

## РЕДАКЦИЯ

### Главный редактор:

Шереметьева Ирина Игоревна  
доктор медицинских наук, профессор

### Заместитель главного редактора:

Жариков Александр Юрьевич  
доктор биологических наук, доцент

### Выпускающий редактор:

Широкоступ Сергей Васильевич  
кандидат медицинских наук, доцент

### Научные редакторы:

Киселев Валерий Иванович  
Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
Брюханов Валерий Михайлович  
доктор медицинских наук, профессор  
Лукьяненко Наталья Валентиновна  
доктор медицинских наук, доцент  
Шойхет Яков Нахманович  
Член-корреспондент РАН,

Киселев Валерий Иванович  
Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук, профессор  
Алиев Роман Тофикович  
доктор медицинских наук, профессор  
Алямовский Василий Викторович  
доктор медицинских наук, профессор  
Бобров Игорь Петрович  
доктор медицинских наук  
Брико Николай Иванович  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Воевода Михаил Иванович  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Войцицкий Владимир Евгеньевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Гилева Ольга Сергеевна  
доктор медицинских наук, профессор  
Гурьева Валентина Андреевна  
доктор медицинских наук, профессор  
Дыгай Александр Михайлович  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Елькомов Валерий Анатольевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Злобин Владимир Игоревич  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Карбышева Нина Валентиновна  
доктор медицинских наук, профессор  
Клестер Елена Борисовна  
доктор медицинских наук, профессор  
Кохно Владимир Николаевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Кульчавеня Екатерина Валерьевна  
доктор медицинских наук, профессор  
Лазарев Александр Федорович  
доктор медицинских наук, профессор  
Ларионов Петр Михайлович  
доктор медицинских наук, профессор  
Лепилов Александр Васильевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Лобзин Юрий Владимирович  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор  
Цеймах Евгений Александрович  
доктор медицинских наук, профессор  
Ремнёва Ольга Васильевна  
доктор медицинских наук, доцент  
Игитова Марина Борисовна  
доктор медицинских наук, доцент  
Николаева Мария Геннадьевна  
доктор медицинских наук, доцент  
Молчанов Александр Васильевич  
доктор медицинских наук, доцент  
Антропова Оксана Николаевна  
доктор медицинских наук, доцент  
Пырикова Наталья Викторовна  
доктор медицинских наук, доцент  
Хорев Николай Германович  
доктор медицинских наук

### Ответственный за перевод:

Хавило Марина Вадимовна

### Редакционная коллегия:

Мадонов Павел Геннадьевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Мамаев Андрей Николаевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Момот Андрей Павлович  
доктор медицинских наук, профессор  
Надеев Александр Петрович  
доктор медицинских наук, профессор  
Неймарк Александр Израилевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Неймарк Михаил Израилевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Никонорова Марина Анатольевна  
доктор медицинских наук, доцент  
Онищенко Геннадий Григорьевич  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Орешака Олег Васильевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Осипова Ирина Владимировна  
доктор медицинских наук, профессор  
Павлова Наталия Григорьевна  
доктор медицинских наук, профессор  
Полушин Юрий Сергеевич  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Рахманин Юрий Анатольевич  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор  
Соколова Татьяна Михайловна  
доктор медицинских наук, профессор  
Токмакова Светлана Ивановна  
доктор медицинских наук, профессор  
Фадеева Наталья Ильинична  
доктор медицинских наук, профессор  
Цеймах Евгений Александрович  
доктор медицинских наук, профессор  
Цуканов Антон Юрьевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Чумакова Галина Александровна  
доктор медицинских наук, профессор  
Шаповалов Константин Геннадьевич  
доктор медицинских наук, профессор  
Штофин Сергей Григорьевич  
доктор медицинских наук, профессор

### Адрес редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40  
Телефон: +7(3852) 566869  
Email: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru

### Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС 77 – 69379 от 06 апреля 2017 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
Русскоязычная версия ISSN 2541-8475  
Англоязычная версия ISSN 2542-1336

### Учредитель и издатель

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)  
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40  
www.asmu.ru

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов публикаций. Воспроизведение опубликованных материалов в каком-либо виде без письменного разрешения редакции не допускается. При перепечатке ссылка на издание обязательна. Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Отпечатано в ООО «АЗБУКА».  
656049, РФ, Алтайский край, Барнаул, ул. Мерзликина, 10.  
Формат 60x90/8. Усл. печ. л. 8,2.  
Заказ 219. Тираж 500 экземпляров.  
Цена свободная.  
Дата выхода в свет – 3.06.2020 г.

**Editor-in-chief**

Sheremetyeva Irina Igorevna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*

**Deputy editor-in-chief**

Zharikov Aleksandr Yuryevich  
*Doctor of Biological Sciences, Associate Professor*

**Executive editor**

Shirokostup Sergei Vasilyevich  
*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor*

**Scientific editors**

Kiselev Valery Ivanovich  
*Corresponding member of the RAS,  
 Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Bryukhanov Valery Mikhailovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Lukyanenko Natalya Valentinovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Shoikhet Yakov Nahmanovich  
*Corresponding member of the RAS,*

*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Tseimakh Evgeny Aleksandrovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Remneva Olga Vasilyevna  
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*  
 Igitova Marina Borisovna  
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*  
 Nikolaeva Maria Gennadyevna  
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*  
 Molchanov Aleksandr Vasilyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*  
 Antropova Oksana Nikolaevna  
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*  
 Pyrikova Natalya Viktorovna  
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*  
 Khorev Nikolai Germanovich  
*Doctor of Medical Sciences*

