen region based on data from a 24 – hour hospital for the period from 2016-2019 was determined, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 165 - 168, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.34

#### **Введение**

Травмы органа зрения и их последствия являются одной из основных причин слепоты [4,9,13], потери глазного яблока как органа [2,3,11,13] и приводят к инвали-

дизации лиц трудоспособного возраста [6,7,11]. В 40% случаев ожоговые повреждения приводят к инвалидности 1-й и 2-й групп по зрению [4]. Ожоговая травма глаз представляет собой одну из серьезных медицинских проблем

[5], тяжесть, которой нередко усугубляется двусторонним характером поражения и требует сложной и длительной реабилитации [1,12]. Частота ожогов глаз составляет от 6,1% до 38,4% от всех травм глаз и зависит от степени развития государства и производства [12]. Этиология ожоговой травмы глаза может быть обусловлена воздействием различных факторов, выделяют химические, термические, термохимические и лучевые ожоги [7,8]. Патогенетические механизмы ожогов: гибнут клетки поврежденной ткани, нарушается кровообращение, меняется местный обмен веществ, развивается интоксикация продуктами распада тканей [1,6,8]. Наличие заболеваний внутренних органов у пациентов приводит к изменениям в структурах глазного яблока [10], что утяжеляет регенеративные способности организма в целом и глаза.

Цель работы. Провести клинико-статистический анализ ожоговой травмы глаз (ОТГ) взрослого населения Тюменской области по данным круглосуточного стационара за период 2016-2019 г.г.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 34 историй болезни пациентов с ОТГ, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ ТО «ОКБ №2» г. Тюмень, что составило 0,43% от количества всех пролеченных больных (7791 чел) и 1,2% от количества пациентов, пролеченных в экстренном порядке (2931 чел.) за период с 2016-2019 г.г. В результате работы были изучены возрастная, гендерная,

этиологическая структура ожогов глаз и определена эффективность стационарного лечения. Статистическая обработка материала проведена в программе «Statistica 6».

### Результаты и обсуждение

Наше исследование показало, что уровень травматизма имеет волнообразное течение, за анализируемый период наибольшее количество пациентов с ОТГ пришлось на 2017 год - 11(32,4%), наименьшее на 2018-6(17,6%) (рис.1).

Средний возраст пациентов с ОТГ составил 43,8+25,1 лет, у женщин 47,5+25,2 лет, у мужчин 40,0+22,2 лет. По гендерной принадлежности преобладали мужчины - 25 (73,5%), женщины составили меньшую долю - 9(26,5%). В возрастной структуре ожоговой травмы превалировали мужчины трудоспособного возраста (от 16 до 65 лет) над мужчинами пенсионного возраста (от 65 лет и выше) (рис. 2), данная тенденция прослеживается и у женщин (рис.2).

Пациенты, обратившиеся в первые сутки составили 24(70,6%), получавшие до поступления амбулаторное лечение - 10 (29,4%). На первом месте в структуре ОТГ были бытовые ожоги - 32 (94,0%), производственные ожоги представлены двумя случаями (6,0%). Основную массу ОТГ занимали ожоги II степени - 29 (85,3%), число ожогов III степени равнялось 5 (14,7%). Чаще был поражен только один глаз - в 20 (58,8%) случаях, реже оба - в 14 (41,2%). Поражение роговицы составило - 32(94,1%),

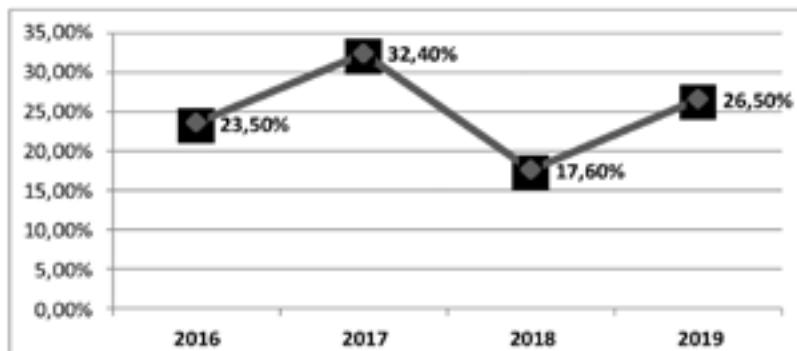


Рисунок 1 Структура ОТГ взрослого населения Тюменской области по данным круглосуточного стационара за период 2016-2019 гг.

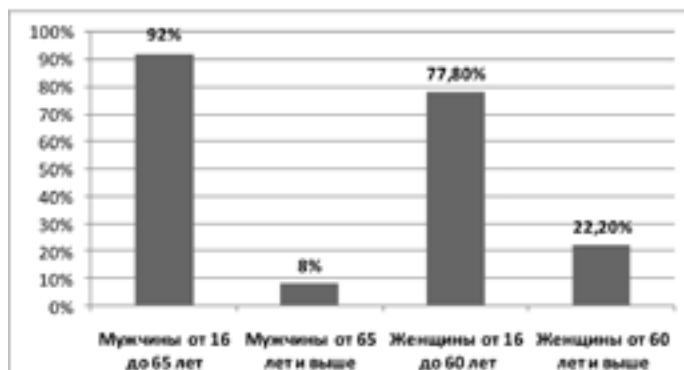


Рисунок 2 Возрастная структура ОТГ взрослого населения Тюменской области

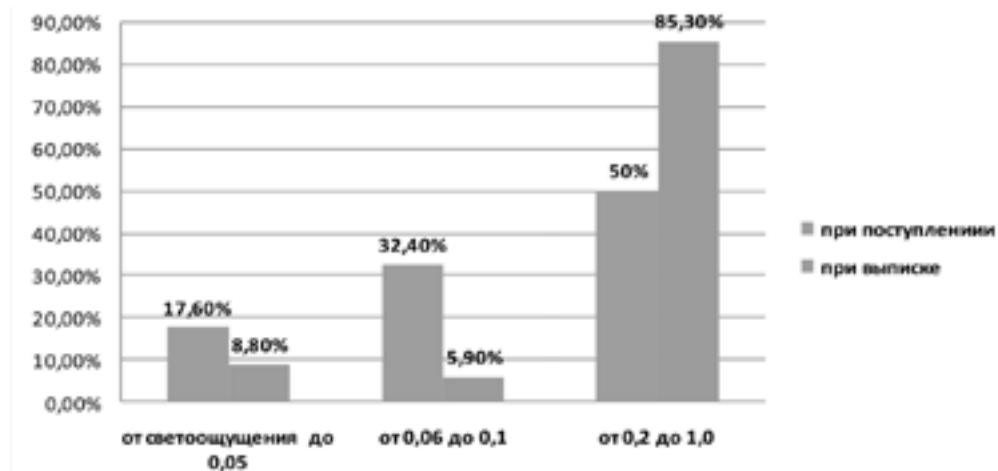


Рисунок 4 Соотношение остроты зрения в сравниваемых группах при поступлении и выписке

конъюнктивы 30 (88,2%). В этиологической структуре ОТГ лидировали химические ожоги – 31 (91,2%), затем идут термические – 2(5,8%) и смешанные термохимические ожоги – 1(3,0%). Этиологическая структура ОТГ представлена следующим образом: первое место занимает поражение уксусной кислотой, второе место разделили поровну - хлорная известь и щелочные растворы, третье место отводится спиртовым растворам. На долю других поражающих факторов, таких как: цемент, клей, растворители и взрывчатые вещества, тормозная жидкость и пламя приходится 33% ОТГ (рис.3) (Примечание редактора: этот рисунок находится на цветной вкладке)

Сопутствующая патология пациентов с ОТГ выявлена у 12 (35,3%) пациентов и представлена: артериальной гипертензией (АГ) – 9(26,5%), ишемической болезнью сердца (ИБС) - 4 (11,4%), сахарным диабетом 2 типа - 3(8,8%), заболевания ЖКТ, мочеполовой и ле-гочной систем встречались с одинаковой частотой - 2 (5,8%). Выявлена тенденция к снижению визуального прогноза (отсутствие полнового восстановления зрения до 1,0) при выписке из стационара у пациентов с наличием соматического заболевания (ИБС, АГ) в исследуемой группе, однако достоверной зависимости от этого показателя не выявлено. Сопутствующая офтальмологическая патология диагностирована у 10 (29,4%) пациентов, при этом комбинированный характер поражения ОТГ (дополнительно контузия) диагностирован у 2 (5,9%) пациентов. Кроме того, патология хрусталика диагностирована 3(8,8%) пациентов, аномалии рефракции (миопия) - 2(5,9%) пациентов, по 1(2,9%) – птеригиум, травматический иридоциклит и послеожоговая макулопатия. Выявлена достоверная зависимость ( $p<0,05$ ) к снижению визуального прогноза от наличия патологии хрусталика и комбинированного характера поражения ОТГ. Пациенты с ОТГ по остроте зрения разделили на 3 группы: 1 группа с остротой зрения от светоощущения до 0,05; 2 группа – от 0,06 до 0,1 и 3 группа с остротой зрения от 0,2 до 1,0 (с коррекцией). При поступлении преобладали пациенты 3 группы на 17,6% по отношению ко 2 группе и 32,4% по отношению к 1 группе (рис.4). При выписке наблюдали

уменьшение в 2 раза доли пациентов из 1 группы, в 5,5 раз во 2 группе (рис.4). При этом количество пациентов с высокой остротой зрения повысилось до 29(85,3%), причем у 10(34,5%) пациентов в этой группе удалось полностью восстановить зрительные функции (до 1,0 с коррекцией) (рис.4).

Все пациенты с ОТГ получали лечение, основанное на методических рекомендациях ведущих глазных научно-исследовательских институтов и Федеральных клинических рекомендациях. Средний койко-день пациентов с ОТГ в специализированном офтальмологическом отделении составил 10,8+ 6,3 дней.

## Заключение

Анализ структуры ОТГ взрослого населения Тюменской области по данным круглосуточного стационара за период 2016-2019 гг. выявил преимущественное преобладание травматизма среди мужчин трудоспособного возраста в быту, чаще кислотами, при средней степени тяжести повреждения и хорошим прогностическим результатом для восстановления зрительных функций. ■

**Пономарева Мария Николаевна** - д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии Института непрерывного профессионального развития, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Савина Екатерина Евгеньевна** - ординатор второго года обучения специальности офтальмология, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Петров Иван Михайлович** - д.м.н., заведующий кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России; **Лебедев Илья Аркадьевич** - д.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Пономарёва Екатерина Юрьевна** - врач-офтальмолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Морозова Мария Александровна** - врач-офтальмолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Арефьева**

**Ирина Анатольевна** - врач-офтальмолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Пересыпкина Эльза Равильевна** - врач-офтальмолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Сахарова Светлана Викторовна** – заведующий офтальмологическим отделением ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Новикова Наталья Валерьевна** - врач-офтальмолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Бакалдин Николай Николаевич** - врач-офтальмолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Туртыбекова Динара Акбековна** - врач-офтальмолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Калинина Вера Леонидовна** - к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института непрерывного профессионального

развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Бреднева Анна Игоревна** - к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Аутлев Казбек Меджидович** - д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Кокин Артем Сергеевич** - студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Алекберов Ровшан Ибши оглы** – студент 6 курса, лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку: Пономарева М. Н., 625023, Россия, г. Тюмень ул. Одесская д.54

## Литература:

1. *Outlaw K. M. Analysis of the validity of uptake of patients to the office of emergency eye care INSTITUTION THAT OKB №2 tumeni for June 2018 / Outlaw K. M., E. V. Fomina, E. Yu. Ponomarev, N. N. Bakaldin, I. V. Iurkovets, V. N. Yelshin., etc. Actual problems of diagnosis and treatment of common diseases of internal organs: Mat-ly Therapeutic X anniversary forum (Tyumen, October 30-November 2, 2018). Tyumen: RIC "Iveks", 2018. 112 p. - From 14*
2. *Gundorova R. A. Damage to the visual organ. Issues requiring further development // Bulletin of ophthalmology.2006. No. 1. S. 24-26*
3. *Yermolaev V. G. Epidemiology of eye injuries. Astrakhan, 2003:310*
4. *Libman E. S., Shahova E. V. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision // Bulletin of ophthalmology.2006;3:35-37.*
5. *Eye burns: a guide for doctors/ V. V. Neroev, R. A. Gundorova, P. V. Makarov, E. V. Chentsova, O. S. Slepova, V. V. Kashnikov. - Moscow: GEOTAR-Media, 2013. -224 p.*
6. *Ponomareva M. N., Filippova Yu. E. the Nature and course of the disease depending on the age of the disease and the causative agent of the infectious complication of the injury of the visual organ. Medical science and education of the Urals. 2019. Vol. 20. No. 1 (97). Pp. 160 -163*
7. *Sakharova S. V., Ponomareva M. N., Klimina L. V., Bestfater A.D. Analysis of ocular injuries of the adult population of the Tyumen region (among hospital injuries) for ten years. // Topical issues of diagnosis and treatment of the most common diseases of internal organs: materials of the X anniversary Therapeutic forum. (Tyumen, October 30-November 2, 2018). Tyumen: RIC "Iveks", 2018. 112 p. - 85*
8. *Sluzhaeva G. F., Ponomareva M. N. Tactics of polytrauma treatment in peacetime. // Topical issues of diagnostics and treatment of the most common diseases of internal organs: materials of the VIII Therapeutic forum (October 28-30, 2015). Tyumen, S-88.*
9. *Susaykova M. S. Features of the clinic, diagnosis and treatment of patients with eye trauma at the stage of emergency specialized care: abstract of the dissertation of the candidate of medical Sciences: 14.00.08/ Moscow research Institute of eye diseases named after Helmholz-M., 2005-24 p.*
10. *Trukhan D. I., Lebedev O. I. Changes in the organ of vision in diseases of internal organs // Reference book of a polyclinic doctor. 2012. no. 9. Pp. 50-57.*
11. *Federal clinical guidelines. Trauma to the eye. [Electronic resource]. Moscow, 2017. <https://eyepress.ru>*
12. *Federal clinical guidelines. Burns to the eyes. [Electronic resource]. - Moscow, 2016. <https://eyepress.ru>*
13. *Kuhn F., Pieramici D.J. Ocular Trauma. Principles and Practice. Thieme, New York, Stuttgart, 2002 (468pp).*

Пономарева М.Н., Воробьев Д.П., Лебедев И.А., Новикова В.К., Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Аутлев К.М., Прохоров А.Ю., Кузнецова А. И., Разгайлова Е. В., Алексберов Р.И.

DOI 10.25694/URMJ.2020.06.42

## Эффективность компьютерной томографии в визуализации органа зрения у нейрохирургических пациентов

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, г. Тюмень

Ponomareva M. N., Vorobyov D. P., Lebedev I. A., Novikova V. K., Klyashev S. M., Klyasheva Yu. M., Outlev K. M., Prokhorov A. Yu., Kuznetsova A. I., Razgaylova E. V., Alekberov R.I.

### The effectiveness of computed tomography in visual organ visualization in neurosurgical patients

#### Резюме

Методом случайной выборки проведен клинико-статистический анализ 100 клинических историй болезни нейрохирургического отделения, выявлена преобладание пациентов мужского пола, в возрастном диапазоне – от 41 до 50 лет. В офтальмологической патологии чаще встречается сочетания ЧМТ и повреждения мягких тканей придаточного аппарата. На примере клинического случая пациента П., 67 лет показана эффективность современного метода визуализации КТ, который входит в стандарт оказания помощи пациентам с черепно-мозговой травмой, при патологии глаз

**Ключевые слова:** нозология нейрохирургического отделения, визуализация, компьютерная томография

**Для цитирования:** Пономарева М.Н., Воробьев Д.П., Лебедев И.А., Новикова В.К., Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Аутлев К.М., Прохоров А.Ю., Кузнецова А. И., Разгайлова Е. В., Алексберов Р.И., Эффективность компьютерной томографии в визуализации органа зрения у нейрохирургических пациентов, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 169 - 173, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.42

#### Summary

A randomized statistical method was used to perform a clinical and statistical analysis of 100 clinical histories of the department of neurosurgery, which revealed the predominance of male patients in the age range of 41 to 50 years. In ophthalmic pathology, a combination of brain injury and damage to the soft tissues of the adnexal apparatus is what was most found. The clinical case of the P. patient, 67 years old, shows the effectiveness of the modern method of CT imaging, which is included in the standard of care for patients with brain injury in case of ocular pathology

**Key words:** nosology of the neurosurgical department, imaging, computed tomography

**For citation:** Ponomareva M. N., Vorobyov D. P., Lebedev I. A., Novikova V. K., Klyashev S. M., Klyasheva Yu. M., Outlev K. M., Prokhorov A. Yu., Kuznetsova A. I., Razgaylova E. V., Alekberov R.I., The effectiveness of computed tomography in visual organ visualization in neurosurgical patients, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 169 - 173, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.42

#### Введение

В конце 20-го столетия появились множества специальных диагностических методов с очень высокой степенью детализации исследуемых структур [2,3,9]. Полученные результаты медицинской визуализации необходимы для диагностики заболеваний, лечения и мониторинга пациентов [3,10,11]. К современным методам

лучевой диагностики относятся обзорная рентгенография, рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография, ультразвуковое (УЗ) А - и В-сканирование, пространственное УЗ сканирование с цветовым допплеровским картированием [2,5,6,9]. Данные методы в офтальмологии предназначены для визуализации орбиты, преимущественно структур за-

днега отрезка глазного яблока и имеют большое значение, при тяжелом состоянии пациента, невозможности проведения других оптических методов визуализации глазного яблока [10,11]. КТ является обязательным методом обследования пострадавших с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) [7,8,9,12]. Рациональность, своеевременность и эффективность оказания помощи больным с сочетанной травмой являются решающим фактором, позволяющим избежать преждевременной смерти и развития инвалидности [1]. Кроме того, наличие сопутствующей патологии (соматической и офтальмологической) утяжеляет течение нейрохирургического заболевания [10,11]. В РФ имеется 334 нейрохирургических отделения (НХО) и 85% из них в региональных учреждениях [8]. Знание структуры нозологий НХО позволяет облегчить диагностику и улучшить результаты лечения пациентов. Мультидисциплинарный подход в обследовании и лечении пациента специалистами разных профилей практически всегда возникает при политравмах, новообразованиях черепа и головного мозга [2,4,7,11]. Только одновременное участие в обследовании пациентов данных категорий специалистами разноплановых профилей позволяет значительно улучшить качество оказаний медицинской помощи. Методы диагностической визуализации крайне важны при травме головы с поражением глазного яблока и периокулярных тканей [2,3,8,9,10,11].