**Responsible for translation**

Khavilo Marina Vadimovna

**Editorial board**

Kiselev Valery Ivanovich  
*Corresponding member of the RAS,  
 Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Aliev Roman Tofikovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Alyamovsky Vasily Viktorovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Bobrov Igor Petrovich  
*Doctor of Medical Sciences*  
 Briko Nikolai Ivanovich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Voeyvoda Mikhail Ivanovich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Voitsitsky Vladimir Evgenyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Gileva Olga Sergeevna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Guryeva Valentina Andreevna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Dygai Aleksandr Mikhailovich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Elykomov Valery Anatolyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Zlobin Vladimir Igorevich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Karbysheva Nina Valentinovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Klester Elena Borisovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Kokhno Vladimir Nikolaevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Kulchavenya Ekaterina Valeryevna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Lazarev Aleksandr Fedorovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Larionov Petr Mikhailovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Lepilov Aleksandr Vasilyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Lobzin Yury Vladimirovich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*

Madonov Pavel Gennadyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Mamaev Andrey Nikolaevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Momot Andrey Pavlovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Nadeev Aleksandr Petrovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Neimark Aleksandr Izrailevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Neimark Mikhail Izrailevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Nikonorova Marina Anatolyevna  
*Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*  
 Onishchenko Gennady Grigoryevich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Oreshaka Oleg Vasilyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Osipova Irina Vladimirovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Pavlova Natalya Grigoryevna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Polushin Yury Sergeevich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Rakhmanin Yury Anatolyevich  
*Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Sokolova Tatyana Mikhailovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Tokmakova Svetlana Ivanovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Fadeeva Natalya Ilyinichna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Tseimakh Evgeny Aleksandrovich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Tsukanov Anton Yuryevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Chumakova Galina Aleksandrovna  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Shapovalov Konstantin Gennadyevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*  
 Shtofin Sergey Grigoryevich  
*Doctor of Medical Sciences, Professor*

**Editorial office address:** 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40

Tel.: +7(3852) 566869. E-mail: bmn@agmu.ru. www.bmn.asmu.ru

Registration certificate SMI PI № FS 77 – 69379 from 6<sup>th</sup> of April 2017, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media

Russian version ISSN 2541-8475

English version ISSN 2542-1336

**Founder and publisher**

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Altai State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE ASMU of the Ministry of Health of the Russian Federation), 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40. www.asmu.ru

The opinion of the editorial board can disagree with the opinion of the authors. The reproduction of the published materials in any form without written permission of the editorial board is forbidden. In case of republication, the reference to the journal is obligatory. The materials, marked by sign “R” are published for publicity purposes. The content of advertising materials is beyond the responsibility of the editorial board.

**Print.** LLC “APOSTROF”. RF, Altai Krai, Barnaul, Partizanskaja Street, 17-5.

Format: 60x90 1/8. Conventional printed sheets – 9,1. Circulation – 500 copies. Open price. Publication date: 16.12.2019.

## СОДЕРЖАНИЕ

### Науки о здоровье

К вопросу оценки мутагенной активности некоторых рекреационных зон в странах евразийского экономического союза при изучении сочетанного действия физических и химических факторов  
Баландович Б.А., Поцелуев Н.Ю., Тулин Н.Ю., Нагорняк А.С., Тадевосян Н.С., Погосян С.Б. .... 4

### Фундаментальная медицина

Изучение острой токсичности нового препарата на основе продукции пантового мараловодства  
Абдулкина Н.Г., Воробьев В.А. .... 11

Опыт применения настоя подмаренника настоящего травы для фармакологической коррекции экспериментального оксалатного нефролитиаза  
Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Жарикова Г.В., Кореновский Ю.В., Азарова О.В., Кальницкий А.С. .... 17

Особенности внутрисистемных корреляционных взаимоотношений характеристик м-ответа и f-волны мышц и нервов предплечий, участвующих в реализации сложнскоординированных бимануальных движений  
Ткаченко П.В. .... 24

### Клиническая медицина

Спектр генетических тромбофилий у беременных с различной степенью тяжести преэклампсии  
Белинина А.А., Мозговая Е.В., Ремнёва О.В. .... 29

### Клиническая медицина

Исходы оперативного лечения недостаточности мышц тазового дна 3 степени у женщин пожилого возраста  
Короткевич О.С., Мозес В.Г., Эйзенах И.А., Соловьев А.В., Власова В.В., Мозес К.Б. .... 34

Оценка причин и факторов риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности  
Пырикова Н.В., Осипова И.В., Орлова Я.А., Мозгунов Н.А. .... 42

Особенности нарушения костного метаболизма при гемофилическом остеопорозе  
Федоров Д.В., Климова Е.Е., Вострикова Н.В., Бишевский К.М., Царигородцева Н.О. .... 50

Паллиативное лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, осложненных механической желтухой  
Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Секержинская Е.А., Куртуков В.А., Мищенко А.Н., Теплухин В.Н., Шойхет Я.Н. .... 54

Применение малоинвазивных методов в клинической практике медицинского центра «Мирт», г. Кострома  
Павлинов С.Е., Яриков А.В., Перльмуттер О.А., Бояришинов А.А., Чертков А.К., Кибирев А.Б., Фраерман А.П. .... 63

Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» ..... 71

УДК 614.7

## К ВОПРОСУ ОЦЕНКИ МУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ РЕКРЕАЦИОННЫХ ЗОН В СТРАНАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА ПРИ ИЗУЧЕНИИ СОЧЕТАННОГО ДЕЙСТВИЯ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup>Ереванский государственный медицинский университет им. М. Гераци, Ереван, Армения

Баландович Б.А.<sup>1</sup>, Поцелуев Н.Ю.<sup>1</sup>, Тулин Н.Ю.<sup>1</sup>, Нагорняк А.С.<sup>1</sup>, Тадевосян Н.С.<sup>2</sup>, Погосян С.Б.<sup>2</sup>

*В представленном научном исследовании предлагаются методические подходы к оценке мутагенной активности рекреационных территорий Алтайского края как субъекта Российской Федерации и Республики Армения при изучении сочетанного действия факторов физической и химической природы – естественные радионуклиды, электромагнитные излучения радиочастотного диапазона и хлорорганические пестициды. В процессе определения изменений цитогенетических показателей буккального эпителия населения исследованных территорий ожидается получение объективной информации о негативном влиянии радона и дочерних продуктов его распада, плотности потока энергии электромагнитных полей радиочастотного диапазона и пестицидов на геном человека.*

**Ключевые слова:** мутагенная активность, физические факторы, химические факторы, рекреационные территории, пестициды, радон, микроядерный тест.