Целью нашего исследования явился клинико-статистический анализ нозологий НХО и разбор клинического случая эффективности современного метода визуализации КТ в мониторинге пациента с сочетанной нейрохирургической и офтальмологической травмой на фоне соматической полиморбидности.

### Материалы и методы

Методом случайной выборки проведен клинико-статистический анализ 100 клинических историй болезни НХО ГБУЗ ТО «ОКБ №2» за 2019 г. Классификация нозологий пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) осуществлялась по МКБ 10. Представлен клинический анализ особенностей характера травмы, мониторинга результатов диагностики и тактики видов лечения у пациента П., 67 лет, с самострелом, доставленного 07.11.2019 в хирургическое отделение №3 ГБУЗ ТО «ОКБ №2» бригадой скорой медицинской помощи в тяжелом состоянии. Статистическая обработка результатов исследования проводилась при помощи программы STATISTIKA 6. Использовались коэффициенты Стьюдента при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

При анализе половых особенностей госпитализированных НХО выявлено достоверное ( $p < 0,005$ ) преобладание пациентов мужского пола (79%), по сравнению с женским полом (21%). Средний возраст пациентов  $47,04 \pm 22,96$  лет, 78% из них трудоспособного возраста. Основные нозологии включают: гематомы головного мозга (ГМ) 25%; кровоизлияния ГМ 29%; открытая черепно-мозговая травма (ЧМТ) – 25%; закрытая ЧМТ –

53%. Объемные образования ГМ – 8%. Анализ выявил наличие сочетанной офтальмологической патологии у 77% пациентов НХО. В ходе исследования были отмечены такие офтальмологические патологии как: переломы орбит 14%; повреждения придаточного аппарата глаза (ППАГ) 27%; повреждения глазного яблока 12%. В 6% наблюдаются сочетанные переломы стенок орбит, изолированные – в 8% (верхней и нижней стенки - в 6%, латеральной и медиальной стенки - в 2%). Переломы орбит сочетаются с ЧМТ в 100% случаев: открытая ЧМТ выявлена в 43%, закрытая ЧМТ – 57%. Травмы глазного яблока диагностированы у 12 % пациентов, из них контузии – 9%, проникающие ранения – 1%, разрушение глазного яблока – 2%. Редко встречающиеся офтальмологические патологии (25%): реактивные отеки век, помутнение роговицы, патология бинокулярного зрения и заднего полюса глазного яблока (макулодистрофии, застойные диски зрительного нерва, анопсии). Представленный клинико-статистический анализ травм пациентов НХО подтверждает необходимость применения мультидисциплинарного подхода в тактике выбора методов диагностики, при поступлении пациентов нуждающихся в оказании интенсивной терапии, и для динамического мониторирования состояния органов и систем. Пациент П., 67 лет, поступил с диагнозом: Огнестрельное ранение. Открытая ЧМТ. Ушиб головного мозга тяжелой степени. Внутримозговая гематома в правой теменно-височной доли головного мозга. Перелом правой теменной кости. Множественные инородные предметы вещества головного мозга. Суициdalная попытка. (S06.31). Сопутствующие диагнозы: Другие травмы глаза и орбиты Огнестрельное ранение. Разрушение правого глазного яблока. Проникающее ранение левой орбиты, инородное тело (дробь?) левой орбиты. Контузия тяжелой степени, гифема, гемофтальм левого глазного яблока. Перелом стенок обеих орбит, гематома век обоих глаза (S05.8). Диагноз поставлен в результате осмотра пациента нейрохирургом, офтальмологом, КТ головного мозга и орбит. Неврологический статус: сознание - медикаментозная седатация; критичность – нарушена; ориентация в месте и времени – нарушена; общемозговая симптоматика – в виде нарушения сознания; зрачковая реакция на свет – отсутствует; движения глазных яблок - установка взора вперед; нарушение чувствительности на лице - не известно; лицо - асимметричное за счет травматического отека мягких тканей лица; язык - по средней линии; мышечная сила в руках и ногах снижена; мышечный тонус в руках и ногах - снижен; рефлексы с рук и ног – снижены; координаторные пробы, поверхностную чувствительность, пarestезии, афатические нарушения - не оценить; эпилептических припадков – нет; контроль за функцией газовых органов – нарушен; менингеальных симптомов - нет. Пациент осмотрен офтальмологом в реанимационном зале. При осмотре офтальмологического статуса определить остроту зрения невозможно, в связи с тяжестью состояния пациента. OD – гематома век, глазная щель закрыта. Глазное яблоко спавшееся, формы и тонуса не имеет. Видна обширная рана склеры, границы ее не определя-

ются, в конъюнктивальной полости конгломерат выпавших из раны недифференцируемых внутренних оболочек и содержимого глазного яблока. OS – гематома век, глазная щель закрыта, положение глазного яблока в орбите правильное, объем движений оценить не представляется возможным, выраженный хемоз конъюнктивы, передняя камера нормальной глубины, во влаге взвесь крови, зрачок средне широкий, реакция на свет и рефлекс глазного дна отсутствуют. Тонус глазного яблока пальпаторно (Тп) в норме. При госпитализации выявлены изменения в анализах крови: относительный нейтрофильный (82,2%) лейкоцитоз (18,27x109/л) со сдвигом влево до палочко-ядерных (8%), нормохромная (ЦП 0,92) нормоцитарная (MCV 81 фл) анемия (гемоглобин 107 г/л, эритроциты 3,66x109/л), гипергликемия (10,8 ммоль/л), гиперурикемия (9,1 ммоль/л). КТ (07. 11.2019): внутримозговая гематома в правой теменно-височной доли головного мозга, множественные артефакты металлической плотности. КТ-признаки внутримозговой гематомы. Пневмоцефалия. Инородные тела в веществе мозга. Оскольчатые переломы костей свода и лицевого отделов черепа. Повреждение структур орбит. Гемосинус. На Кт орбит — признаки разрушения правого глазного яблока, множественные переломы стенок обеих орбит. На границе лобной пазухи и левой орбиты определяются инородные тела металлической плотности (дробь?), в левом глазном яблоке содержимое близкое к плотности крови.

Пациенту назначена системно антибактериальная, сосудистая и инфузионная терапия, оперативное лечение. По ургентным показаниям в условиях гибридной операционной проведена декомпрессивная трепанация (декомпрессивная бифронтальная краниотомия, удаление многоскользкого перелома лобной кости, инородных тел вещества головного мозга, внутримозговой гематомы лобной доли слева, санация субдурального пространства) и энуклеация правого глазного яблока.

В раннем послеоперационном периоде (8.11.19) сохраняется нейтрофильный (91,6%) лейкоцитоз (10,9x109/л), гипергликемия (8,6 ммоль/л), гиперурикемия (9,1 ммоль/л), а также выявлены гипопротеинемия за счет снижения фракции альбуминов (33 г/л) и повышение уровня креатинина (160 мкмоль/л). Данные показатели сохраняются в течение недели (до 16.11.19), далее наблюдается тенденция к снижению уровня лейкоцитов (9,6x109/л), повышение уровня тромбоцитов (453x109/л) и их нормализация, при этом сохраняется анемия (эритроциты 3,27x109/л, гемоглобин 90 г/л).

Пациент консультирован терапевтом отмечено: стабильная гемодинамика, АД на правой руке: 160/100 мм рт.ст., ЧСС - 88 в мин, ритм сердца синусовый, тоны сердца - приглушенные, ритмичные; пульсация на периферических артериях определяется. Электрокардиография (ЭКГ): Синусовая тахикардия 100 в минуту. Признаки гипертрофии левого желудочка с систолической перегрузкой. Признаки субэпикардиальной ишемии верхушки. Выставлен диагноз: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Атеросклеротический кардиосклероз. Артериальная гипертензия 3 стад., 3 степ., риск 4. XCH I, без уточ-

нения ф.к. Рекомендовано: диета 10, лизиноприл 10 мг утром, бисопролол 10 мг утром, гипотиазид 25 мг утром, ацетилсалicyлловая кислота 0,5 1/4 вечером, аторвастатин 20 мг вечером, антикоагулянты.

В послеоперационном периоде дополнительно назначена топическая терапия: в правую конъюнктивальную полость - р-р левомицетин 0,25%, р-р ципрофлоксацина 0,3% по 1 капле 4 раза в день; в левый глаз - р-р левофлоксацина 0,5%, р-р дексаметазон 0,1% по 1 капле 4 раза в день, парабульбарно р-р гепарина 500 ЕД+ р-р дексаметазона 0,5мл ежедневно.

КТ головного мозга контроль (08.11.2019 г): в сравнении с КТ-исследованием от 07.11.2019 определяется состояние после оперативного вмешательства, дефект лобной области примерными размерами 12,0x9,4см. В области оперативного вмешательства определяются костные фрагменты и инородные тела. Отмечается инородные тела интракраниально. В лобных областях определяются геморрагические участки окруженные зоной пониженной плотности, общими размерами справа 7,2x4,0см, слева 2,4x2,2см. Отмечается САК в теменных областях, по межполушарной щели и намету мозжечка. В боковых желудочках определяется небольшое количество крови.

В динамике при осмотре офтальмологического статуса сохраняется гематома век обоих глаз, глазная щель справа и слева закрыта. OD - анофтальм, конъюнктивальная полость чистая. OS - положение глазного яблока правильное, тонус по Маклакову 19 мм.рт.ст., субконъюнктивальные кровоизлияния, зрачок медикаментозный мидриаз (тропикамид1%), в области зрачка организовавшийся сгусток крови, рефлекс глазного дна не определяется. Дополнительно назначено лечение OS - парабульбарно р-р гепарина 500 ЕД+ р-р дексаметазона 0,5мл ежедневно.

КТ головного мозга в динамике (14.11.19): в сравнении с КТ-исследованием от 08.11.2019 отмечается появление паренхиматозной гематомы в левой лобной области, размерами 2,1x2,5x4,0см, примерным объемом 10мл. Интракраниально пузырьков воздуха не определяется. В остальном КТ-картина прежняя.

При осмотре офтальмологом 27.11. 19 г., выявлены положительная динамика – гематома век рассосалась, глазная щель справа и слева закрыта, OD - анофтальм, конъюнктивальная полость чистая, OS - положение глазного яблока правильное, тонус по Маклакову 18 мм.рт.ст., зрачок круглый, правильной формы, медикаментозный мидриаз (тропикамид1%), ретролентально гема, рефлекс глазного серо-розовый, детали глазного дна не визуализируются.

Для определения тактики ведения пациента назначена КТ орбит. КТ (27.11.19) В динамике зафиксировано отсутствие крови в левом глазном яблоке, форма глазного яблока не изменена.

Таким образом, при невозможности осмотра структур заднего отрезка глазного яблока стандартными методами (прямой офтальмоскопии), КТ орбит является дополнительным эффективным методом визуализации с



Рисунок 1. Компьютерные томограммы орбит — А) признаки разрушения правого глазного яблока; Б) содержимое близкое к плотности крови в заднем полюсе левого глазного яблока

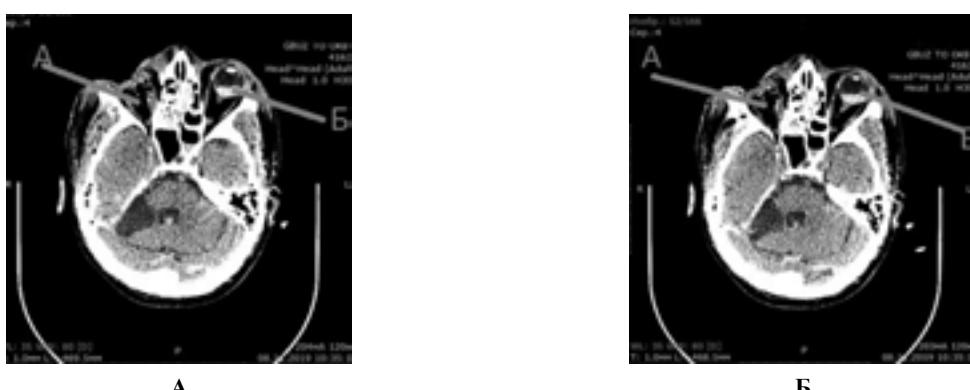


Рисунок 2. Компьютерные томограммы орбит — А) отсутствие визуализации правого глазного яблока; Б) содержимое близкое к плотности крови в заднем полюсе левого глазного яблока

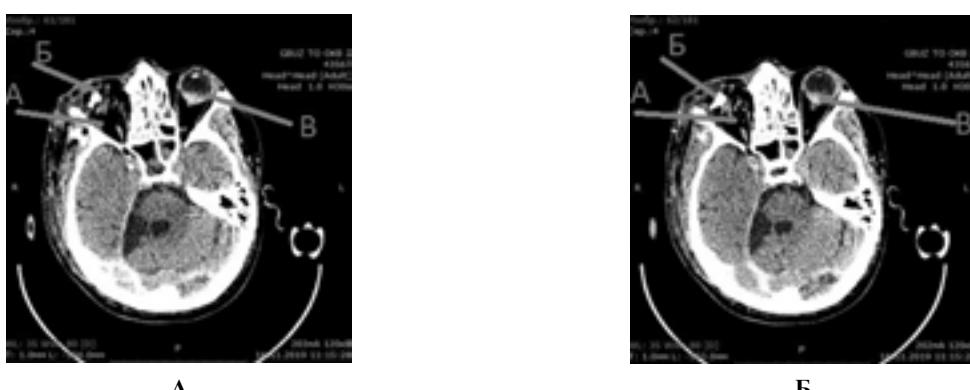


Рисунок 3. КТ орбит — А) отсутствие визуализации правого глазного яблока; Б) отломки лобной кости в орбите; В) содержимое близкое к плотности лизированной крови в заднем полюсе левого глазного яблока

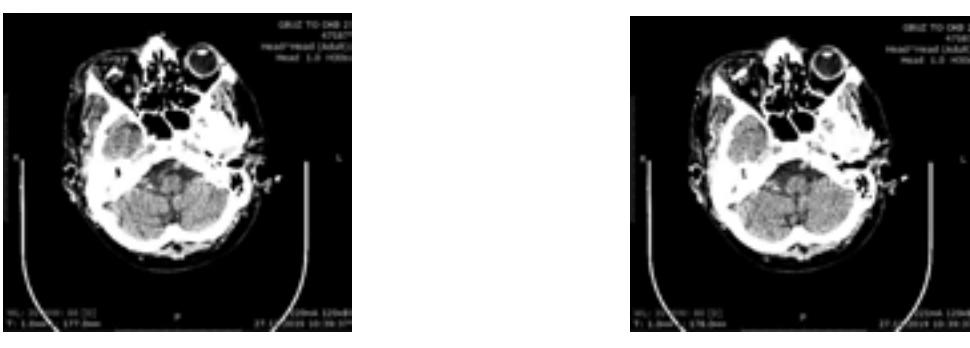


Рисунок 4. Компьютерные томограммы орбит — а) отсутствие визуализации правого глазного яблока; б) отломки лобной кости в орбите; в) сохранена структура и неизмененная форма левого глазного яблока

возможностью динамического мониторирования состояния структур глазного яблока.

## Заключение

Клинико-статистический анализ нозологий пациентов НХО включает: ГМ 25%; кровоизлияния ГМ 29%; открытая ЧМТ – 25%; закрытая ЧМТ – 53%, объемные образования ГМ – 8%. У 77% пациентов выявлена та либо иная патология глаз и его придаточного аппарата. Представленный клинический пример наглядно демонстрирует необходимость мультидисциплинарного подхода в тактике ведения пациентов с черепно-мозговыми травмами: необходимость проведения диагностических манипуляций в состоянии оказания пациенту интенсивной терапии, хирургические вмешательства в условиях гибридной операционной (нейрохирург и офтальмолог), эффективность современного метода визуализации (КТ головного мозга и орбит) в динамике наблюдения структурных офтальмологических изменений глаз. ■

**Пономарева Мария Николаевна** – д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии Института непрерывного профессионального развития, к.м.н., доцент ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Воробьев Дмитрий Петрович** – к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, заведующий отделением нейрохирургии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Лебедев Илья Аркадьевич** – д.м.н., доцент

кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Новикова Валентина Куприяновна** – врач-офтальмолог нейро-сосудистого центра ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 2», г. Тюмень. **Кляшев Сергей Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор заведующий кафедрой терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Кляшева Юлия Михайловна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Аутлев Казбек Меджидович** – д.м.н., заведующий кафедрой хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Прокоров Александр Юрьевич** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», г. Тюмень. **Кузнецова Анастасия Игоревна** – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Разгайлова Екатерина Владимировна** – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. **Алекберов Ровшан Ибии оглы** – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку: Пономарева М. Н., 625023, Россия, г. Тюмень ул. Одесская д.54

## Литература:

1. Agajanyan V. V., Kravtsov S. A., Shatalin A.V., Levchenko T. V. hospital lethality in polytrauma and the main directions of its reduction. *Polytrauma*. 2015;1: 6-15.
2. Belchenko V. A. *Craniofacial surgery*. Moscow: Medical news Agency, 2006. 340
3. Grusha Ya. O., Danilov S. S., Bodrova I. V., Chupova N. A. Functional multispiral computed tomography in the diagnosis of orbital damage. Early result. *Bulletin of ophthalmology*. 2012; 128 (4): 52-56
4. Grusha O. V., Lutsevich E. E., Grusha Ya. o. Principles of treatment of traumatic deformations of the orbit in the late period (40-year experience). *Bulletin of ophthalmology*. 2003; 119 (4): 31
5. Grusha Ya. O. Modern aspects of reconstructive surgery for injuries of the orbit *Bulletin of ophthalmology*. 2014;130(6): 50-55
6. Dyachenko N. A. Clinical case of a gunshot wound to the right eye with a traumatic gun "OSA" *Bulletin of surgery of Kazakhstan*. 2012. No. 1. from 120-122
7. Kallai N. About., Gasanov A. N., Magomedov, sh. M. Treatment of victims with associated and multiple road traffic injuries. *Department of traumatology and orthopedics*. 2015;1: 34-35
8. Krylov V. V., Konovalov A. N., Dashyan V. G., Kondakov E. N., Tanyashin S. V., Gorelyshev S. K., and others. State of the neurosurgical service of the Russian Federation. *Journal Of Neurosurgery*.2017, no. 1:5-12
9. Nikolaenko V. P., Astakhov Yu. S. *Orbital fractures*. SPb.: Eco-Vector, 2012. 436
10. Ponomareva M. N., Pakhirko I. N., Ponomareva E. Yu., Aimurzina I. N., Samodurov A. I., Klokov I. N. Difficulties in diagnosing posttraumatic pulsating exophthalmos from the position of an ophthalmologist (clinical case). *Medical science and education in the Urals*. 2019;20:1 (97): 101-103
11. Ponomareva M. N., Tagiltseva L. M., Smolina K. A., Samodurov A. I. a Clinical case of observation of a patient with true left-sided exophthalmos. *Bulletin of Tambov University*. 2016; 21: 1644-1648
12. Potapov A. A., Krylov V. V., Gavrilov A. G., Kravchuk A.D., Lichterman L. B., Petrikov S. S., and other Recommendations for the diagnosis and treatment of severe traumatic brain injury. Part 1 Organization of medical care and diagnostics. *Questions of neurosurgery* 2015; 6:100-106

## Проблемы организации онкологической службы крупного города в оценках врачей-онкологов

<sup>1</sup>ФГБУ «РНЦРХТ им. А.М.Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный; <sup>2</sup> ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Lomakov S.Y., Vishnyakov N.I., Kochorova L.V., Kirillova E.A.

### Problems of Organizing Cancer Services in a Large City in the Assessments of Oncologists

#### Резюме

Обоснование:

Планомерная борьба с онкологическими заболеваниями, являющимися одной из ведущих причин смертности населения в Российской Федерации, в последние годы стала одной из приоритетных задач в сфере здравоохранения.

Цель исследования: проанализировать показатели организации работы, профессиональной подготовки врачей-онкологов и выявление проблем по основным вопросам деятельности онкологической службы.

Методы: Сплошным методом наблюдения в динамике за 5 лет в период с 2014 по 2018 годы проанализированы показатели обеспеченности кадрами врачей-онкологов всех (340) медицинских учреждений одного из регионов России, города федерального значения Санкт-Петербурга. Выборочным методом наблюдения в 2019 году по специально разработанной анкете проведен опрос 347 врачей-онкологов, работающих в медицинских организациях амбулаторного и стационарного типов. Получены данные о профессиональной характеристики специалистов, а также их оценка доступности и качества онкологической помощи. Сведения статистически обработаны: рассчитаны средние величины, интенсивные показатели, в том числе с оценкой достоверности их разности, а также показатели динамического ряда.

Результаты: Анализ показал, что штатная укомплектованность врачами-онкологами составляла 88,8 %, а укомплектованность физическими лицами – 86,1 %.

Следует отметить положительную динамику в укомплектованности физическими лицами. Динамика показателя составила с 72,5 % в 2014 году до 86,1 % в 2018 году, прирост на 13,6 %, что обеспечивается значительным притоком специалистов этой специальности. Всего в Санкт-Петербурге в 2014 году работал 371 врач-онколог, в 2018 году – 516 врачей, рост на 145 медицинских работников – на 39,0 %. Обеспеченность врачами-онкологами на 10 000 населения в 2017 году в Санкт-Петербурге составила 1,1, а в 2018 году показатель составлял уже – 1,16.

При этом, только 15,9 % респондентов (врачей-онкологов) смогли указать, что качество и объем онкологической помощи пациентам на уровне первичных онкологических кабинетов следует считать хорошим. Более половины (61,2 %) указали, что законодательно установленные сроки ожидания плановой медицинской помощи не всегда соблюдаются. А среди главных проблем в сфере лучевой диагностики отметили недостаточную оснащенность медицинских организаций современным оборудованием (18,2 на 100 опрошенных специалистов).

Заключение: Штатная укомплектованность кадрами онкологической службы может быть достаточно высоко оценена. За последние пять лет выявлен значительный приток врачей-онкологов в систему здравоохранения Санкт-Петербурга. Низкие показатели укомплектованности в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, следует считать неблагоприятным фактором организации медицинской помощи, поскольку именно на этом этапе выполняются скрининговые осмотры и устанавливается онкологический диагноз. При анкетировании врачей-онкологов выявлены низкие оценки доступности и качества предоставления пациентам медицинской помощи на амбулаторном этапе

**Ключевые слова:** медицинские кадры, врач-онколог, онкологическая медицинская помощь, обеспеченность врачебными кадрами, доступность и качество онкологической медицинской помощи

**Для цитирования:** Ломаков С.Ю., Вишняков Н.И., Кочорова Л.В., Кириллова Е.А., Проблемы организации онкологической службы крупного города в оценках врачей-онкологов, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 174 - 179, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.33

## Summary

**Background:** The systematic fight against cancer, which is one of the leading causes of death in the Russian Federation, has become a priority in the health sector in recent years.

**The purpose of the study:** to analyze the indicators of the organization of work, professional training of oncologists and identify problems on the main issues of the oncology service.

**Materials and methods:** a continuous method of observation in dynamics for 5 years in the period from 2014 to 2018 analyzed the indicators of staffing of oncologists in all (340) clinics of St. Petersburg. A survey of 347 oncologists working in outpatient and inpatient medical organizations was conducted using a selective observation method in 2019 with the special questionnaire. Data on the professional characteristics of specialists, their assessment of the availability and quality of cancer care, were obtained. The data is statistically processed: average values, intensive indicators, and indicators of the dynamic series are calculated.

**Results:** the analysis showed that the staffing of oncologists was 88.8 %, and the staffing of individuals was 86.1 %.

The dynamics of the indicator was from 72.5 % in 2014 to 86.1 % in 2018, an increase of 13.6 %, which is provided by a significant influx of specialists in this specialty. In total, 371 oncologists worked in St. Petersburg in 2014, and 516 doctors in 2018, an increase by 39.0 %. The provision of oncologists per 10000 population in 2017 in St. Petersburg was 1.1, and in 2018 - already 1.16.

At the same time, only 15.9% of respondents were able to indicate that the quality and volume of cancer care for patients at the primary cancer cabinets are good. More than half (61.2 %) indicated that statutory waiting times for planned medical care are not always met. And among the main problems in the field of radiation diagnostics, the lack of equipment of medical organizations with modern equipment was noted (18.2 per 100 specialists surveyed).

**Conclusions:** The staffing of the oncology service can be highly evaluated. Over the past 5 years, there has been a significant influx of oncologists into the St. Petersburg healthcare system. Low staffing levels in medical organizations that provide medical care on an outpatient basis should be considered an adverse factor in the organization of medical care. The survey of oncologists revealed low estimates of the availability and quality of medical care provided to patients at the outpatient stage

**Key words:** medical personnel, oncologist, oncological medical care, availability of medical personnel, availability and quality of oncological medical care

**For citation:** Lomakov S.Y. , Vishnyakov N.I. , Kochorova L.V. , Kirillova E.A. , Problems of Organizing Cancer Services in a Large City in the Assessments of Oncologists, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 174 - 179, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.33

## Введение

Планомерная борьба с онкологическими заболеваниями, являющимися одной из ведущих причин смертности населения в Российской Федерации, в последние годы стала одной из приоритетных задач в сфере здравоохранения. Ежегодно врачи наблюдают возникновение значительного числа новых случаев заболеваний, что требует серьезных ресурсных затрат системы здравоохранения на оказание медицинской помощи онкологического профиля. Это онкологические поражения легких, предстательной железы, колоректальный рак, рак желудка, молочной железы, рак тела и шейки матки, а также онкологические заболевания иных локализаций. Только в 2018 году в Российской Федерации было зарегистрировано более 624 тыс. случаев злокачественных новообразований (425,4 на 100 тыс. населения), объем летальных случаев по поводу заболеваний этого профиля составил свыше 290 тыс. [1,2].

Распространенность онкологических заболеваний, а также высокий уровень смертности от этих причин требует комплексного подхода к решению про-

блемы. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 07.05.2018 № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года» в настоящее время проводится реализация программ борьбы с онкологическими заболеваниями на федеральном и региональных уровнях [3,4].

Реализуемые программы предусматривают совершенствование мер профилактики факторов риска развития онкологических заболеваний, совершенствование организации медицинской помощи пациентам онкологического профиля на этапе оказания амбулаторной, специализированной и паллиативной медицинской помощи, в том числе совершенствование маршрутизации пациентов онкологического профиля, повышение качества и доступности медицинской помощи онкологическим пациентам, доступности лекарственного обеспечения для больных, мероприятия по укреплению и переоснащению материально-технической базы учреждений здравоохранения. Отдельным направлением программы борьбы с онкологическими заболеваниями является развитие и укрепле-

ние кадрового потенциала, занятого в оказании медицинской помощи онкологического профиля, в том числе, повышение уровня профессиональной квалификации врачей в соответствии с современными требованиями, а также обеспечение укомплектованности ими медицинских организаций.

Наряду с особым вниманием органов власти к вопросам организации работы врачебного персонала онкологической службы, в настоящее время кадровые вопросы в здравоохранении в целом являются объектом повышенного контроля. Указом Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» определено, что остаются нерешенными проблемы качества подготовки медицинских работников, ощущается дефицит врачей, особенно в амбулаторно-поликлинических организациях при их избытке в стационарах.

Отдельная программа обеспечения медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами реализуется в настоящее время в рамках национального проекта «Здравоохранение» (протокол от 24.12.2018 № 16 заседания Президиума Совета при Президенте Российской Федерации). Приняты к исполнению отдельные программы по обеспечению учреждений здравоохранения квалифицированными кадрами на уровне регионов.

С учетом всестороннего внимания к обеспеченности медицинских учреждений специалистами и к уровню их квалификации, а также к необходимости оптимизации оказания медицинской помощи пациентам онкологического профиля в целях повышения ее качества и доступности, вопросы развития кадрового потенциала онкологической службы, профессиональных компетенций врачей-онкологов, а также оценка ими онкологической медицинской помощи является весьма актуальным вопросом.

Цель исследования: проанализировать показатели организации работы, профессиональной подготовки врачей-онкологов и выявление проблем по основным вопросам деятельности онкологической службы.

### Материалы и методы

Сплошным методом наблюдения в динамике за 5 лет в период с 2014 по 2018 годы проанализированы показатели обеспеченности кадрами врачами онкологов всех (340) медицинских учреждений одного из регионов России, города федерального значения Санкт-Петербурга. Выборочным методом наблюдения в 2019 году по специально разработанной анкете проведен опрос 347 врачей-онкологов, работающих в медицинских организациях амбулаторного и стационарного типов. Получены данные о профессиональной характеристики специалистов, а также их оценка доступности и качества онкологической помощи. Сведения статистически обработаны: рассчитаны средние величины, интенсивные показатели, в том числе с оценкой достоверности их разности, а также показатели динамического ряда.

### Результаты и обсуждение

Одним из ведущих показателей, характеризующих сферу организации отдельных видов медицинской помощи, является обеспеченность медицинских организаций врачебными кадрами. Традиционно в учреждениях здравоохранения, расположенных в федеральных центрах и крупных городах, показатели обеспеченности врачебными кадрами в большей степени удовлетворяют потребности населения, по сравнению с медицинскими организациями, расположенными в городах регионального значения. В таком городе федерального значения как Санкт-Петербург в 2018 году для государственных учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам онкологического профиля, было выделено 599,25 штатных единиц врачей-онкологов. Из указанных штатных должностей было занято 532,5 ставок, на которых осуществляли трудовую деятельность 516 работников (физических лиц). Таким образом, штатная укомплектованность врачами-онкологами составляла 88,8 %, а укомплектованность физическими лицами – 86,1 %.

Следует отметить, что в последние годы уверенного роста показателя по обеспеченности штатными должностями в Санкт-Петербурге не отмечалось – 88,3 % в 2014 году и 88,8 % в 2018 году ( $t < 2$ ). Однако, наблюдался прирост показателя укомплектованности штатов врачей-онкологов физическими лицами на 13,6 % за указанный период, с 72,5 % в 2014 году до 86,1 % в 2018 году ( $t = 3,4$ ;  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о существенном притоке специалистов в эту область здравоохранения.

Рост численности врачей-онкологов повысил показатель обеспеченности населения врачами этой специальности. Обеспеченность врачами-онкологами на 10 000 населения в 2017 году в Санкт-Петербурге составляла 1,1, а в 2018 году уже – 1,16 ( $t = 3,3$ ;  $p < 0,05$ ), что в целом выше среднего показателя по Российской Федерации, который составлял в 2018 году только 0,65 на 10 000 населения [5], и является благоприятным для развития онкологической службы в крупном городе.

Увеличение численности врачей-онкологов в Санкт-Петербурге позволило оптимизировать организацию их работы, в том числе, несколько уменьшить нагрузку на каждого из специалистов. Коэффициент совместительства у врачей-онкологов существенно понизился: с 1,2 в 2014 году до 1,0 в 2018 году ( $t = 3,3$ ;  $p < 0,05$ ), что следует считать положительным фактором предоставления медицинских услуг должного качества.

Показатели кадровой обеспеченности специалистами онкологического профиля, как и следовало ожидать, несколько различались в медицинских организациях различных типов. В медицинских организациях, представляющих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, к сожалению, эти показатели оказались ниже, чем в медицинских организациях, предоставляющих специализированную медицинскую помощь в условиях стационара. Показатель укомплектованности штатов в амбулаторных учреждениях составил 81,7 %, а показатель укомплектованности физическими лицами только

66,7 %. К этой группе отнесены медицинские организации, в которых в настоящее время развернуты первичные онкологические отделения и кабинеты, а также медицинские организации, на базе которых организованы в Санкт-Петербурге первые центры амбулаторной онкологической помощи. Неудовлетворительными следует считать также показатели укомплектованности штатами в амбулаторно-консультативных отделениях городских стационаров, выполняющих, в том числе, важнейшие по современным представлениям организации здравоохранения функции по оказанию стационарно-замещающей медицинской помощи. В амбулаторно-консультативных отделениях стационаров показатель укомплектованности штатов составил только 28,6 %, а показатель укомплектованности физическими лицами – 19,0 %.

Наряду с этим, в стационарах показатель укомплектованности штатов составил 95,5 %, что существенно выше аналогичного показателя по амбулаторной сети ( $t = 3,7$ ;  $p < 0,05$ ), а показатель по укомплектованности штатов физическими лицами – 86,4 %, что также превышает показатель по медицинским организациям, предоставляющим помощь в рамках первичных онкологических кабинетов и центров амбулаторной онкологической помощи ( $t = 4,0$ ;  $p < 0,05$ ).

Несмотря на явный дефицит врачей-онкологов в амбулаторной сети, в целом опыт такого крупного города как Санкт-Петербург по привлечению специалистов в деятельность онкологической службы заслуживает углубленного изучения характеристик врачей-онкологов. Оказалось, что сфера онкологии в равной степени интересует докторов мужского и женского пола (по 50,0 % соответственно), а их возрастные характеристики показали, что это достаточно молодые специалисты. Средний возраст врачей мужского пола составил  $39,7 \pm 4,0$  лет, а специалистов-женщин немногим старше,  $42,0 \pm 3,7$  лет ( $t < 2$ ). Средний стаж в специальности врачей-онкологов, осуществляющих трудовую деятельность в медицинских организациях, расположенных на территории Санкт-Петербурга, составил  $13,1 \pm 3,5$  лет.

Следует отметить достаточно высокую профессиональную подготовку врачей-онкологов в Санкт-Петербурге. Значительное число врачей имеет ученую степень кандидата медицинских наук (16,9 % опрошенных), а еще 4,5 % – ученую степень доктора медицинских наук. Работа в условиях стационара, с одной стороны, требует от специалиста, как правило, более высокой квалификации, а с другой стороны, побуждает к системному осмыслению ежедневно получаемых профессиональных навыков. Все специалисты, имеющие ученую степень доктора медицинских наук, осуществляли трудовую деятельность в условиях стационара. Среди всех кандидатов медицинских наук 81,3 % – это тоже работники стационаров.

Высокий уровень профессиональной подготовки, а также весьма продолжительный стаж работы по специальности, позволили специалистам-онкологам в целом получить должное признание при прохождении аттестации. Почти каждый третий специалист-онколог имеет

высшую квалификационную категорию (27,3 %), 18,2 % по результатам аттестации присвоена первая квалификационная категория, и 2,3 % – вторая квалификационная категория. Однако, наряду с этим, 52,2 % специалистов в этой области квалификационной категории не имеют.

С учетом имеющихся профессиональных навыков и опыта работы в системе оказания онкологической помощи, врачи-онкологи достаточно критично оценивают уровень ее предоставления для пациентов.

Только 15,9 % специалистов смогли указать, что качество и объем онкологической помощи пациентам на уровне первичных онкологических кабинетов следует считать хорошим. Еще 70,4 % из них выбрали ответ «удовлетворительно», а 11,4 % – дали неудовлетворительные характеристики качеству оказываемых медицинских услуг. Затруднились с ответом по этому вопросу 2,3 % специалистов.

Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи определены в настоящее время достаточно жесткие требования к срокам ее предоставления пациентам онкологического профиля, как в части проведения консультирования, так и выполнения отдельных диагностических исследований, сроков госпитализации. При оценке доступности предоставления онкологической медицинской помощи специалисты-онкологи только в 16,0 % случаев отметили, что всегда наблюдают соблюдение сроков ожидания пациентами требуемых им консультаций и отдельных медицинских услуг. При этом столько же из них (16,0 %) указали, что установленные сроки не соблюдаются. Указали, что сроки не всегда соблюдаются 61,2 % специалистов, и еще 6,8 % затруднились с ответом на этот вопрос. Интересно указать, что среди основных причин неудовлетворительной доступности медицинской помощи, в том числе несоблюдения установленных на законодательном уровне сроков ее ожидания пациентами, врачи-онкологи указали недостаточную информированность по этому вопросу участников оказания медицинской помощи. Такие ответы были получены с частотой 27,3 на 100 опрошенных специалистов. Наряду с этим, врачи-онкологи указали, что дополнительными факторами, формирующими их повышенную нагрузку и несвоевременность предоставления пациентам медицинских услуг, являются следующие проблемы в организации деятельности онкологической службы: недостаточная оснащенность медицинских организаций оборудованием для проведения отдельных исследований, в первую очередь, в сфере лучевой диагностики – 18,2 на 100 опрошенных специалистов; несовершенство установленной маршрутизации пациентов онкологического профиля – 16,4 на 100 опрошенных; недостаточное использование телемедицинских технологий в процессе предоставления онкологической помощи – 11,4 на 100 опрошенных; недостаточное количество специалистов-онкологов и среднего медицинского персонала службы – 10,8 на 100 опрошенных.

Проведенное комплексное исследование по оценке кадрового состава специалистов онкологической службы, а также данный ими анализ основных характеристик

её работы показал, что создание условий для обеспеченности медицинских организаций профессиональными кадрами врачей-специалистов, которое возможно в крупных городах, не решает всех проблем предоставления онкологической медицинской помощи пациентам. При этом врачи-онкологи более охотно готовы осуществлять трудовую деятельность в медицинских организациях стационарного типа, тогда как проблемы с обеспеченностью кадрами в амбулаторно-поликлиническом звене здравоохранения могут сохраняться, в том числе в медицинских учреждениях городов федерального значения. С учетом введения в действие требований Министерства здравоохранения Российской Федерации по планомерной организации работы центров амбулаторной онкологической помощи, следует обратить на это обстоятельство особое внимание органов управления здравоохранением. Именно от первичного звена в онкологической помощи зависит своевременность и корректность установления диагноза, от слаженной работы всех служб на этом этапе зависит дальнейшая адресная маршрутизация пациента, его шансы на получение медицинской помощи на уровне современных достижений медицинской науки и практики. Кроме того, с учетом необходимости соблюдения преемственности в оказании медицинской помощи онкологического профиля, требует переосмысления организации работы амбулаторно-поликлинических отделений стационаров, предоставляющих онкологическую помощь, поскольку в настоящее время показатели обеспеченности специалистами в этих подразделениях медицинских организаций наиболее негативные.

Несмотря на достаточно высокую квалификацию специалистов-онкологов, проведенное исследование позволило выявить недостаточность их знаний в вопросах современной маршрутизации профильных пациентов, а также в части установленных сроков и условий предоставления медицинской помощи. Отсутствие специальных знаний по этим вопросам не позволяет врачам-онкологам достаточно уверенно ориентироваться при распределении пациентов для оказания медицинской помощи на последующих этапах ее предоставления, адресно направлять их на получение требуемых медицинских услуг в медицинские организации. Отсутствие таких знаний оценивается врачами-онкологами как фактор ограничения доступности медицинской помощи и, как фактор, в последующем снижающий уровень ее качества. Это обстоятельство должно быть учтено при корректировке программ подготовки специалистов, в том числе программ, периодически проводимых в рамках системы непрерывного медицинского образования. Программы должны учитывать как федеральные требования к стандартам доступности медицинской помощи, так и региональные особенности организации ее предоставления в медицинских учреждениях различны уровней.

Врачи-онкологи, являясь высокопрофессиональными специалистами, наиболее заинтересованы в оказании медицинской помощи профильным пациентам на высоком уровне доступности иенного качества. В этой связи их суждения, сформированные в конкретных ус-

ловиях трудовой деятельности, могут стать важнейшим экспертным мнением, которое должно быть учтено для совершенствования организации медицинской помощи пациентам онкологического профиля.

### Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что, несмотря на достаточно высокие показатели обеспеченности врачами-онкологами населения в таком крупном городе как Санкт-Петербург, имеются резервы для повышения укомплектованности онкологической службы, как штатами специалистов, так и физическими лицами. Наиболее уязвимыми с точки зрения недостаточности укомплектованности кадрами следует считать медицинские организации, предоставляющие онкологическую помощь в амбулаторно-поликлинических условиях, в том числе в условиях центров амбулаторной онкологической помощи, а также в условиях амбулаторно-поликлинических отделений стационаров, что с учетом проанализированного опыта крупного города должно стать объектом особого контроля при планировании медицинской помощи во всех регионах Российской Федерации.

Следует обратить внимание, что недостаточная укомплектованность медицинских организаций врачами-онкологами в крупных федеральных центрах некомпенсируется высоким уровнем их профессиональной подготовки. Кроме того, специалисты не владеют в полной мере актуальными вопросами маршрутизации онкологических пациентов и установленных на законодательном уровне условий и сроков оказания им медицинской помощи, что должно быть принято во внимание при дальнейшем планировании повышения их квалификации.

Профессиональная оценка врачами-онкологами медицинской помощи, оказываемой пациентам в крупных городах, позволила установить отдельные управляемые факторы ограничения ее доступности и качества. Проведение на постоянной основе мониторинга мнения врачей-онкологов по вопросам организации медицинской помощи пациентам позволит органам управления здравоохранения принимать своевременные адресные управленческие решения, направленные на выравнивание ситуации во всех регионах Российской Федерации. ■

**Ломаков Сергей Юрьевич**, к.м.н., заместитель директора по развитию ФГБУ «РНЦРХТ им. А.М. Гранова» Минздрава России, **Вишняков Николай Иванович**, з.д.н., д.м.н., профессор, заведующий кафедры «Общественного здоровья и здравоохранения», ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, **Кочорова Лариса Валерьевна**, д.м.н., профессор кафедры «Общественного здоровья и здравоохранения», ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; **Кириллова Елизавета Александровна**,ординатор кафедры «Обществен-

ного здоровья и здравоохранения», ФГБОУВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Автор, ответ-

ственный за переписку: Ломаков С.Ю., Ленинградская улица, д. 70, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197758, моб.тел: +7(921)919-78-72, andrblinov@yandex.ru.

## Литература:

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Халова Ж.В., Шахзадова А.О. Сравнительный анализ выполнения индикаторов региональных проектов «Борьба с онкологическими заболеваниями» на основании данных оперативного мониторинга за период январь-май 2018 – 2019 г.г. // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – № 4. – С. 64 – 71. ([https://doi.org/10.35576/article\\_5d651dbc693279.10409311](https://doi.org/10.35576/article_5d651dbc693279.10409311));
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 г. // Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва, 2019. – 236 с.;
3. Семенова Т.В. Кадровый дисбаланс и его устранение в здравоохранении // Вестник Росздравнадзора. – 2019. – № 4. – С. – 49 – 59 ([https://doi.org/10.35576/article\\_5d651dbc55e202.19015133](https://doi.org/10.35576/article_5d651dbc55e202.19015133));
4. Дощанникова О.А., Дощанников Д.А. Кадровое обеспечение сельского здравоохранения: факторы долгосрочного комплектования и привлечения молодых специалистов // ГлавВрач. – 2019. – № 8. – С. 30 – 34.
5. Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В. и др. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения I Часть. Медицинские кадры // Сборник Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации и «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2019. – С. 44 – 130.

Лебедев М. В., Захарова И. Ю.

УДК 616.314

DOI 10.25694/URMJ.2020.07.25

# Инвалидизация населения вследствие перенесенных злокачественных процессов челюстно — лицевой области и шеи

ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», г. Пенза

Lebedev M.V., Zakharova I.Yu.

## Disability of the population due to the transferred malignant processes of the maxillofacial region and neck

### Резюме

Онкологические заболевания вносят значительный вклад в структуру общей инвалидности в мире. В структуре общей онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют от 15% - 20%. В Российской Федерации отмечается увеличение числа впервые выявленных злокачественных новообразований головы и шеи на 25 %. Лечение злокачественных новообразований челюстно — лицевой области и шеи - является одной из сложнейших проблем современного здравоохранения. Лечебная тактика злокачественных новообразований головы и шеи основывается на применении комбинированного метода, включающего радикальное оперативное вмешательство и лучевую терапию. Выполнение операций такого объема неизбежно сопряжено с развитием функциональных нарушений, образованием обширных дефектов челюстно — лицевой области, утрате трудоспособности и инвалидизации. Онкологическая помощь пациентам Пензенской области и г. Пензы с злокачественными новообразованиями челюстно-лицевой области и шеи оказывается в Областном Онкологическом диспансере. Пациентам проводят радикальное лечение с резекцией костных структур челюстно — лицевой области и мягких тканей, выписывают под наблюдение общих врачей - онкологов по месту жительства, при снятии с учета рекомендуют обратиться к врачу челюстно — лицевому хирургу для замещения дефекта. Пациенты вынуждены, в течение нескольких лет находиться нетрудоспособными и отдаленными от социума.

В 2019 году врачами отделения челюстно - лицевой хирургии ПОКБ им. Н. Н. Бурденко совместно с врачами челюстно — лицевыми хирургами ФНКЦ ФМБА России проконсультировано 83 пациента. Пациенты, которые не могли получить медицинскую помощь в полном объеме направлены на лечение по квотам ВМП в ФНКЦ ФМБА России. Цель сотрудничества заключалась в комплексном подходе к лечению и как следствие скорейшего выздоровления и восстановления пациента. Анализируя, проведённое сотрудничество необходимо организовать центр челюстно - лицевой хирургии на территории Пензенской области

**Ключевые слова:** инвалидность, злокачественные новообразования головы и шеи, центр челюстно — лицевой хирургии

**Для цитирования:** Лебедев М. В., Захарова И. Ю., Инвалидизация населения вследствие перенесенных злокачественных процессов челюстно — лицевой области и шеи, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 180 - 185, DOI 10.25694/URMJ.2020.07.25

### Summary

Oncological diseases make a significant contribution to the structure of general disability in the world. In the structure of general oncological morbidity, malignant neoplasms of the head and neck range from 15% - 20%. In the Russian Federation there is an increase in the number of newly diagnosed malignant neoplasms of the head and neck by 25%. Treatment of malignant neoplasms of the maxillofacial region and neck is one of the most difficult problems of modern health care. The therapeutic tactics of malignant neoplasms of the head and neck are based on the use of a combined method, including radical surgery and radiation therapy. Performing operations of such a volume is inevitably associated with the development of functional disorders,

the formation of extensive defects of the maxillofacial region, disability and disability.

Oncological care for patients of the Penza region and the city of Penza with malignant neoplasms of the maxillofacial region and neck is provided in the Regional Oncology Center. Patients undergo radical treatment with resection of the bone structures of the maxillofacial area and soft tissues, are discharged under the supervision of general oncologists at their place of residence, and when deregistered, it is recommended to consult a maxillofacial surgeon to replace the defect. Patients are forced, for several years, to be disabled and distant from society.

In 2019, doctors of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery POKB im. NN Burdenko together with the doctors of the maxillofacial surgeons of the Federal Center for Medical and Biological Aid of the Russian Federation FMBA advised 83 patients. Patients who could not receive medical care were fully referred for treatment according to VMP quotas at the Federal Medical and Commercial Center of FMBA of Russia. The purpose of the collaboration was an integrated approach to treatment and, as a result, a speedy recovery and recovery of the patient. Analyzing the cooperation, it is necessary to organize a center for maxillofacial surgery in the Penza region

**Key words:** disability, malignant neoplasms of the head and neck, center of maxillofacial surgery

**For citation:** Lebedev M.V., Zakharova I.Yu., Disability of the population due to the transferred malignant processes of the maxillofacial region and neck, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 180 - 185, DOI 10.25694/URMJ.2020.07.25

Онкологические заболевания вносят значительный вклад в структуру общей инвалидности в мире. Лечение злокачественных новообразований челюстно — лицевой области и шеи - является одной из сложнейших проблем современного здравоохранения. Это связано с поздней диагностикой и как следствие запущенностью процесса, радикальностью оперативных методов лечения, приводящих к инвалидизации и ухудшению качества жизни, рецидивирующими течением, низким процентом пятилетней выживаемости, высокой степенью злокачественности и смертностью [1,2].

В структуре общей онкологической заболеваемости злокачественные опухоли головы и шеи составляют от 15% - 20%. В Российской Федерации, за последнее десятилетие, отмечается увеличение числа впервые выявленных злокачественных новообразований головы и шеи на 25 %. За медицинской помощью обращаются на III и IV стадии онкологического процесса, что составляет 60 – 70 % от общего числа заболевших. Такой процент заболевших свидетельствует о недостаточной онкологической настороженности врачей - стоматологов. Показатели роста заболеваемости онкологических заболеваний головы и шеи одинаково высоки как в России, так и во всем мире. За последние годы отмечена тенденция омоложения среднего возраста больных с опухолями челюстно — лицевой области и шеи, больше половины пациентов в возрасте от 30 до 60 лет. Злокачественные новообразования лица и шеи встречаются у мужчин в 5—7 раз чаще, чем у женщин [3].

Лидирующую позицию в структуре злокачественных новообразований области головы и шеи занимает рак гортани, отмечается негативная тенденция к росту, на втором месте находится рак дна полости рта и языка [4]. Так же среди наиболее часто встречающихся опухолей челюстно — лицевой области можно выделить рак губы, челюстей, слюнных желез, новообразования полости носа и придаточных пазух [5].

На долю рака губы приходится около 1,5 % у мужчин и 0,53 % у женщин. Согласно статистическим дан-

ным, за последнее десятилетие, отмечается тенденция к снижению. Злокачественный процесс в 85 - 90 % поражает нижнюю губу. Злокачественные опухоли верхней челюсти, полости носа и придаточных пазух составляют 2 — 4 % в структуре общей онкологической заболеваемости и занимают 12 — е место. Злокачественные новообразования верхней челюсти встречаются в три раза чаще, чем нижней челюсти [6].

Лечебная тактика злокачественных новообразований головы и шеи основывается на применении комбинированного метода, включающего радикальное оперативное вмешательство и лучевую терапию. Выполнение операций такого объема неизбежно сопряжено с развитием функциональных нарушений, образованием обширных дефектов челюстно — лицевой области, утрате трудоспособности и инвалидизации. В результате радикального оперативного вмешательства (глосэктомия, резекция челюсти, паротидэктомия и т. д.) у пациента нарушаются функции глотания, дыхания и голосообразования из - за трахеотомической трубки, самостоятельное питание невозможно, пациент вынужден принимать протортую пищу через назогастральный зонд [7,8].

Пациенты отказываются от оперативного вмешательства в пользу органосохраняющих методов лечения — лучевой терапии или химиотерапии. Однако данные методы лечения так же приводят к нарушению функций жевания и глотания, сухости полости рта, развитию остеонекроза челюстей.

Онкологическим пациентам, у которых выявлены костные метастазы чаще в результате злокачественных новообразований рака молочных желез или простаты, назначают бисфосфонаты. На фоне приёма данной группы препаратов уменьшается количество метастазов, повышается прочность костной ткани. Ввиду таких свойств, бисфосфонатами лечат не только пациентов с онкологическими заболеваниями, но и с остеопорозом [9].

Побочным эффектом терапии как бисфосфонатами, так и лучевой является развитие остеонекроза челюсти. Процесс некроза челюсти запускается вследствие травмы

слизистой оболочки, удаления зубов. Для клинической картины характерно наличие незаживающего участка слизистой оболочки с оголенной костью от желтоватого или зеленоватого до тёмно-коричневого цвета, частые обострения, развитие контрактуры челюсти, гнойно-воспалительных процессов в виде абсцессов и флегмон лица и шеи. Чаще в процесс вовлекается нижняя челюсть, но и возможно сочетанное повреждение челюстей.

В настоящее время существует комплексный подход к лечению остеонекрозов челюстей: консервативный и хирургический. Консервативная терапия необходима для поддержания гигиены полости рта ежедневной обработкой участка некроза щеткой и антисептиками, купирования воспалительных рецидивов и подготовки к оперативному вмешательству. К хирургическим методам относятся сектвестрэктомия и резекция челюсти, в том числе вскрытие и дренирование гнойных очагов в момент обострения.

В связи с ростом онкологической заболеваемости прослеживается связь с увеличением пациентов с остеонекрозами челюстей. Все внимание должно быть уделено максимальному сохранению целостности слизистой оболочки полости рта, т. е. консервативному лечению зубов.

В отделение челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко пациенты с остеонекрозом челюсти госпитализируются, чаще в период обострения и осложнений, после длительного и неэффективного лечения у хирурга-стоматолога. Чаще всего врачи — стоматологи ставят диагноз альвеолит и лечат в течение длительного периода времени.

Резекция челюсти и восполнение костного дефекта является технически сложной и многоэтапной операцией, которая в постоперационном периоде может осложниться отторжением имплантата и образованием костных деформаций. Это обуславливает функциональные, эстетические нарушения и снижение качества жизни пациентов, что определяет важность ранней диагностики начального процесса и проведением корректной консервативной терапии или минимального оперативного вмешательства.