*Methodological approaches to the assessment of mutagenic activity in recreational areas of Altai Krai as a subject of the Russian Federation and the Republic of Armenia are proposed in the presented scientific research for the study of the combined action of factors of physical and chemical nature – natural radionuclides, electromagnetic radiation of radio-frequency range, and organochlorine pesticides. In the process of determining changes in cytogenetic indicators of the buccal epithelium in the population of the studied territories, it is expected to obtain objective information on the negative influence of radon and its daughter decay products, energy flux density of electromagnetic fields of radio-frequency range, and pesticides on human genome.*

**Key words:** mutagenic activity, physical factors, chemical factors, recreational areas, pesticides, radon, micronucleus test.

Методология комплексной эколого-гигиенической оценки радиационно-химического воздействия в рекреационных территориях стран Евразийского Экономического Союза (ЕАЭС) в настоящее время по праву становится ведущей в формировании управленческих природоохранных решений [1]. При этом достаточно активно изучается влияние факторов различной этиологии, в том числе химической и физической природы, на генетический аппарат человека с помощью микроядерного теста буккального эпителия, который, появившись в 80-е годы прошлого века, прочно занял свое место среди методов оценки состояния генетического аппарата человека.

К основным преимуществам данного метода относится применимость на людях, сочетающаяся с неинвазивностью и параллельной биопсией тканей. Кроме того, буккальный эпителий широко применяется как биомаркер генетических нарушений в организме. Наибольший интерес представляет проведение микроядерного теста в эпителиоцитах слизистой оболочки ротовой полости в связи с тем, что именно буккальный эпителий является своеобразным «зеркалом», отражающим состояние всего ор-

ганизма, получающего ксенобиотики алиментарным или ингаляционным путем. Ряд авторов в своих работах утверждают, что существует влияние ионизирующих излучений на число буккальных эпителиоцитов с аномалиями ядра (Попова и др., 2007; Мейер и др., 2010; Дружинин и др., 2010). Повышенный уровень клеток с микроядрами в буккальном эпителии был обнаружен у жительниц сельских районов Армении по сравнению с жительницами города Еревана, вероятно, из-за влияния хлорорганических пестицидов (Майрапетян и др., 2008). При этом мутагенное действие физических и химических факторов окружающей среды, несомненно, относится к отдаленным эффектам влияния на организм человека, способным вызвать врожденные пороки развития, увеличение частоты наследственных заболеваний и другие нарушения репродуктивного здоровья [2, 3, 4].

В связи с вышеизложенным представляется актуальным выявление закономерностей между сочетанным действием химических (пестициды) и физических (природные ионизирующие излучения и электромагнитные поля от передающих радиотехнических объектов)

факторов окружающей среды и стабильностью генома человека в некоторых рекреационных зонах России и Армении как стран, входящих в ЕАЭС. В развитие данной концепции в 2018 году была сформирована международная научная группа из ученых Алтайского государственного медицинского университета и Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци для оценки радиационно-химического воздействия в рекреационных зонах Алтайского края (г. Белокуриха, особая экономическая зона туристско-рекреационного типа «Бирюзовая Катунь») и рекреационных зонах Армении, куда входят Цахкадзорский, Агванский и Джермукский районы. Следует отметить, что туристско-рекреационная зона регионов стран ЕАЭС представляет собой вид особой экономической зоны, создаваемой для развития и оказания услуг в сфере туризма параллельно с дальнейшим совершенствованием лечебно-оздоровительных курортов, а также деятельности по организации лечения и профилактике заболеваний. В связи с этим рекреационное зонирование и обоснование комплексной эколого-гигиенической безопасности регионов является актуальной и перспективной задачей, направленной на расширение туристической и имиджевой составляющих социально-экономической сферы стран ЕАЭС. При проведении комплексной эколого-гигиенической оценки приоритетными изучаемыми показателями должны быть те факторы, которые обуславливают наибольшую экологическую нагрузку для каждого конкретного региона – радоновый фактор для рекреационных территорий Алтайского края и хлорорганические пестициды для рекреационных территорий Армении.

Цель исследования: определение влияния сочетанного действия физических и химических факторов окружающей среды в рекреационных территориях стран ЕАЭС с позиций мутагенной безопасности.

#### Задачи исследования:

1. Изучение комплекса природных радионуклидов в воздухе, воде, бальнеоресурсах, почве и на открытой территории рекреационных зон.
2. Определение закономерностей изменения цитогенетических показателей буккального эпителия населения от комплекса природных радионуклидов (радон и дочерние продукты его распада), мощности эквивалентной дозы гамма-излучения, концентраций хлорорганических соединений в объектах окружающей среды (пищевые продукты, вода, почва) и электромагнитных излучений от передающих радиотехнических объектов (ПРТО).

3. Оценка уровней риска и разработка комплекса профилактических и природоохранных мероприятий.

#### Материалы и методы

Для решения поставленных задач использовался комплекс дозиметрических, радиометрических, радиофизических и хроматографических методов, микроядерный тест буккального эпителия:

- 1) радиометрический метод – измерение эквивалентной равновесной объемной активности радона (ЭРОА) в воздухе помещений, плотности потока радона в почвенном воздухе и удельной активности радона в воде с помощью измерительного комплекса «Альфарад-плюс-АРП» (520 исследований);



Рисунок 1 – Радиометр радона «Альфарад-плюс-АРП»

- 2) дозиметрический метод – измерение мощности амбиентного эквивалента дозы гамма-излучения на открытой местности и в помещениях дозиметром-радиометром МКС/СРП-08А (1586 измерений);
- 3) радиофизический метод – измерение плотности потока энергии электромагнитного поля в частотном диапазоне 0,3–95 ГГц от передающих радиотехнических объектов (ПРТО) с помощью изотропного измерителя уровней электромагнитных излучений ПЗ-42 (1270 измерений);
- 4) хроматографический метод – определение концентраций хлорорганических пестицидов (гамма-изомер ГХЦГ, ДДТ, ДДЕ, ДДД) с помощью газового хроматографа «Perkin-Elmer F-17» с детектором электронного захвата (370 измерений);
- 5) микроядерный тест буккального эпителия с помощью тринокулярного цифрового микроскопа «Levenhuk D87OT 8 Мпикс» (23 исследования).



Рисунок 2 – Измеритель электромагнитного поля «ПЗ-42» с антенной-преобразователем СВЧ-диапазона «АП-2».

Исследования в Алтайском крае выполнялись с участием сотрудников аккредитованной

лаборатории института гигиены труда и промышленной экологии АГМУ (аттестат аккредитации RA.RU.21HE94 от 16.07.2018 г.), а также кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности. Исследования на территории Армении проводились коллективом научных сотрудников лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии Научно-исследовательского центра Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци.

### Результаты и обсуждение

Анализируя результаты исследования радонового фактора в воздухе жилых и административно-общественных помещений рекреационных зон Алтайского края за период с 2009 по 2019 годы, следует отметить, что параметры ЭРОА радона варьировались от  $112,3 \pm 3,4$  Бк/м<sup>3</sup> в воздухе помещений Алтайского района (с. Катунь и с. Ая), входящего в рекреационную территорию «Бирюзовая Катунь», до  $130,6 \pm 5,7$  Бк/м<sup>3</sup> в помещениях г. Белокурихи, что не превышало гигиенический норматив в соответствии с НРБ-99/2009 «Нормы радиационной безопасности» [5] для эксплуатируемых жилых и общественных зданий (Таблица 1).

В таблице 2 представлены результаты исследований удельной активности радона в других средах г. Белокурихи.

Таблица 1

Результаты исследования радонового фактора в воздухе жилых и административно-общественных помещений туристско-рекреационных территорий Алтайского края (n=310)

№	Исследованные территории	ЭРОА радона, Бк/м <sup>3</sup> (M±m)
1.	Белокуриха	130,6±5,7
2.	с. Ая	112,1±3,4
3.	с. Катунь	114,2±2,5

Таблица 2

Результаты исследований удельной активности радона в питьевой и лечебных водах г. Белокурихи, а также в воде поверхностных водоемов (n=125)

№	Наименование воды	Удельная активность радона, Бк/л (M±m)
1.	Питьевая	17,0±1,4
2.	Вода из р. Белокуриха	3,3±0,1
3.	Лечебная вода (радоновые ванны)	150,9±4,5

Из таблицы 2 видно, что удельная активность радона в питьевой воде составила  $17,0 \pm 1,4$  Бк/л (гигиенический норматив удельной активности радона-222 в питьевой воде равен 60 Бк/л), воде поверхностных водоемов –  $3,3 \pm 0,1$  Бк/л, а в лечебной воде санаториев  $150,9 \pm 4,5$  Бк/л, что

соответствовало водам слабой радоновой активности (до 12 единиц Махе).

При этом полученные нами значения индивидуальных годовых эффективных доз облучения населения от изотопов радона в разных средах колебались от 3,7 мЗв/год до 4,6 мЗв/год,

представляя собой уровни приемлемого риска облучения от природных источников в соответствии с ОСПОРБ-99/2010 «Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности» [6]. В то же время, данные значения доз облучения населения показывают необходимость в дальнейшем персонифицированном исследовании всех компонентов радиационного фона (прежде всего для работающего персонала санаториев, постоянно проживающих

в данной курортной местности) с использованием интегральных методов оценки радонового фактора с помощью специальных трековых детекторов, устанавливаемых как на рабочих местах, так и в жилых помещениях.

Результаты исследования мощности эквивалентной дозы (МЭД) гамма-излучения в мониторинговых точках г. Белокурихи, представленные в таблице 3, свидетельствуют об отсутствии гамма-аномалий радиационного фона.

Таблица 3

Результаты исследования мощности эквивалентной дозы гамма-излучения на территории города-курорта Белокурихи (n=1586)

№	Наименование места измерения	МЭД гамма-излучения, мкЗв/ч (M±m)
1.	Въезд в г. Белокуриху	0,08±0,005
2.	Территория городской больницы	0,15±0,01
3	Въезд в курортную зону	0,08±0,005
4.	На мосту через реку Белокуриха	0,13±0,01
5.	Территория курортной поликлиники	0,14±0,02
6.	Территория медицинского учреждения «Санаторий Центрсоюза РФ в г. Белокуриха»	0,13±0,02
7.	У подножья горы Церковка	0,11±0,008

Как видно из таблицы 3, результаты измерений МЭД гамма-излучения варьировались от 0,08±0,005 мкЗв/ч до 0,15±0,01 мкЗв/ч, что не превышало референтное значение естественного радиационного фона для субъектов Российской Федерации, равное 0,3 мкЗв/ч.