В России ежегодно выявляют впервые около 65

% новообразований на III-IV стадиях. Данная проблема является междисциплинарной так, как при лечении злокачественных новообразований головы и шеи задействованы специалисты разных специализаций. Острой проблемой в разделе онкологии головы и шеи становится вопрос диагностики. К сожалению, злокачественные опухоли головы и шеи чаще всего не диагностируются на ранних проявлениях. Выявление злокачественных опухолей челюстно-лицевой области и шеи должно быть неотъемлемой частью терапевтических и стоматологических осмотров. Злокачественные опухоли на I-II стадиях обычно хорошо поддаются лечению, затраты на лечение минимальное.

Для оптимизации ранней диагностики опухолей головы и шеи, остеонекрозов челюстей необходим междисциплинарный подход, позволяющий избежать пропуска соседней или смежной патологии. Исходя из этого, европейские врачи запустили проект ранней диагностики патологии органов головы и шеи в виде скрининговых акций «Европейской недели ранней диагностики опухолей головы и шеи» [10].

Министерством здравоохранения Пензенской области с 2018 года проводятся мероприятия, направленные на выявление злокачественных новообразований головы и шеи. В сентябре 2019 года, в рамках акции, выполнены выезды бригад специалистов по Пензенской области, включающих онколога, челюстно-лицевого хирурга, дерматолога, оториноларинголога, офтальмолога, эндокринолога.

В октябре 2019 года в г. Пензе открыт первый Центр амбулаторной онкологической помощи. Основными задачами которого являются: выявление онкологических заболеваний на ранних стадиях, химиотерапевтическое лечение, диспансерное наблюдение. Однако в штат специалистов данного центра не входит ни челюстно-лицевой хирург, ни оториноларинголог, ни стоматолог, из этого следует, что в данном центре отсутствуют специалисты заточенные на патологию головы и шеи. В период с 2019 по 2024 годы на территории Пензенской области и г. Пенза планируется открыть еще 9 Центров амбулаторной онкологической помощи.

**Таблица 1. Заболеваемость населения злокачественными новообразованиями  
челюстно-лицевой области и шеи**

	2005	2010	2015	2016	2017	2018
Всего, тысяч человек						
Все злокачественные новообразования	469,22	512,92	589,42	599,32	617,2	624,7
Мужчины	19,1	38,0	70,0	73,6	281,9	285,9
Женщины	250,1	278,9	319,3	325,8	335,3	338,8
Из них:						
Губы, полости рта, глотки	14,4	15,3	14,1	14,3	14,2	14,8
Мужчины	11,2	11,7	10,3	10,4	10,4	10,7
Женщины	3,2	3,6	3,7	3,9	3,9	4,1
Гортани	6,5	6,7	6,9	7,1	7,0	7,1
Мужчины	6,1	6,2	6,5	6,7	6,5	6,6
Женщины	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

Лечением опухолей головы и шеи занимаются онкологи, челюстно — лицевые хирурги, офтальмологи, нейрохирурги, оториноларингологи, дерматологи. Однако, во многих регионах Российской Федерации для оказания полноценного лечения злокачественных новообразований головы и шеи отсутствуют больницы или отделения, в которых имеются все необходимые, вышеперечисленные специалисты. В связи с этим одной из наиболее актуальных и острых проблем мирового масштаба становится дефицит медицинских кадров.

Онкологическая помощь пациентам Пензенской области и г. Пензы оказывается в Областном Онкологическом диспансере. Пациенты с подозрением на злокачественный процесс головы и шеи получают помощь в хирургическом отделении № 4. В отделении работают пять врачей: два врача - оториноларинголога и три врача - торакальных хирурга. Врачи занимаются лечением пациентов с онкопатологией ЛОР - органов, внеорганных опухолей шеи, опухолей щитовидной железы и челюстно — лицевой области, однако в штате отсутствует врач — челюстно — лицевой хирург и врачи не имеют специализацию по челюстно — лицевой хирургии. Пациентам проводят радикальное лечение с резекцией костных структур челюстно — лицевой области и мягких тканей. Пациенты выписываются под наблюдение общих врачей - онкологов по месту жительства, при снятии с учета рекомендуют обратиться к врачу челюстно — лицевому хирургу для замещения дефекта.

Пациенты вынуждены, в течение нескольких лет находиться нетрудоспособными и отдаленными от социума. В отделение челюстно - лицевой хирургии за медицинской помощью, неоднократно, обращались пациенты спустя 5 — 20 лет, когда запас мягких тканей для восстановления эстетики и функциональности утрачен или недостаточен (рис. 1,2).

Мы считаем, что к пациентам с злокачественными опухолями головы и шеи на территории Пензенской области и России в целом должен быть междисциплинарный подход. При обращении такого пациента за помощью необходимо проводить консилиум для составления плана полноценного комплексного лечения. В составе консилиума должны быть врач — онколог хирургического отделения № 4 для проведения оперативного вмешательства по удалению злокачественного новообразова-

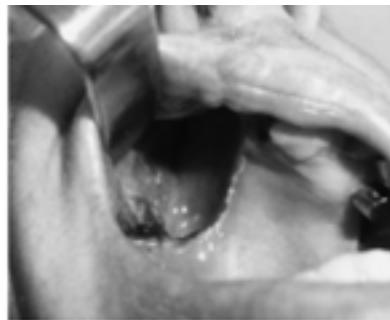
ния, врач — челюстно - лицевой хирург для определения и проведения комплекса мероприятий, направленных на восстановление полученного дефекта и ассистирование во время операции, врачей — онкологов химиотерапевтического или радиологического отделений.

Около 40 % пациентов поступают в отделение челюстно — лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н.Н. Бурденко с новообразованием и доброкачественным результатом гистологического исследования биоптата, взятого в Областном онкологическом диспансере. Однако клиническая картина не соответствует доброкачественному процессу и мы вынуждены повторно брать биопсию, в результате патоморфологическая служба дает заключение о злокачественности процесса. В итоге пациент перенаправляется повторно к онкологам, тем самым за это время у пациента усугубляется онкологический процесс. Поэтому мы считаем, что при проведении биопсии новообразования необходимо присутствие врача — челюстно-лицевого хирурга.

Расширенные хирургические операции с резекцией нескольких органов ротоглотки сложно отнести к рутинным. Формирующиеся дефекты тканей требуют пластического замещения с целью максимально возможного восстановления функций и возвращения пациента в социум. Таким образом, хирургические бригады, выполняющие подобные операции, должны не только выполнять оперативное вмешательство вместе, но и междисциплинарный подход необходим в реабилитации пациентов, перенесших хирургическое лечение по поводу злокачественных новообразований. Данный комплекс мер будет иметь весомый социальный и экономический эффект.

Рост злокачественных новообразований челюстно — лицевой области и шеи связан с распространенностью вредных привычек, ухудшением состояния окружающей среды, отсутствием профилактических осмотров, несвоевременным обращением к врачу — стоматологу, не-компетентностью врачей - стоматологов в вопросах диагностики и лечения образований челюстно — лицевой области и шеи, остеонекрозов.

В 2019 году врачами отделения челюстно - лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко совместно с врачами челюстно — лицевыми хирургами Федерального научно - клинического центра ФМБА России (ФНКЦ ФМБА России) прокон-



**Рисунок 1. Вид послеоперационного дефекта после удаления гемангиомы верхней челюсти справа**



**Рисунок 2. Вид пациента после лучевой терапии по поводу рака нижней губы справа**

сультировано 83 пациента. Пациенты с остеонекрозами, злокачественными новообразованиями головы и шеи, дефектами челюстно - лицевой области после оперативного вмешательства по поводу онкологии, направлены на лечение по квотам ВМП в ФНКЦ ФМБА России.

Цель сотрудничества заключалась в комплексном подходе к лечению и как следствие скорейшего выздоровления и восстановления пациента. В ФНКЦ ФМБА России в плановом порядке выполнено 42 оперативных вмешательства: удаление злокачественных новообразований головы и шеи, резекции челюстей, реконструктивные микрохирургические операции. У 15 пациентов была выполнена резекция нижней челюсти, костная пластика с применением различных трансплантационных, имплантационных материалов и (или) дистракционного остеогенеза, у 18 - резекция нижней челюсти, сложное челюстно - лицевое протезирование и эктопротезирование, в том числе с опорой на имплантаты, у 5 - субтотальная резекция околоушной слюнной железы с сохранением ветвей лицевого нерва, у 4 - реконструктивные микрохирургические операции по замещению дефектов челюстно — лицевой области. Сроки наблюдения после операции составили от 10 дней до 1 года. Процесс реабилитации проводился под контролем врачей отделения челюстно — лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко (ПОКБ им. Н. Н. Бурденко). После проведённого лечения и реабилитации у 39 оперированных больных отмечено восстановление трудоспособности у 3 клиническое улучшение: улучшился внешний вид, частично восстановилась функция жевательных и мимических мышц. Возраст пациентов был от 35 до 79 лет. Большую часть пациентов составляли мужчины - 64%.

Другая группа пациентов, не требующая комплексного подхода и микрохирургических операций получила лечение в полном объеме в отделении челюстно — лицевой хирургии ПОКБ им. Н. Н. Бурденко

Проведённый комплекс лечения пациентов с вышеписанными патологиями в ФНКЦ ФМБА России на данный момент невозможен в отделении челюстно — лицевой хирургии ПОКБ им. Н. Н. Бурденко:

- из - за недостаточного материально-технического оснащения;
- из — за отсутствия навыков в проведении определенных этапов операции у врачей;
- из — за отсутствия инструментария для микрохирургических операций, аппаратов для контроля проводимости нервных волокон тройничного и лицевого нервов так, как согласно приказу №422н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «челюстно-лицевая хирургия» от 14 июня 2019 г., зарегистрированного Министерством юстиции Российской Федерации 30 августа 2019 г., по стандартам отделение не оснащается таким видом инструментов;
- из — за отсутствия времени у врачей обучаться ввиду загруженности отделения стоматологическими пациентами, а существующая система непрерывного образования не способна обучить практическим навыкам

столиц важным в хирургии .

Основным фактором при организации медицинской помощи населению является повышение качества жизни пациентов. Мы считаем, что необходимо совершенствовать организационно - диагностические базы ранней диагностики онкологических заболеваний на стоматологическом приеме, повысить процент квалифицированности врачей - стоматологов в вопросах онкологической настороженности, необходим междисциплинарный подход к лечению и реабилитации пациентов с злокачественными новообразованиями челюстно - лицевой области и шеи в онкологических диспансерах для более качественного лечения и быстрого возвращения пациента к трудоспособности, снижение уровня инвалидности и смертности.

Анализируя, проведённое сотрудничество необходимо организовать центр челюстно - лицевой хирургии на территории Пензенской области. Создание центра:

- расширит возможности оказания медицинской помощи по профилю челюстно - лицевая хирургия, а именно не только специализированную, но и высокотехнологичную медицинскую помощь, платные услуги и услуги в рамках программ ДМС ;
- позволит организовать в структуре дневной стационар и кабинет амбулаторной медицинской помощи, в условиях которых возможно оказание специализированной помощи с коротким койко — пребыванием, тем самым уменьшится нагрузка на врачей и средний медицинский персонал, работающих в стационаре;
- позволит получить дополнительные средства в бюджет учреждения проведением в большем объеме высокотехнологичных операций, чем в данный момент;
- позволит увеличить штат, у врачей появится возможность повышать квалификацию на мастер — классах, семинарах, циклах в очной форме;
- позволит подготовить обоснованное предложение по изменению клинико-статистических групп (КСГ) по профилю челюстно — лицевая хирургия, основанное на структуре причин госпитализаций, проведенных оперативных вмешательств и фактических расходах медицинской организации для перераспределения средств в сторону более сложных случаев. На сегодняшний день врачи отделения вынуждены лечить одно заболевание, но для оплаты законченного случая ставить низкооплачиваемые диагнозы;
- позволит оптимизировать систему оказания медицинской помощи населению по профилю «Челюстно-лицевая хирургия» [11]. ■

**Лебедев Марат Владимирович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии, ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», **Захарова Ирина Юрьевна** – врач челюстно-лицевой хирург, ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко», ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии. Автор, ответственный за переписку: Лебедев М.В., 440026, Россия, г. Пенза, ул. Лермонтова, 28; e-mail: mrtlebedev@rambler.ru, тел.: +79093210909.

**Литература:**

1. Шубина Ю.А., Лутовинин Р.В., Ощепков В.Н., Дьяков И.М., Зотов П.Б. Регионарная внутриартериальная химиотерапия в комплексном лечении злокачественных новообразований области головы и шеи. Научно-практическая конференция «Современные аспекты хирургии головы и шеи»; 20-21 сентября 2019. Тюмень; 2019: 14-16.
2. Сон И.М., Лебедев М.В., Захарова И.Ю., Керимова К.И., Бахтурин Н.А. Основные проблемы в организации и оказании челюстно-лицевой и стоматологической помощи инвалидам. Уральский медицинский журнал. 2020; 1 (184): 147-153.
3. Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Перельмутер В.М. Достижения современной онкологии. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012; Т.32, (1): 81–85.
4. Петровичев В.С., Васильев П.В., Мершина Е.А., Синицын В.Е. Лучевая диагностика рака языка. Лучевая диагностика и терапия. 2013; Т.2 (4): 34-37.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) М.: ФГБУ «МНИ-ОИ им П.А. Герцена», Москва, 2019. 250 с
6. Жидовинов А.В., Михальченко Д.В. Ретроспективный анализ статистических данных заболеваемости злокачественными новообразованиями челюстно — лицевой локализации. Современные проблемы науки и образования. – 2016. (6).
7. Баукадзе М.В., Светицкий П.В., Енгидарян М.А., Волкова В.Л., Аединова И.В. Способ хирургического лечения местно — распространенного рака языка и дна полости рта. Современные проблемы науки и образования. 2012;(4): 18.
8. Тарасенко С.В., Дробышев А.Ю., Шипкова Т.П. Тактика лечения больных с бисфосфонатным остеонекрозом челюстей. Российская стоматология. 2012; (2): 3–13.
9. Спевак Е.М., Цымбал А.Н. Бисфосфонатные остеонекрозы челюстей: Современное состояние проблемы. Казанский медицинский журнал. 2017; Т. 98;(1): 91-95. DOI: 10.17750/KMJ2017-91.
10. Кряжинова И.А., Олесов Е.Е., Садовский В.В., Степанов А.Ф., Попов А.А. Онкологическая настороженность врачей-стоматологов по данным анкетирования в Московской области. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; (2): 226-332. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/onkologicheskaya-nastorozhennost-vrachey-stomatologov-po-dannym-anketirovaniya-v-moskovskoy-oblasti>.
11. Лебедев М.В., Керимова К.И., Захарова И.Ю., Бахтурин Н.А. Система оказания медицинской помощи населению по профилю «челюстно-лицевая хирургия» на территории Российской Федерации. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020; 1: 383-402.

Лебедев М.В.<sup>1,2</sup>, Абдуллина Ю.А.<sup>2</sup>, Бахтурин Н.А.<sup>2</sup>

УДК 616.716.1-089.

DOI 10.25694/URMJ.2020.07.22

## Особенности местного лечения постхимиолучевых оральных мукозитов при злокачественных процессах челюстно-лицевой области

<sup>1</sup>ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им Н.Н. Бурденко», г. Пенза, <sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», г. Пенза

Lebedev M.V., Abdullina Y.A., Bakhturin N.A.

### Features of local treatment of postchemiolum oral mucositis in malignant processes of maxillofacial area

#### Резюме

Обоснование: Мукозиты в настоящее время являются одним из самых частых побочных явлений после химиолучевого лечения области головы и шеи. При легких стадиях он доставляет боль и ухудшает качество жизни пациента, в тяжелых случаях – приводит к переносу основной противоопухолевой терапии или к летальному исходу.

Цель исследования: является оценка эффективности применения лекарственных средств на основе растительных компонентов по критериям: дозировка и кратность и курс применения, с использованием разработанной нами шкалы. Методы: В первом этапе исследования приведен статистический анализ данных за период 2018 г., пациентов с химиотерапевтическими и лучевыми остеомиелитами челюстей, у которых были мукозиты различных стадий. При скрининге учитывали, возраст, пол, первичную локализацию основного заболевания, предшествующий метод терапии. Затем была разработана шкала, с помощью которой удалось подобрать эффективную схему лечения антисептическими растворами на основе растительных компонентов. В ходе третьего этапа провели проспективное, открытое исследование с участием 42 пациентов. Первая группа после купирования воспалительных явлений использовали стандартную антисептическую терапию-полоскание раствором Фурацилина, в свою очередь 2 группа для лечения использовала лекарственные средства на растительной основе- комбинация раствора Тонзинал и пластинки ЦМ-1. Оценку клинических проявлений проводили 3 раза: в первый день госпитализации в стационар, в день выписки и на 14 день после выписки на амбулаторном приеме. Результаты: В первом этапе приняли участие 140 пациентов. У 86% данной категории были обнаружены мукозиты различной стадии. Статистический анализ 2018 года показал, что мукозитом страдает 53 % мужчин и 47 % женщин. 73% пациента – это пенсионеры, 17% - рабочее население. Первичная локализация злокачественного процесса была представлена: раком орфарингеальной области – 80%, раком крови – 20%. Затем была разработана бальная шкала оценки клинических проявлений мукозитов, баллы выставлялись при визуальном осмотре пациентов и с их слов. Ставились баллы от 0 до 5, затем были сформированы группы и подобраны схемы лечения. Первая группа – 21 пациент использовали для орошения полости рта раствор Фурацилина 4-5 раз в день – 28 дней. Вторая группа - 21 пациент использовали для орошения раствора Тонзинал - в состав которого входят водорастворимые экстракты травы зверобоя, травы календулы, тысячелистника, корня солодки и др. от 2 до 12 раз в день в зависимости от выраженности клинических проявлений мукозита. Аппликации пластин «ЦМ-1» накладывали на щеки 1 раз в день на определенное врачом количество часов на пораженные участки. Со всеми пациентами проведены обучающие мероприятия, направленные на важность соблюдения гигиены полости рта и рекомендованных схем лечения. На завершающем этапе оказалось, что пациенты которые использовали раствор Фурацилина отметили уменьшение налета, но не было заживления язв, в отличие от пациентов второй группы, которые отметили снижение боли, заживление ран, снижение налета.