Результаты измерений электромагнитных полей радиочастотного диапазона показали, что значения плотности потока энергии (ППЭ) от 37 обследованных ПРТО колебались в интервале от 0,5±0,02 мкВт/см<sup>2</sup> до 233,7±4,2 мкВт/см<sup>2</sup>. При этом превышений ПДУ плотности потока энергии (10 мкВт/см<sup>2</sup>) для населения в диапазоне 0,3–300 ГГц на жилых этажах зданий и в жилой территории не отмечалось. Уровни ППЭ, превышающие 10 мкВт/см<sup>2</sup>, регистрировались на крышах зданий, где был исключен доступ лиц, не связанных с обслуживанием ПРТО, и, соответственно, соблюдались гигиенические нормативы ППЭ для условий производственного воздействия в данном частотном диапазоне, равные 200 мкВт/см<sup>2</sup> при 8-часовой рабочей смене и 1000 мкВт/см<sup>2</sup> в условиях кратковременного 15-минутного воздействия. В то же время, следует отметить, что на 47,6% исследованных объектов выявлялось превышение плотности потока энергии (ППЭ) по сравнению с расчетными значениями, представленными проектирующими организациями, что свидетельствует о необходимости проведения лабораторно-инструментальных измерений в каждом конкретном случае при экспертной оценке и подготовке санитарно-эпидемиологического заключения

на условия размещения ПРТО. Максимальное зарегистрированное значение ППЭ определялось на крыше здания, где исключен доступ людей, не связанных с обслуживанием ПРТО, и составило 233,71 мкВт/см<sup>2</sup>, что определило наибольший из полученных индексов риска (0,025 при воздействии в течение 20 лет).

Исследованиями ученых Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци показано, что возрастающие из года в год экологические угрозы здоровью человека в регионах Армении обусловлены несколькими группами факторов, среди которых весомую роль имеет химический прессинг окружающей среды, обусловленный, в первую очередь, загрязнением воздуха, питьевой воды, пищевых продуктов. Значительная часть химических веществ, в т.ч. и чужеродных, поступает в организм человека с продуктами питания. Ксенобиотики попадают и накапливаются в пищевых продуктах в процессе сельскохозяйственного производства, технологической обработки и др. В связи с этим, обеспечение безопасности и качества пищевых продуктов является одной из важнейших задач, определяющих здоровье населения. В последние годы среди многочисленных загрязнителей особое внимание уделяется приоритетным стойким ксенобиотикам, к числу которых относятся хлорорганические пестициды (гамма-изомер ГХЦГ, ДДЕ, ДДТ, ДДД), поскольку с воздействием ряда хлорорганических соединений связывают увеличение как неинфекционной заболеваемости в целом,

так и заболеваний, сопровождающихся нарушением различных функций организма, онкологических, эндокринозависимых заболеваний и других патологий. При этом в условиях реальных воздействий различных смесей химических веществ, а именно на уровне подпороговых, «сверхмалых» доз, проявление временно скрытых неблагоприятных «отложенных» эффектов может наблюдаться уже на популяционном уровне. Исходя из этого, важное значение имеют данные о содержании остатков стойких ксенобиотиков в продуктах питания, объектах окружающей среды для оценки возможного риска здоровью, связанного с применением различных химических средств защиты растений в сельском хозяйстве, обеспечения продовольственной безопасности. Согласно полученным результатам, наибольшие концентрации пестицидов на территории Армении определялись в пробах почвы с относительным повышением уровней в летний период года. Во все сроки исследований в пробах почвы определялись остатки гамма-изомера ГХЦГ (100%), ДДЕ обнаруживался в основном осенью (17–100%). Остатки ДДТ и его метаболита ДДД определялись лишь в единичных пробах. С целью изучения возможного загрязнения выращиваемой растительной продукции хлорорганическими пестицидами (ХОП), циркулирующими в объектах окружающей среды, было проведено их определение в отдельных видах овощей, фруктов и зерна. Так, в пробах картофеля, яблок и зерна остатки гамма-изомера ГХЦГ обнаруживались с постоянной частотой (100%) в значениях, несколько превышающих уровни содержания ДДЕ. Остатки ДДТ определялись в единичных образцах яблок, в картофеле и зерне остатки данного пестицида не обнаруживались. Уровни содержания ХОП в зерне анализировались в районах Армении, которые отличаются

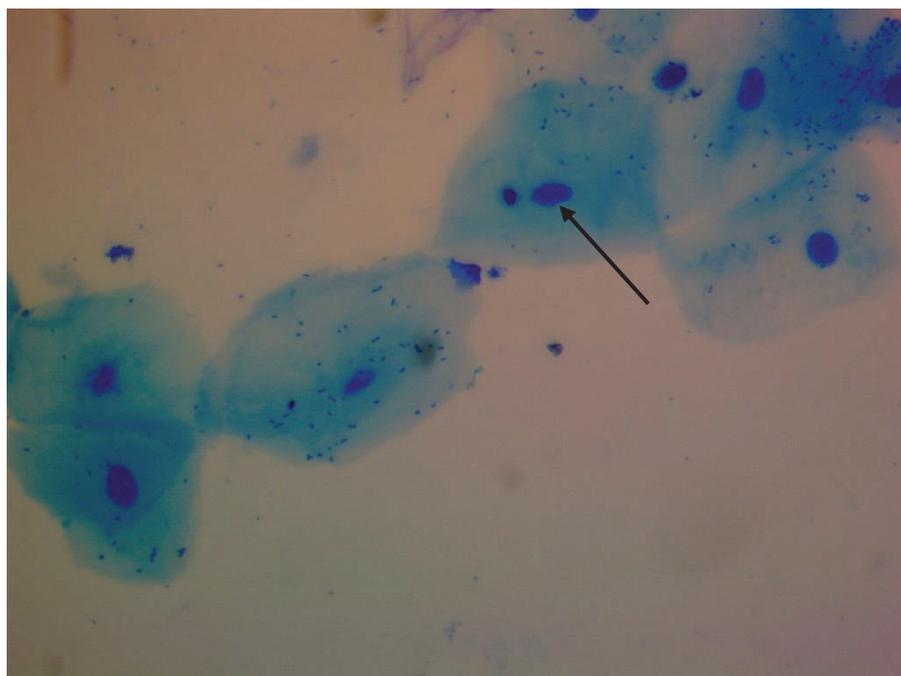


Рисунок 3 – Клетка с микроядром

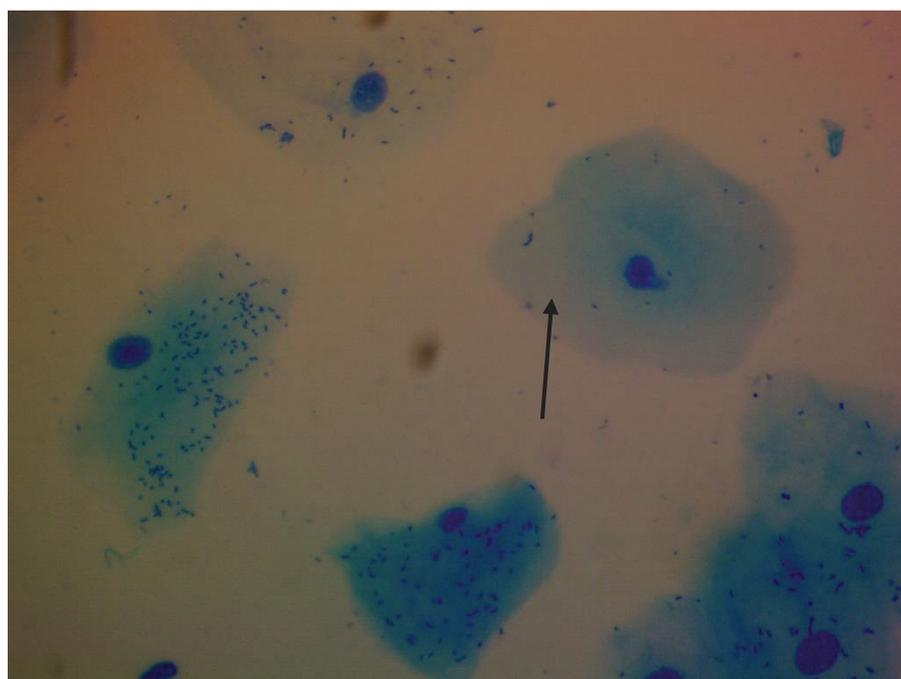


Рисунок 4 – Клетка с протрузией типа «язык»

по показателям состояния окружающей среды. При этом в пробах зерна Араратского марза, который характеризуется высокими темпами и интенсивностью сельского хозяйства, определялись остаточные количества всех изученных ХОП: гамма-изомер ГХЦГ –  $2,07 \times 10^{-3}$  мг/кг, частота обнаружения 100%, ДДЕ –  $0,095 \times 10^{-3}$  мг/кг (100%) и ДДТ –  $0,12 \times 10^{-3}$  мг/кг (100%). В образцах зерна, выращенного в марзе Лори, гамма-изомер ГХЦГ и ДДЕ определялись на уровне  $1,51 \times 10^{-3}$  мг/кг (100%) и  $0,086 \times 10^{-3}$  мг/кг (33%) соответственно, однако выявленные различия

по показателям состояния окружающей среды. При этом в пробах зерна Араратского марза, который характеризуется высокими темпами и интенсивностью сельского хозяйства, определялись остаточные количества всех изученных ХОП: гамма-изомер ГХЦГ –  $2,07 \times 10^{-3}$  мг/кг, частота обнаружения 100%, ДДЕ –  $0,095 \times 10^{-3}$  мг/кг (100%) и ДДТ –  $0,12 \times 10^{-3}$  мг/кг (100%). В образцах зерна, выращенного в марзе Лори, гамма-изомер ГХЦГ и ДДЕ определялись на уровне  $1,51 \times 10^{-3}$  мг/кг (100%) и  $0,086 \times 10^{-3}$  мг/кг (33%) соответственно, однако выявленные различия

в концентрациях не достигали статистической значимости.

С целью оценки сочетанного влияния комплекса экологических факторов окружающей среды на человека проводилась оценка встречаемости аберрантных клеток буккального эпителия у лиц разного пола в оптимально трудоспособном возрасте 27–39 лет без вредных привычек и хронических заболеваний (согласно опросу), родившихся и постоянно проживающих на территории города Барнаула (с последующим сопоставлением полученных результатов при проведении аналогичных исследований у населения рекреационных территорий).

В каждом препарате просматривались 1000 отдельно лежащих эпителиоцитов, определялось количество микроядер (MN) как основной показатель негативного воздействия окружающей среды, также оценивалось количество клеток с кариолизисом (KL), кариорексисом (KR) и протрузиями типа «разбитое яйцо» (BE). Средняя частота клеток с микроядрами у здорового человека принималась как 1–3 на 1000 клеток, согласно исследованиям Nersesyan (2007). В результате было установлено, что в исследуемой группе медиана встречаемости клеток с микроядрами составила 7,3 (95% ДИ: 8,5;6,1), что может свидетельствовать о негативном влиянии комплекса факторов окружающей среды на стабильность генома жителей торгово-промышленного города (рисунок 3). Медианы встречаемости прочих показателей составили следующие значения: KL=2,1 (95% ДИ: 2,5;1,7), KR=3,3 (95% ДИ:3,8;2,8), BE=3,9 (95% ДИ: 4,8;3,2). Далее рассчитывался индекс репарации (RI) по формуле  $RI=(KR+KL)/(MN+BE)$ , отражающий динамику канцерогенеза, который составил 0,48. Необходимо отметить, что в единичных количествах встречались и иные аберрации: протрузии типа «язык», «пузырек» и некоторые другие (рисунок 4).