Заключение: В процессе исследования разработана бальная шкала клинических проявлений мукозитов и подобрана эффективная схема лечения. Установлена разница в клинической картине, улучшение качества жизни пациентов после проведения консервативного лечения лекарственными средствами на растительной основе, и пациентами, использующими более агрессивные антисептические средства

**Ключевые слова:** мукозиты; челюстно-лицевая хирургия; антисептические средства; бальная шкала

**Для цитирования:** Лебедев М.В., Абдуллина Ю.А., Бахтурин Н.А., Особенности местного лечения постхимиолучевых оральных мукозитов при злокачественных процессах челюстно-лицевой области, Уральский медицинский журнал, №07 (190) 2020, с. 186 - 191 , DOI 10.25694/URMJ.2020.07.22

## Summary

**Background:** Mucosites are now one of the most frequent side effects after chemolucous treatment of the head and neck region. In mild stages it delivers pain and impairs the patient's quality of life, in severe cases - leads to the transfer of the main antitumor therapy or to a fatal outcome.

**Aims:** Evaluation of effectiveness of application of drugs based on plant components by criteria: dosage and multiplicity and course of application, using scale developed by us.

**Materials and methods:** The first stage of the study provides statistical analysis of data for the period 2018, patients with chemotherapy and radiation osteomyelitis of jaws, who had mucositis of different stages. The screening took into account, age, sex, primary localization of the main disease, prior to the therapy method. Then, a scale was developed with the help of which it was possible to select an effective treatment scheme for antiseptic solution based on plant components. During the third stage, a prospective, open-ended study involving 42 patients was conducted. The first group used standard antiseptic therapy-rinsing with Furacilin's solution after prevention of inflammatory phenomena, in turn, group 2 used drugs on plant base - combination of Tonzinal solution and CM-1 plate for treatment. Clinical manifestations were evaluated 3 times: on the first day of hospitalization in hospital, on the day of discharge and on the 14 day after discharge at outpatient reception.

**Results:** 140 patients participated in the first stage. In 86% of this category, mucosites of different stages were found. A 2018 static analysis found that mucositis affects 53% of men and 47% of women. 73% of the patient are pensioners, 17% are workers. The primary localization of the malignant process was presented: cancer of the oropharyngeal region - 80%, cancer of blood - 20%. Then the ballroom scale of evaluation of clinical manifestations of mucositis was developed, points were exhibited during visual examination of patients and from their words. Scores from 0 to 5 were placed, then groups were formed and treatment patterns were selected. The first group - 21 patients used Furacilin solution 4-5 times a day - 28 days for oral irrigation. The second group - 21 patients - used for irrigation the solution Tonzinal - which includes water-soluble extracts of wort grass, calendula grass, thousand-year-old grass, licorice root, etc., from 2 to 12 times a day depending on the manifestation of clinical manifestations of mucositis. Applications of "CM-1" plates were applied to the cheeks 1 times a day for the number of hours determined by the doctor on the affected areas. All patients were trained on the importance of oral hygiene and recommended treatments. At the final stage it turned out that patients who used Furacilin's solution noted a decrease in plaque, but there was no healing of ulcers, unlike patients of the second group who noted a decrease in pain, healing of wounds, reduction of plaque.

**Conclusions:** During the study, a ballroom scale of clinical manifestations of mucositis was developed and an effective treatment scheme was selected. There is a difference in clinical picture, improvement of patients quality of life after conservative treatment with plant-based drugs, and patients using more aggressive antiseptic agents

**Keywords:** mukozits; maxillofacial surgery; antiseptics; ball scale

**For citation:** Lebedev M.V., Abdullina Y.A., Bakhturin N.A., Features of local treatment of postchemiolum oral mucositis in malignant processes of maxillofacial area, Ural Medical Journal, No. 07 (190) 2020, p. 186 - 191, DOI 10.25694/URMJ.2020.07.22

## Введение

В связи с высоким ростом онкологических заболеваний в России (по данным ВОЗ на 2019 год ежегодный прирост составил 1,5%). С введением новых стратегически значимых методов химиолучевого лечения растет и количество побочных эффектов, одним из которых является- оральный мукозит. За период 2018 года в отделение челюстно-лицевой хирургии ПОКБ им. Н.Н. Бурденко число пациентов остиомиелитами увеличилось на 12%, из них 90% сопровождались мукозитами. Мукозит вызывает сильные боли, ухудшает качество жизни пациентов, а в тяжелых случаях может привести к переносу основной противоопухолевой терапии или к летальному исходу. Перед специалистами на всех этапах лечения стоит задача подобрать эффективную, безопасную консервативную терапию в лечение мукозитов.

Цель исследования: оценка эффективности применения лекарственных средств на основе растительных компонентов по критериям: дозировка и кратность и курс применения, с использованием разработанной нами шкалой.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования

Достижение цели исследования осуществлялось в три этапа. Первый этап заключался в анализе данных и включал в себя следующие стандартные методы: аналитический, социально-гигиенический, статистический (описательная статистика), непосредственное наблюдение. Были изучены учетные формы № 003/у, №025у, проанализирована генеральная совокупность 140 пациентов с химиотерапевтическими и лучевыми остеомиелитами,

Таблица 1 Стадии состояния слизистой полости рта при оральном мукозите

	Боль	Изъязвление	Питание	Кровотечение
0	отсутствует	отсутствует	твердая пища	отсутствует
1	отсутствует (только зуд)	гиперемия слизистой	твердая пища	отсутствует
2	боль при глотании	маленькие язвочки	твердая пища	отсутствуют
3	боль при разговоре и питание	язвы локального характера	жидкая пища	кровотечения при травмирование язв
4	ярко-выраженная, постоянного характера	глубокие обширные язвы	через зонд	интенсивные кровотечения

Таблица 2. Фрагмент бальной шкалы оценки клинических проявлений мукозитов

Критерий оценки/ стадия тяжести мукозитов	Интенсивность боли	Размер язв, обширность поражения	Кровотечения	Гиперемия и отек слизистой
легкая	нет боли -1 балл	маленькие точки - 1 балл	нет кровотечения - 1 балл	гиперемирована слизистая на отдельных участках, без отека - 1 балл
средняя	боль при глотании и разговоре - 2 балла	язвы округлой формы, 2-3 штуки - 2 балла	редкие кровотечения 1-2 язв при травмирование языком или языком - 2 балла	гиперемирована слизистая на обширных участках, без отека - 2 балла
средне-тяжелая	боль выраженная, купируется наркотическими анальгетиками-3 балла	глубокие язвы, 7-8 штук, 30% - поражения слизистой - 3 балла	кровотечения 3-4 язв- 3 балла	раздраженная слизистая, отек -3 балла
тяжелая	боль выраженная, купируется наркотическими анальгетиками-4 балла	глубокие язвы, 9-11 штук, 60% поражения слизистой - 4 балла	кровотечения 5-6 язв- 4 балла	выраженный отек отдельных участков - 4 балла
критическая	сильные мучительные боли, купируются наркотическими анальгетиками на короткий промежуток времени - 5 баллов	большие глубокие язвы, 12-15 штук, 70% поражения слизистой - 5 баллов	постоянны кровоточащие раны - 5 баллов	явное покраснение, отек - 5 баллов

у которых были мукозиты различных стадий, прошедших лечение на базе отделения челюстно-лицевой хирургии Пензенской областной клинической больницы имени Н.Н. Бурденко в 2018 году.

На основе обзора зарубежной и отечественной литературы и клинических наблюдением была создана шкала, с помощью которой удалось подобрать эффективную схему лечения антисептическими растворами на основе растительных компонентов.

На основе полученных данных мы отобрали 42 па-

циента которые проходили лечение в 2019 году и провели анализ по полу-возрастной структуре, социальному статусу, стадиям мукозита и состоянию бактериальной флоры. И разделили их на 2 группы по 21 человеку. Одна из которых лечилась с применением шкалы и антисептиком Фурацилин, а вторая группа – с использованием шкалы и антисептиком на основе растительного лекарственного сырья по рассчитанной дозировке, кратности применения длительностью курса. В качестве растительного средства использовали комбинацию порош-

Таблица 3.Подбор схемы лечения мукозитов антисептическими растворами на основе лекарственного растительного сырья

Количество баллов	Концентрация раствора	Кратность полоскания раствором Тонзинал	Время использования пластины ЦМ-1	Количество дней лечения
2-5	1 пакетик 2,5 г в 300 мл воды	2 раза в день	4 часа в сутки	14 дней
6-10	1 пакетик 2,5 г в 200 мл воды	4 -6 раз в день	8 часов в сутки	20 дней
12-15	1 пакетик 2,5 г в 150 мл воды	6 – 8 раз в день	10 часов в сутки	24 дня
16-20	1 пакетик 2,5 г в 100 мл воды	8 – 12 раз в день	12 часов в сутки	28 дней

ка для приготовления раствора Тонзинал и пластиинки ЦМ- 1. Исследование было проведено при стандартной основной терапии в стационаре.

В ходе третьего мы провели визуальный осмотр и вместе с пациентами заполнили шкалу и сделали вывод о эффективности лечения.

Статистическая обработка результатов исследований выполнена с использованием унифицированных компьютерных программ Statistica 10.0. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значения  $p < 0,05$  и разработанной шкалы по оценки тяжести состояния пациентов с мукозитами.

#### Критерии соответствия

Мужчины и женщины, от 30 до 73 лет, с мукозитами различной стадии с предшествующей химиолучевой терапией.

#### Условия проведения

ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», отделение челюстно-лицевой хирургии, г. Пенза.

#### Продолжительность исследования

Первый этап- статистически-аналитический длился 1 год - 2018г. Второй этап – наблюдение и эксперимент – 1 год - 2019 г. Первая точка – при поступление в стационар, , вторая точка- в день выписки стационара, третья точка- наблюдение в поликлинике амбулаторно. В ходе исследования не произошло смещения запланированных временных интервалов.

#### Описание медицинского вмешательства

В ходе исследования проводился консервативный метод вмешательства. Консервативный метод лечения заключался в назначение антибактериальной и противовоспалительной терапии, а именно Цефтриаксон 1г внутримышечно. Аналгетики подбирали с учетом интенсивности боли и тяжести процесса. При тяжелой и критической стадиях назначены наркотические анальгетики, в частности Трамадол , при более легком течении – Кеторол. Кроме этого 60% пациентов использовали местные анестезирующие средства, а именно раствор Лидокаина 2%. Затем пациентов разделили на 2 группы: Первая груп-

па – 21 пациент использовали для орошения полости рта раствор Фурацилина 4-5 раз в день – 28 дней . Вторая группа - 21 пациент использовали для орошения раствор Тонзинал - в состав которого входят водорастворимые экстракты травы зверобоя, травы календулы, тысячелистника, корня солодки и др. от 2 до 12 раз в день в зависимости от выраженности клинических проявлений мукозита. Аппликации пластиин «ЦМ-1» накладывали на щеки 1 раз в день на определенное врачом количество часов на пораженные участки(табл.3). Со всеми пациентами проведены обучающие мероприятия, направленные на важность соблюдения гигиены полости рта и рекомендованных схем лечения.

#### Исходы исследования

Основной исход исследования: «суррогатная» конечная точка- заживление слизистой полости рта.

Дополнительные исходы исследования: Бактериологический посев на флору

#### Анализ в подгруппах

При выписке из стационара мы повторно провели данную шкалу и увидели, что пациенты, 60%- которые применяли для полоскания раствор Фурацилина 4- 5 раз в день отмечали заживление язв, остановку кровотечения, снижение интенсивности боли, 40% не увидели улучшений кроме остановки кровотечения. Вторая группа пациентов, которая применяла раствор и пластины ЦМ-1 согласно подобранный схемы лечения отмечала переход из критической стадии в среднетяжелую, а из тяжелой в легкую, что говорит об эффективности терапии.

На амбулаторном приеме на 14 день после выписки из отделения челюстно – лицевой хирургии было выявлено что у тех пациентов, которые применяли раствор Тонзинал и пластины ЦМ-1 было снижение интенсивности проявлений мукозитов по критериям: боль, размер и глубина язв, гиперемия и уменьшение кровотечения. После проведения бактериологического посева со слизистой полости рта у 17 пациентов из 21 было высеян набор микроорганизмов, который соответствует «нормальной микрофлоре».

#### Методы регистрации исходов

#### Этическая экспертиза

Получено добровольное информационное согласие пациентов.

### Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: Статистическая обработка результатов исследований выполнена с использованием унифицированных компьютерных программ Statistica 10.0. При интерпретации статистических тестов максимальной вероятностью ошибки (минимальный уровень значимости) считали значения  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

### Объекты (участники) исследования

Достижение цели исследования осуществлялось в три этапа. Первый этап заключался в анализе данных 140 пациентов с химиолучевыми остеомиелитами. В ходе второго этапа в 2019 году была разработана бальная шкала оценки клинических проявлений мукозитов.

Третий этап проходил в 2019 году и заключался в анализе данных 42 историй болезней первичных пациентов с оральными мукозитами в постхимиолучевой терапии. Пациентам провели противовоспалительную терапию и назначили антибактериальную терапию, с учетом посева и данных по чувствительности к антибактериальным средствам. Назначен курс нестероидных противовоспалительных средств и обезболивающих препаратов. Затем пациентов распределили на две группы по 21 человеку, независимо от пола и возраста. Первой группе была назначена симптоматическая терапия стандартными антисептическими растворами, а второй группе пациентов был назначен курс лекарственных средств, действующим веществом которых являются растительные компоненты.

Третий этап заключался в анализе результатов лечения и 42 пациентов, получавших симптоматическую терапию в назначенный срок лечения. В ходе этапа проанализирована эффективность применения лекарственных средств на основе растительных компонентов, более агрессивных антисептических растворов.

Основные результаты исследования у пациентов первой группы был положительный эффект, который выражался в уменьшении регресса заболевания, но сохранились болезненные ощущения, отек, неэффективность при заживлении язв. При осмотре второй группы пациентов было выявлено уменьшение воспалительного процесса, уменьшение язв на слизистой, уменьшение боли.

### Дополнительные результаты исследования

Бактериологический посев показал, что после орошения полости рта раствором Фурацилина на слизистой

сохранился стрептококк.

Нежелательные явления не выявлены

### Обсуждение

Разработанная шкала оценки клинических проявлений оральных мукозитов дала возможность подобрать симптоматическую схему лечения учетом тяжести заболевания, что подтвердилось результатами исследования.

### Резюме основного результата исследования

Пациенты, которые для гигиены полости рта использовали раствор Фурацилина отмечали сильные болезненные ощущения, отек, неэффективность при заживлении язв, в отличие от пациентов, которые использовали лечебные растворами на растительной основе и пластины ЦМ.

### Обсуждение основного результата исследования

В ходе исследования мы выявили что антисептическая терапия для пациентов с мукозитами может быть неэффективна, что может привести к переносу основной противоопухолевой терапии. Поэтому особую важность для врачей- челюстно-лицевых хирургов и стоматологов представляет грамотное назначение лекарственных средств для гигиены полости рта с учетом их тяжести.

### Ограничения исследования

Временные, количественные, качественные.

## Заключение

Ежегодный прирост пациентов с остиомиелитами в 2019 году составляет 12% и 85% из них сопровождается мукозитами различного генеза. В 53 % случаев страдают мужчины и 47 % женщин. Первичная локализация злокачественного процесса была представлена: раком орфарингеальной области – 80%, раком крови – 20%. Выявлено, что у всех пациентов преобладала стрептококковая флора. Разработанная бальная шкала оценки клинических проявлений мукозитов помогает подобрать эффективную схему лечения мукозитов и может быть использована в практике врачей – челюстно-лицевых хирургов и стоматологов. В результате полученных данных установлена целесообразность использования у пациентов с мукозитами, симптоматической терапии на основе растительных компонентов. ■

**Абдуллина Юлия Ахатовна** – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, **Лебедев Марат Владимирович** – кандидат медицинских наук, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии, **Бахтурин Николай Александрович** – врач стоматолог-хирург. Автор, ответственный за переписку: **Абдуллина Ю.А.** E-mail: **Abdullina.prof@yandex.ru**, тел. +79656310500

## Литература:

1. Аванесов А.М., Гвоздикова Е. Н. Определение групп стоматологического риска развития лучевого мукозита у больных с плоскоклеточным раком орфарингеальной области на фоне лучевой терапии. Лучевая диагностика и терапия. 2017; (2): 66-70.
2. Альмов Ю.В., Шолохов В.Н., Подвязников С.О., Мудунов А.М., Бердников С.Н. Новые возможности ультразвуковой оценки состояния лимфатических узлов шеи при раке слизистой оболочки полости рта. Опухоли головы и шеи. 2016; (1): 33-38.
3. Лебедев М. В., Севастополев М.М., Захарова И.Ю., Абдуллина Ю.А., Керимова К.И. Роль ингибиторов протонной помпы в профилактике гастропатии, ассоциированной с приемом нестероидных противо-

- воспалительных препаратов у пациентов с переломами нижней челюсти. *Известия высших учебных заведений.* 2018; (3): 93-102.
4. Сон И.М., Лебедев.М.В., Захарова И.Ю., Керимова К.И., Бахтурин Н.А. Основные проблемы в организации и оказании челюстно-лицевой и стоматологической помощи инвалидам. *Уральский медицинский журнал.* 2020; (1): 147-153.
5. Геворков А.Р. Основные принципы ведения пациентов с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орофарингеальной области. *Онкология головы и шеи.* 2016; (3): 12-21.
6. Мудунов А.М. ,Удинцов Д.Б. Нутритивная поддержка у больных плоскоклеточным раком орофарингеальной зоны. *Онкология головы и шеи.* 2016; (1): 39-42.
7. Полевая Л.П. Лучевой стоматит . *Нордмединдат.* 2014; (4): 136.
8. Алексеева С.Р. , Арзуманова В.Р. Комплексная этиотропная терапия сиалоаденитов, осложненных пародонтитом. *Российский стоматологический журнал.* 2014; (2): 22-24.
9. Арзуманова Р.В. , Алексеева С.Р. Оптимизация воспалительных процессов пародонта с использованием физических факторов воздействия. *Российский стоматологический журнал.* 2014; (2): 24-27.

Бреднева Н.Д., Тоболкина В.А., Угрюмова Т.А., Чикаренко Е.И.,  
Путинцева А.С.

УДК 614.2:616.006.

DOI 10.25694/URMJ.2020.06.36

# **Медицинское снабжение Тюменской области в годы Великой Отечественной войны. Вклад в обеспечение медицинским имуществом тюменского химико-фармацевтического завода**

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Bredneva N.D., Tobolkina V.A., Ugryumova T.A., Chikarenko E.I., Putintseva A. S.

## **Medical supply of the tyumen region during the great patriotic war. Contribution to the provision of medical goods of the tyumen pharmaceutical plant**

### **Резюме**

Цель исследования – изучить исторический опыт организации обеспечения медицинского снабжения гражданского населения, армии и флота в период Великой Отечественной войны в Тюменской области, становления и работы Тюменской химико-фармацевтического завода

Материалы и методы исследования.

В процессе исследования использовался системный подход, методы ситуационно-логического анализа, контент-анализа.

Результаты. Результаты изучения исторической ретроспективы становления аптечной службы, химико-фармацевтического завода Тюменской области, показали непрерывное развитие и совершенствование деятельности, выполнение поставленных задач, заданных производственных планов по выработке медикаментов, необходимых армии, флоту и гражданскому населению в период Великой Отечественной войны.

Вывод. Изучение исторической ретроспективы становления фармацевтической службы Тюменской области в период Великой Отечественной войны показало непрерывное становление, развитие и совершенствование деятельности, отвечающее поставленным задачам по медицинскому снабжению гражданского населения и армии, несмотря на серьезные трудности начального периода войны. Отмечены меняющиеся тенденции в системе медицинского снабжения: улучшается планирование и организация обеспечения медицинским имуществом и создается основа для бесперебойного и эффективного функционирования системы медицинского снабжения войск РККА и гражданского населения в период ВОВ

**Ключевые слова:** химико-фармацевтический завод, система медицинского снабжения, резерв, областное отделение Главного аптечного управления РСФСР, аптечный склад, аптечные организации, фармация, фармацевтические работники

**Для цитирования:** Бреднева Н.Д., Тоболкина В.А., Угрюмова Т.А., Чикаренко Е.И., Путинцева А.С., Медицинское снабжение тюменской области в годы великой отечественной войны. Вклад в обеспечение медицинским имуществом тюменского химико-фармацевтического завода, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 192 - 196, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.36

### **Summary**

The purpose: is to study the historical experience of medical supplies arrangement to civilians, the army and the navy during the Great Patriotic War in the Tyumen Region, the establishment and operation of the Tyumen Pharmaceutical Plant

Materials and research methods: For the research, a systematic approach method, methods of situational-logical analysis, and methods of content analysis were used.

Results: The results of a study of the history of the establishment of a pharmacy service and pharmaceutical plant in the Tyumen Region, show continuous development and improvement of operation activities, the full implementation of the plans and objectives for the production of medicines needed by the army, navy and civilian population during the Great Patriotic War. Conclusion: A study of the history of the formation of the pharmaceutical service of the Tyumen region during the Great Patriotic War showed the continuous development and improvement of activities that meet the objectives of the medical supply of civilians and the army, despite the serious difficulties of the initial period of the war. Changing trends in the medical supply system were showed: the planning and organization of providing medical equipment is improved and the basis is created for the uninterrupted and effective functioning of the medical supply system of the Red Army troops and civilians during the Great Patriotic War

**Key words:** pharmaceutical plant, medical supply system, reserve, regional branch of the Main pharmacy department of the RSFSR, pharmacy warehouse, pharmacy organizations, pharmacy, pharmaceutical workers

**For citation:** Bredneva N.D., Tobolkina V.A., Uglyumova T.A., Chikarenko E.I., Putintseva A. S. , Medical supply of the tyumen region during the great patriotic war. Contribution to the provision of medical goods of the tyumen pharmaceutical plant, Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 192 - 196, DOI 10.25694/URMJ.2020.06.36

## Введение

На основании контента анализа исторических данных, нормативно-правового документов изучен опыт организации медицинского снабжения армии, флота и гражданского населения периода Великой Отечественной войны в Тюменской области. Для формирования национальную безопасность страны накапливался и обобщался положительный опыт эффективного и бесперебойного функционирования системы медицинского снабжения войск в последующих победных битвах и операциях ВОВ.

Цель. Изучить исторический опыт организации обеспечения медицинского снабжения гражданского населения, армии и флота в период Великой Отечественной войны в Тюменской области, становления и работы Тюменской химико-фармацевтического завода.

## Материалы и методы

В процессе исследования использовался системный подход, методы ситуационно-логического анализа, контент-анализа.

## Результаты и обсуждение

В мирное и военное время снабжение медицинским имуществом медицинских служб, формирований и учреждений имеет огромное значение для медицинского обеспечения населения и армии. Советская химико-фармацевтическая промышленность оказалась не готова к войне. На оккупированной территории противнику было захвачено ряд предприятий медицинской и химико-фармацевтической промышленности (в Одессе, Харькове, Витебске, Киеве), уничтожены 8324 аптечных учреждений и свыше 40 фармацевтических заводов и фабрик. До критического уровня снижается обеспеченность многими лекарственными средствами (ЛС) и медицинскими изделиями. К началу войны запасы йода кристаллического составляли свыше 6,5 т, но к первому кварталу 1942 г поставки полностью прекратились. Первая партия медикаментов из США, в том числе 2 т йода поступила в октябре 1942 г. Только на 34% войска были обеспечены настойкой йода [7, 15]. В Сибири и на Востоке страны

была создана так называемая «восточная группа» фактически новых предприятий химико-фармацевтической промышленности на основе эвакуированных в глубокий тыл фармацевтических заводов из Москвы, Ленинграда, Украины и Белоруссии. Были возведены крупные фармацевтические предприятия в Анжеро-Судженске (выпуск стрептоцида и сульфидина), Тюмени (натрия хлорид и йод), Новосибирске (ампульные растворы) и других городах Сибири, что позволило увеличить уже к 1945 году в десять раз долю продукции предприятий медицинской и химико-фармацевтической промышленности восточных районов страны. [5, 6, 8, 9, 10].

На высшем государственном уровне решались вопросы по улучшению обеспечения медицинским имуществом (МИ) войск, вопросы эвакуации в тыл и ускорении развертывания в новых районах Сибири и Востока медицинской и химико-фармацевтической промышленности, продукция которых особенно необходима фронту.

В октябре 1941 года было принято решение эвакуировать в город Тюмень Московский химико-фармацевтический завод им. Л. Я. Карпова. 16 ноября 1941 г. в Тюмень специальным эшелоном прибыла часть коллектива Московского химико-фармацевтического завода им. Карпова, в количестве 250 человек – рабочих, служащих и инженерно-технических работников. На основании распоряжения исполкома Тюменского горсовета депутатов трудящихся от 1 декабря 1941 г. № 795 на производственных площадях мебельной артели «Победа» и территории конного двора завода «Красный Октябрь» размещено было эвакуированное оборудование Московского химико-фармацевтического завода имени Л. Я. Карпова. Народным комиссариатом Здравоохранения СССР Г. А. Митревым, в системе которого находился завод, присвоено эвакуированному заводу новое название « завод №39» [2, 3, 14]. Коллектив эвакуированного завода с первых дней столкнулся в Тюмени с серьезными трудностями. Приходилось осуществлять пуск производственных мощностей в крайне тяжелых условиях. В выделенном для завода помещении не было ни водопровода, ни канализации, ни силового хозяйства. Отсутствовали благоустроенные подъездные пути к предприятию. В сорокаградусные мо-

розы рабочие рыли вручную котлованы под фундамент, прокладывали линии водопровода и канализации. Коллектив завода начал выпуск медикаментов с первых дней пребывания в Тюмени. Их изготавливали в чугунных эмалированных кристаллизаторах, вмазанных в кирпичные печи на дровяных топках. Труд химиков и фармакологов был настолько важен, что правительство приравняло заводы медицинской промышленности к предприятиям оборонного значения. Не дожидаясь монтажа парового котла, коллектива завода с первых же дней освоения площадки, в существующих помещениях, в примитивных условиях, начал вырабатывать ряд необходимых стране медикаментов. К выпуску натрия хлористого приступили сразу же. В нем остро нуждались военные госпитали, так как бойцы РККА часто погибали от кровопотери. Уже с февраля 1942 года на химико-фармацевтическом заводе в самых тяжелейших условиях были освоены лекарственные препараты фармакопейной чистоты: хлористый натрий; кофеин натрий бензокислый; кофеин натрий салициловый; йод сублимированный; йод-гиперсол. Особо трудной оказалась работа по установке парового котла. Тюменская судоверфь передала паровой котел судового типа, демонтированный с парохода «Гусихин», имеющего на корпусе 24 заплаты и весил 15 тонн. Котел перетащили с одного берега Туры на другой почти вручную [1, 11]. С пуском парового котла в июне 1942 г., на паровой обогрев была переведена аппаратура производства хлористого натрия, солей кофеина и вновь смонтирована аппаратура для следующих производств: хлористый кальций кристаллический; хлористый аммоний чистый, сернокислый аммоний чистый; йодоформ; натр едкий чистый; гидроксель; новарсенол (последняя стадия); ртуть однохлористая; ртуть амидохлорная; серебро коллоидальное. Продукция была направлена на заводы Челябинска, Воронежа, Казани, Хабаровска, Москвы, а также на фабрику эндокринных препаратов в Новосибирск. На выделенной площадке организация химико-фармацевтического производства, потребовала от коллектива затрат большого труда и самоотверженности в работе. Площадка не имела ни силового хозяйства—котельной, трансформаторной, ни надлежащего водопровода, ни канализации, ни железнодорожной ветки, ни благоустроенных подъездных путей. Расположенная на берегу реки Тура площадка ежегодно засывалась весенними паводками. Вода проникала не только на территорию площадки, но и цеха. Первый устав предприятия утвержден заместителем народного комиссара здравоохранения СССР 27 февраля 1942 г., а основная государственная регистрация Государственного химико-фармацевтического завода № 39, как самостоятельного юридического лица произведена 4 августа 1942 г. Из эвакуированных на Восток химико-фармацевтических заводов Тюменский завод № 39 с первого же года эвакуации полностью выполнял заданные производственные планы по выработке медикаментов необходимых армии и гражданскому населению. В начале 1943 года медицинская служба Наркомата Военно-Морского Флота первую тонну нового препарата - сернокислого бария. В конце 1943 года сотрудники Тюменской ТЭЦ

столкнулись с непредвиденными трудностями. В трубах всех пяти котлов электростанции отложился очень большой слой накипи. Его невозможно было удалить механическим путем. По просьбе директора ТЭЦ химики химико-фармацевтического завода подвергли котлы особой очистке—«кислотной парке». За трое суток котлы электростанции были полностью очищены от накипи и пущены в эксплуатацию. Это спасло все предприятия Тюмени, работающие на нужды фронта, от простоя, так как ТЭЦ в то время была единственным поставщиком электроэнергии в городе. На протяжении всей Великой Отечественной войны коллектив химико-фармацевтического завода работал самоотверженно, образцово и успешноправлялся со всеми заданиями по выпуску медикаментов, столь необходимых на фронте. Тюменцы полностью выполнили заказы санитарных управлений армии, флота и НКВД. В 1948 году Министерство здравоохранения СССР приняло решение сохранить завод в Тюмени и переименовать его в Тюменский химико-фармацевтический завод (ТХФЗ), несмотря на удалённость от научного и руководящего центра, а также на слабые мощности. Увеличились средства на капитальное строительство и техническое перевооружение цехов ТХФЗ, что позволило в разы увеличить выпуск и номенклатуру лекарственных средств, были увеличены задания по выработке медицинских неорганических солей и ртутных препаратов.

До 1948 года Министерство здравоохранения СССР, в системе которого находился завод, не решало вопроса о дальнейшей судьбе завода. Существовало мнение: - ликвидировать завод как производственную единицу системы Здравоохранения СССР, ввиду относительно малой мощности производства и отдалённости от научного и руководящего центра. В 1948 году Министерство здравоохранения СССР окончательно приняло решение, что завод № 39 остается в г. Тюмени как производственное предприятие министерства, переименовав завод № 39 в Тюменский химико-фармацевтический завод. В связи с данным решением была пересмотрена номенклатура препаратов вырабатываемых заводом с увязкой с общим планом специализации химико-фармацевтических заводов. С номенклатуры завода были сняты многие препараты, более подходящие по специализации других заводов, а Тюменскому химико-фармацевтическому заводу были в значительной степени увеличены задания по выработке медицинских неорганических солей и расширена номенклатура по выработке ртутных препаратов.

14 августа 1944 года Указом Верховного Совета РСФСР была образована Тюменская область. В состав вновь образованной области вошли территории Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого национальных округов, а также часть районов Курганской и Омской областей с численностью населения более 300 тысяч человек. На базе Тюменской межрайонной канторы Омского отделения ГАПУ РСФСР 27 сентября 1944 года было создано Тюменское областное отделение ГАПУ РСФСР приказом Главного аптечного управления Наркомздрава РСФСР (ГАПУ РСФСР). В состав Тюменского областного отделения ГАПУ вошли 40 аптек, в том числе 4 аптеки г.

Тюмени, 6 аптек Ханты-Мансийского национального округа, 3 аптеки Ямало-Ненецкого национального округа и 27 аптек районов юга Тюменской области. В аптечных учреждениях работали 370 человек и только около 100 специалистов имели фармацевтическое образование [5, 12, 17].

Очень важным событием 1944 года стало создание в областном аптечном складе. В структуре аптечного склада имелось три отдела: отдел штучного товара, медицинский, экспедиция, которые занимались обеспечением больниц и аптек Тюменской области. Серьезную помощь оказывала санитарная авиация по отправке срочных грузов с вакцинами, лекарственными препаратами, сыворотками, так как транспортная связь в национальных округах осуществлялась в летний период навигации речным транспортом, а в отдельные населенные пункты севера один раз в год.

В настоящее время на территории Тюменской области сформирована надежная система лекарственного обеспечения, гарантирующая доступность каждому гражданину современных, эффективных и безопасных лекарственных средств. Большая роль в реализации поставленных задач по качественному лекарственному обеспечению населения и медицинских организаций отведена аптечным организациям, фармацевтическим предприятиям, прошедшим период становления и совершенствования еще в годы Великой Отечественной войны, выполняющим важную социальную миссию, направленную на сохранение здоровья и улучшение качества жизни граждан [4, 13, 18, 19].

## **Заключение**

Изучение исторической ретроспективы становления фармацевтической службы Тюменской области в период Великой Отечественной войны показало не-

прерывное становление, развитие и совершенствование деятельности, отвечающее поставленным задачам по медицинскому снабжению гражданского населения и армии, несмотря на серьезные трудности начального периода войны. Отмечены меняющиеся тенденции в системе медицинского снабжения: улучшается планирование, и организация обеспечения медицинским имуществом и создается основа для бесперебойного и эффективного функционирования системы медицинского снабжения войск и гражданского населения в период Великой Отечественной войны. ■

**Тоболкина Вера Анатольевна**, к.ф.н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

**Бреднева Надежда Дмитриевна**, д.ф.н., профессор, заведующий кафедрой фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень. **Угрюмова Татьяна Анатольевна**, к.ф.н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень. **Чикаренко Елена Игоревна**, к.ф.н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень. **Путинцева А. С.** - к.ф.н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень. Автор, ответственный за переписку: Тоболкина Вера Анатольевна, +7(3452) 20-73-12, 89995479771 e-mail: farm87@inbox.ru

---

## **Литература:**

1. Ермаков И.И. Тюмень тыловая// Екатеринбург. Сред.Урал. Кн. Изд-во. 1995. 128 с.
2. Бреднева Н.Д., Угрюмова Т.А., Путинцева А.С. Постдипломное фармацевтическое образование в России//Фармация. 2013. №4. С 48-50.
3. Бреднева Н.Д., Тоболкина В.А., Фирсенко Н.П., Угрюмова Т.А. и др. Формирование и совершенствование системы последипломного образования фармацевтических работников// Медицинская наука и образование Урала.2017. № 4. С.123-128.
4. Бреднева Н.Д., Тоболкина В.А., Фирсенко Н.П., Путинцева А.С. Развитие фармацевтической службы Тюменской области в сотрудничестве с фармацевтическим образованием //Медицинская наука и образование Урала. 2019. №4. С.89-93.
5. Брынза Н.С., Болотова Н.В. Послы эпохи. Модели эффективного управления/ Тюмень. 2016.102 с.
6. Лапин В.П. Военная фармация в годы Великой отечественной войны//Фармация. 1990. №5. С.78-82.
7. Миндич Д.А. Советская фармацевтическая промышленность в годы Великой Отечественной войны//Альманах «Великая победа: люди, опыт, техника». Прилож. к журн. «Энергия промышленного роста». М. 2010. С.20-28.
8. Мирошниченко Ю.В., Горячев А.Б., Бунин С.А. Опыт организации обеспечения медицинским имуществом войск Красной армии в годы Великой Отечественной войны//Воен.- мед. журн. 2010. №6. С.66-72.
9. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А. Организация обеспечения медицинским имуществом войск Рабоче-крестьянской Красной армии в начальный период Великой Отечественной войны//Вестн. Рос. воен.- мед. акад. 2012. №2 (38). С.153-160.
10. Мирошниченко Ю.В., Бунин С.А., Кононов В.Н. Организация обеспечения медицинским имуществом войск Рабоче-крестьянской Красной армии во втором периоде Великой Отечественной войны (к 70-летию Сталинградской и Курской битв)//Вестн.