Таким образом, наличие в буккальном эпителии аберрантных клеток установленного значения свидетельствует о возможном влиянии комплекса неблагоприятных экологических факторов крупной городской агломерации – химическое загрязнение атмосферного воздуха, питьевой воды, и неионизирующего излучения (плотность потока энергии от ПРТО). В плане дальнейших эколого-гигиенических исследований представляет определенное значение продолжение заявленных исследований у населения рекреационных территорий Алтайского края и Республики Армения для построения математических моделей, определяющих вклад каждого из приоритетных факторов риска в динамику аберраций эпителиоцитов.

## Выводы

Природоохранные оздоровительные мероприятия в туристско-рекреационных территориях стран ЕАЭС с целью комплементарности методов оценки мутагенной активности при изучении сочетанного действия физических и химических факторов следует реализовывать по 5 основным направлениям:

1) Проведение обязательной радоновой и гамма-съемки земельных участков под строительство жилых, административно-общественных, лечебно-оздоровительных и образовательных учреждений.

2) Измерение содержания радона и его дочерних продуктов распада в воздухе зданий, почвенном воздухе и питьевой воде.

3) Постоянный мониторинг показателей радиационно-химической безопасности рекреационных территорий (радон, гамма-излучение, пестициды).

4) Дальнейшее исследование влияния антропогенного загрязнения окружающей среды на генетический аппарат человека с помощью микроядерного теста буккального эпителия.

5) Становление системы управленческого реагирования и усиление контроля на основании комплексной оценки риска негативного воздействия ксенобиотиков различной природы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы:

1. Уханов В.П., Хамитова С.М., Авдеев Ю.М. Экологический мониторинг состояния особо охраняемых природных территорий. Вестник Красноярского государственного аграрного университета. 2016; 10 (121): 66-71.
2. Regaldo L., Gutierrez M.F., Reno U., Fernández V., Gervasio S., Repetti M.R. et al. Water and sediment quality assessment in the Colastiné-Corralito stream system (Santa Fe, Argentina): impact of industry and agriculture on aquatic ecosystems. *Environ SciPollut Res Int*. 2017. doi: 10.1007/s11356-017-0911-4.
3. Wyatt K.H., Griffin R., Guerry A.D., Ruckelshaus M., Fogarty M., Arkema K.K. Habitat risk assessment for regional ocean planning in the U.S. Northeast and Mid-Atlantic. *PLoS One*. 2017. 12(12):e0188776. doi: 10.1371/journal.pone.0188776.
4. Al-Delaimy W.K., Webb M. Community Gardens as Environmental Health Interventions: Benefits Versus Potential Risks. *Curr Environ Health Rep*. 2017. 4(2):252-265. doi: 10.1007/s40572-017-0133-4. Review.
5. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009).
6. Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010).

**Контактные данные**

Автор, ответственный за переписку: *Баландович Борис Анатольевич, д.м.н., доцент, директор института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.*  
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.  
Тел.: (3852) 566898.  
E-mail: dr.balandovich@mail.ru

**Информация об авторах**

Поцелуев Николай Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.  
Тел.: (3852) 566835.  
E-mail: pocelueff@gmail.com

Тулин Николай Юрьевич, младший научный сотрудник института гигиены труда и промышленной экологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.  
Тел.: (3852) 566898.  
E-mail: none184@yandex.ru

Нагорняк Алексей Сергеевич, преподаватель кафедры гигиены, основ экологии и безопасности жизнедеятельности Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.  
Тел.: (3852) 566835.  
E-mail: tezaurismosis@gmail.com

Тадевосян Наталья Степановна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, г. Ереван, Армения.  
0009, Армения, г. Ереван, ул. Корюна, 2.  
Тел.: (374) 91523741.  
E-mail: tadevosnat@yahoo.com

Погосян Сусанна Бабкеновна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории гигиены окружающей среды и токсикологии Ереванского государственного медицинского университета им. М. Гераци, г. Ереван, Армения.  
0009, Армения, г. Ереван, ул. Корюна, 2.  
Тел.: (374) 91959691.  
E-mail: spoghosyan9@gail.com

УДК 615.324:615.038:615.9

## ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ПРОДУКЦИИ ПАНТОВОГО МАРАЛОВОДСТВА

Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства, г. Северск

Абдулкина Н.Г., Воробьев В.А.

*Цель исследования – изучить острую токсичность нового препарата на основе продуктов пантового оленеводства.*

*Объектом исследования явился «Водный экстракт ПАНТОВ МАРАЛА экспериментальный ОБРАЗЕЦ» производства ООО «КоролёвФарм», изготовленный по заказу Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (партия: 071119(1), дата изготовления: 07.11.2019 г.). В процессе исследования на лабораторных мышах и крысах (по 50 особей обоего пола) объект исследования вводился однократно внутривентрикулярно через зонд в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг, 7500 мг/кг, 10000 мг/кг, 15000 мг/кг. Затем на протяжении 14 дней осуществлялось наблюдение за выживаемостью подопытных животных, их общим состоянием, особенностями поведения, интенсивностью и характером двигательной активности. До введения объекта исследования и затем 2 раза в неделю осуществлялось измерение веса животных.*

*Установлено, что после однократного введения в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг, 7500 мг/кг, 10000 мг/кг и 15000 мг/кг случаев гибели подопытных животных не зафиксировано. Клинических проявлений интоксикации и изменений поведенческих реакций также не выявлено. При изучении динамики массы тела подопытных животных установлено, что в течение 14 дней периода наблюдений имела место отчетливая тенденция к увеличению массы тела мышей и крыс обоего пола.*

**Ключевые слова:** препараты на основе продуктов пантового оленеводства, острая токсичность.

*The purpose of the research is to study the acute toxicity of a new drug based on the products of velvet antler industry.*