- Рос. воен.-мед. акад. 2013. №2 (42). С.227-234.*
11. Путинцева А.С., Бреднева Н.Д., Угрюмова Т.А., Фирсенко Н.П. Развитие системы последипломного образования провизоров в соответствии с новыми нормативными документами //Медицинская наука и образование Урала.2013. №3. С.165-167.
12. Российская Федерация. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 N 61-ФЗ (с изм.) [Электронный ресурс]//Консультант плюс. Версия Проф: Справ. прав. сист. М. 2019.
13. Российская Федерация. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 N 323-ФЗ (с изм.) [Электронный ресурс] //Консультант плюс. Версия Проф: Справ. прав. сист. М. 2019.
14. Рудаков А.Ф., Лосева Е.В. Главное богатство – добroе имя, благородные дела и мысли. Тюмень: Академия, 2011. 200 с.
15. Ставский Е.А., Жданов А.П., Догадаев В.В. Медицинское снабжение в годы Великой Отечественной войны. Вклад в обеспечение медицинским имуществом сибирских химико-фармацевтических заводов//Медицина и образование в Сибири. 2014г. №5. С.31-42.
16. Страницы истории фармации. К 70-летию образования Тюменской области. Тюмень: ИД «Слово». 2014. 136 с.
17. Фирсенко Н.П., Бреднева Н.Д, Тоболкина В.А. Историческая ретроспектива становления, развития и совершенствования фармацевтической службы Тюменской области//Сборник материалов международной научной конференции Тюменская область: Историческая ретроспектива, реалии настоящего, контуры будущего. Тюмень-Тобольск. 2019. С. 539-546
18. Чикаренко Е.И. Лекарственное обеспечение населения Тюменской области в свете требований государственного регулирования фармацевтического рынка//Сборник материалов VIII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». 2014. С.109.
19. Чикаренко Е.И. 10 лет реформе льготного лекарственного обеспечения. Итоги, перспективы// Сборник материалов Российского национального Конгресса «Человек и лекарство. Урал 2014», посвященный образованию Тюменской области. 2014. С. 113-114.

Михалкина М.В.

## Марк Николаевич Рыжков : врач , поэт , художник

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ , г. Екатеринбург

Mikhalkina M.V.

### Mark Nikolayevich Ryzhkov : the doctor , the poet , the artist

#### Резюме

Статья посвящена Марку Николаевичу Рыжкову , который был известным врачом – патологоанатомом , в то же время проявил себя как талантливый художник , скульптор , поэт , переводчик на русский язык армянской поэзии . 28 сентября 2020 года исполняется 85 лет со дня его рождения

**Ключевые слова:** М.Н. Рыжков , юбилей

**Для цитирования:** Михалкина М.В., Марк Николаевич Рыжков : врач , поэт , художник, Уральский медицинский журнал, №06 (189) 2020, с. 197 - 198, DOI

#### Summary

The article is devoted to Mark Nikolayevich Ryzhkov , who was the noted doctor – pathologist , at the same time the artist , the sculptor , the poet , the translator to Russian of the Armenian poetry . September 28 , 2020 marks the 85th anniversary from the birth of him

**Key words:** M.N. Ryzhkov , the jubilee

**For citation:** Mikhalkina M.V., Mark Nikolayevich Ryzhkov : the doctor , the poet , the artist , Ural Medical Journal, No. 06 (189) 2020, p. 197 - 198, DOI

Марк Николаевич Рыжков родился 28 сентября 1935 года в г. Ханженково на Украине , с трехлетнего возраста жил в г. Свердловске (нынешнем г. Екатеринбурге) . В 1959 г. он с отличием закончил Свердловский государственный медицинский институт (ныне – Уральский государственный медицинский университет) . Работал врачом – патологоанатомом в г. Нижнем Тагиле , с 1963 г. – в Свердловске , в городской больнице № 1 , которая позднее стала называться Городской клинической больницей скорой медицинской помощи (ГКБСМП) . Марк Николаевич был очень талантливым , незаурядным врачом и с 1971 г. уже заведовал патологоанатомическим отделением ГКБСМП . При этом природа настолько щедро и разнообразно одарила этого человека , что он с увлечением , плодотворно занимался фотографией , живописью , скульптурой , писал стихи . В 1970-ых годах Марк Николаевич создал цикл стихотворений «Сонеты патологии» , который так и остался неопубликованным . В 1970 году , побывав на Всесоюзном съезде патологоанатомов в Ереване , Марк Рыжков от всей души полюбил Армению и всерьез увлекся ее поэзией . Стремясь как можно глубже проникнуть в мир армянской поэзии , Марк Николаевич самостоятельно стал изучать армянский язык , и каждый день занимался им до конца своей жизни . Он начал пе-

реводить с армянского на русский стихи , которые ему нравились , и поэтический перевод превратился у него из хобби во вторую профессию . Стихи армянских поэтов убедительно , образно и красиво зазвучали на русском языке [2,3] . Поэтические переводы с армянского Марка Рыжкова публиковались в газетах , в солидных литературных журналах , в сборниках армянской поэзии , выходивших в Ереване и Москве . Марк Рыжков был единственным переводчиком из неармян , кто пользовался исключительно собственными подстрочниками . Стихи самого Марка об Армении переводила на армянский язык известная поэтесса Сильва Капутиян . Марк Николаевич много раз приезжал в Армению , его там богочествили . В своем экслибрисе он философски соединил перо поэта и скальпель . В 2014 году в Екатеринбурге вышел сборник «Армянская поэзия в переводах Марка Рыжкова» , который пользовался огромным спросом [1] . Имя Марка Николаевича включено в армянскую энциклопедию «Хайзаг» .

Кроме поэзии , Марк Рыжков увлекался живописью , скульптурой , он дружил с многими крупными художниками . В конце 1970-ых на здании ГКБСМП были установлены бронзовые мемориальные доски врачам-ученым Д.Г. Шеферу , А.Т. Лидскому и Б.П. Кушелевскому с ба-

рельефами работы М.Н. Рыжкова .

Марк Николаевич прожил очень мало , всего 53 года . Он умер в 1988 г. 5 декабря . На его могилу друзья из Армении безвозмездно привезли и поставили хачкар – армянское надгробие из вулканического туфа , изготовленное выдающимся скульптором Генрихом Амбарцумяном . Хачкар по-русски означает «крест-камень» .

В Екатеринбурге живет сын Марка Николаевича – видный художник и писатель Алексей Рыжков . Он родился в 1961 г. в Нижнем Тагиле , окончил в 1982 г. Свердловское художественное училище , в 1995 г. – факультет истории искусств Уральского государственного университета . Алексей Рыжков занимается станковой и книжной графикой , пишет книги о родном городе с собственными иллюстрациями , в которых рассказывает и о

безвременно ушедшем отце .

Марк Николаевич мог бы гордиться сыном Алексеем и внуком Дмитрием . Он мог бы многое еще достичнуть и в медицине , и в искусстве , но ранняя смерть не дала ему такой возможности . И все-таки Марка Рыжкова помнят . Помнят и в сумрачном Екатеринбурге , и в солнечной Армении. Помнят как прекрасного врача и талантливого поэта . Помнят , потому что он как никто другой достоин вечной памяти и восхищения . ■

*Михалкина Марина Владимировна ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ , г. Екатеринбург, кафедра анатомии человека , ассистент. 620028 , г. Екатеринбург , ул. Репина 3, Тел. 8(953)-052-67-09, Эл. адрес : marina\_mixalkina@mail.ru*

---

### Литература:

1. Клепикова И. Он называл себя Маркос Шекоян /И. Клепикова //Областная газета . –2014 . –Вторник, 6 декабря . –С.6.
2. Рыжков А.М. Вокруг литературного квартала / А.М. Рыжков // Екатеринбург . – 2006 . – 76 с.
3. Рыжков А.М. Нарисованный город / А.М. Рыжков // Екатеринбург . – 2016 . – 256 с.

Макаренко Т.А., Ключаров И.В., Кузнецова Д.Е., Ульянова И.О., Юсупов К.Ф., Борисова Е.А.

Современный взгляд на диагностику и лечение полипов эндометрия

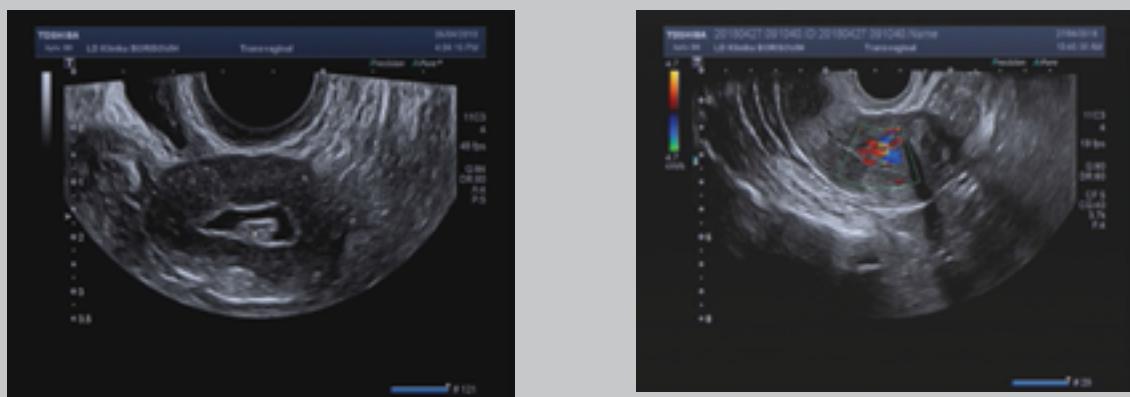


Рисунок 1. Визуализация полипа эндометрия при проведении ультразвукового исследования

Чухнина Е.Г., Воропаева Е.Е., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А.

Влияние экспрессии рецепторов витамина D на клинические исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий

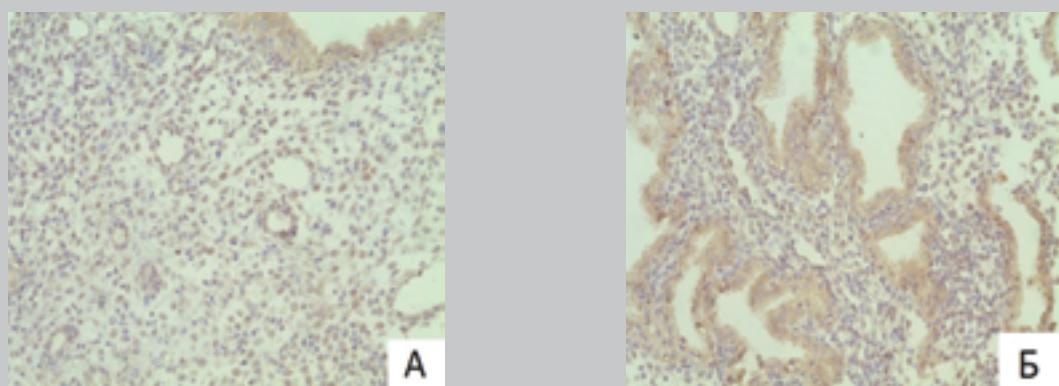


Рисунок 2. Экспрессия VDR в эндометрии при наступлении имплантации (клинический случай) Иммуногистохимический метод: А x200, Бx200

А- экспрессия VDR в железах 3,6% и Б – экспрессия VDR в строме 7,0%.

Своевременные роды здоровым плодом без осложнений

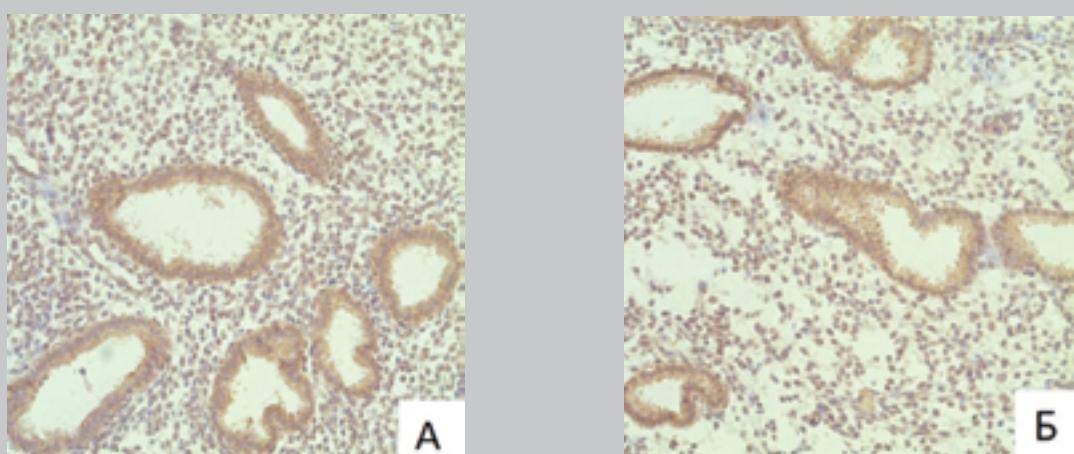


Рисунок 3. Экспрессия VDR в эндометрии при отсутствии имплантации (клинический случай) Иммуногистохимический метод: А x200, Бx200

А -экспрессия VDR в железах 6,9%, Б-экспрессия VDR строме 10%

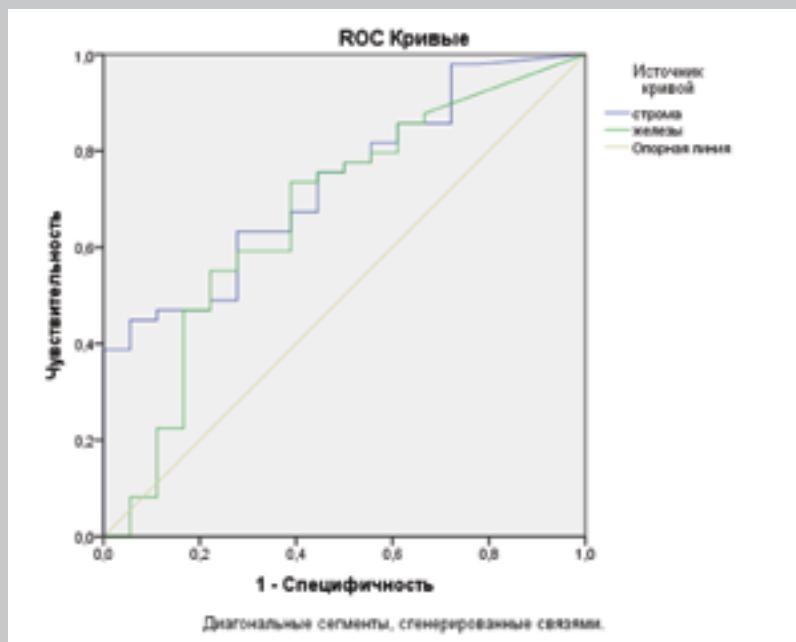


Рисунок 4. ROC анализ экспрессии VDR желез и стромы

Примечание: AUC экспрессии VDR в железах  $0,672 \pm 0,079$  ( $p=0,031$ )

AUC экспрессии VDR в железах  $0,739 \pm 0,063$  ( $p=0,003$ )

Пономарева М.Н., Савина Е.Е., Петров И.М., Лебедев И.А., Пономарева Е.Ю., Морозова М.А., Арефьева И.А., Пере-  
сыкина Э.Р., Сахарова С.В., Новикова Н.В., Бакалдин Н.Н., Турлыбекова Д.А., Калинина В.Л., Бреднева А.И., Кокин  
А.С., Аутлев К.М., Алексберов Р.И.

Клинико-статистический анализ ожоговой травмы глаз взрослого населения тюменской области по данным  
круглосуточного стационара за период 2016-2019 гг

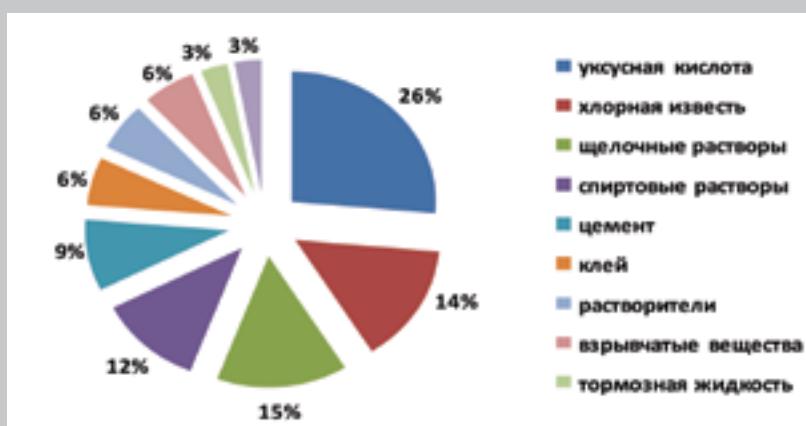


Рисунок 3 Этиологическая структура ОТГ взрослого населения Тюменской области





# «НОВАЯ БОЛЬНИЦА»

ПРИГЛАШАЕТ НА КОНКУРСНОЙ ОСНОВЕ:

- Врач невролог
- Врач отоларинголог взрослый оперирующий
- Врач отоларинголог детский
- Врач физиотерапевт, ЛФК
- Врач стоматолог-терапевт
- Врач диетолог

ЗАРАБОТНАЯ ПЛАТА ВЫСОКАЯ.  
ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РОСТА.

NEW  
HOSPITAL  НОВАЯ  
БОЛЬНИЦА

МЕДИЦИНСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ

Екатеринбург, Заводская, 29, каб. 238  
тел.: +7 (343) 242 55 25  
e-mail: [personal@newhospital.ru](mailto:personal@newhospital.ru)