*The object of the research was “Water extract of MARAL VELVET ANTLERS experimental SAMPLE” produced by ООО “KorolevFarm”, made by order of the branch of Tomsk Scientific Research Institute of Spa Medicine and Physiotherapy of FSBI of Siberian FSCC of FMBA of Russia (batch: 071119(1), manufacturing date: 07.11.2019). During the study on laboratory mice and rats (50 individuals of both sexes), the study object was administered once intragastrically through the probe at doses of 2000 mg/kg, 5000 mg/kg, 7500 mg/kg, 10000 mg/kg, 15000 mg/kg. Then, for 14 days, the survival of the experimental animals, their general condition, behavior peculiarities, intensity and nature of motor activity were observed. Before the introduction of the study object and then twice a week, the weight of animals was measured.*

*It was found that after a single administration at doses of 2000 mg/kg, 5000 mg/kg, 7500 mg/kg, 10000 mg/kg, and 15000 mg/kg there were no recorded cases of experimental animals deaths. Clinical implications of intoxication and changes in behavioral reactions were not identified as well. When studying body mass dynamics of experimental animals, it was found that during 14 days of observation period there was a distinct tendency to increase the body weight of mice and rats of both sexes.*

**Key words:** drugs based on the products of velvet antler industry, acute toxicity.

Сегодня медицинские препараты на основе продуктов пантового оленеводства сохраняют свою высокую актуальность в таких областях медицины, как фармакология, реабилитология, андрология и др. [1, 2, 3]. Ассортимент данных средств огромен, на рынке представлены десятки различных производителей, реализующих сотни наименований продукции на основе пантов марала. И эта продукция пользуется большим спросом у людей, которые преследуют цель с ее помощью продлить активное долголетие, восстановить здоровье и т.п.

В то же время, главной проблемой в сфере медицинского применения препаратов на основе продуктов пантового оленеводства остается отсутствие единого стандарта оценки их

качества и эффективности. Это не позволяет осуществлять эффективный контроль за производством и применением такой продукции, вследствие чего ее потребители вынуждены полагаться на добросовестность производителя, принимая на себя все риски подобной ситуации.

В связи с этим, разработка и внедрение в медицинскую практику стандарта оценки качества и эффективности препаратов на основе продуктов пантового оленеводства является весьма актуальной задачей современной медицинской науки. Решение данной задачи требует консолидации междисциплинарных исследований в таких областях, как фармакология, фармацевтическая технология, химия и т.д.

Данная работа посвящена определению «острой» токсичности нового препарата на основе продуктов пантового оленеводства, разработанного на базе ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (далее – Препарат), для оценки общей перспективы углубленного доклинического исследования данного Препарата и разработки на его основе стандарта оценки качества и эффективности медицинской продукции на основе пантового оленеводства.

Цель настоящего исследования – изучить острую токсичность нового препарата на основе продуктов пантового оленеводства.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на 50 аутбредных крысах стока Вистар и 50 мышах обоего пола поровну возрастом 2-3 месяца. Животные были выращены в отделении генетики животных и человека Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск). Исследования на животных проводили согласно Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP), утвержденным Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010 г. №708, и требованиям Федерального закона

«О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997 г.

**Дизайн исследования основывался на** требованиях Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с. (под редакцией Миронова А.Н.) [4]. **На всем протяжении эксперимента** животные находились в общих клетках по 5 особей одного вида и пола в условиях свободного доступа к питью и пище при естественном световом режиме. Все манипуляции с животными, а именно взвешивание, введение объектов исследования, эвтаназия, осуществлялись в интервале времени суток с 9 до 12 часов дня.

Животные распределялись по группам в соответствии с видом животных, их полом и вводимой дозой Препарата. Распределение по группам представлено в таблице 1.

В ходе эксперимента Препарат вводился в каждой экспериментальной группе однократно внутрижелудочно через зонд в дозе, указанной в таблице 1. Общая продолжительность наблюдения за животными составила 14 дней. В первые 24 часа наблюдение за животными осуществлялось непрерывно.

Таблица 1

*Распределение животных по группам и режимы дозирования Препарата при изучении его «острой» токсичности*

Вид животных	Номер группы	Количество особей	Пол	Доза
Мыши	1	5	Самцы	2000 мг/кг
Мыши	2	5	Самки	2000 мг/кг
Мыши	3	5	Самцы	5000 мг/кг
Мыши	4	5	Самки	5000 мг/кг
Мыши	5	5	Самцы	7500 мг/кг
Мыши	6	5	Самки	7500 мг/кг
Мыши	7	5	Самцы	10000 мг/кг
Мыши	8	5	Самки	10000 мг/кг
Мыши	9	5	Самцы	15000 мг/кг
Мыши	10	5	Самки	15000 мг/кг
Крысы	11	5	Самцы	2000 мг/кг
Крысы	12	5	Самки	2000 мг/кг
Крысы	13	5	Самцы	5000 мг/кг
Крысы	14	5	Самки	5000 мг/кг
Крысы	15	5	Самцы	7500 мг/кг
Крысы	16	5	Самки	7500 мг/кг
Крысы	17	5	Самцы	10000 мг/кг
Крысы	18	5	Самки	10000 мг/кг
Крысы	19	5	Самцы	15000 мг/кг
Крысы	20	5	Самки	15000 мг/кг

**Критерии оценки «острой» токсичности:**

- число погибших животных и сроки их гибели;
- общая клиническая картина интоксикации;
- изменение поведенческих реакций.

Объектом исследования явился «Водный экстракт ПАНТОВ МАРЛА экспериментальный ОБРАЗЕЦ» производства ООО «Королёв-Фарм», изготовленный по заказу Филиала ТНИ-ИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (партия: 071119(1), дата изготовления: 07.11.2019 г.). Объект исследования представлял собой жидкость коричневого цвета со специфическим вкусом и запахом. В жидкости имелся твердый осадок.

В соответствии с требованиями Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. - М.: Гриф и К, 2012. - 944 с. (под редакцией Миროнова А.Н.), «полученные результаты должны адекватно обеспечить возможность вычисления LD<sub>50</sub>, что предполагает наличие среди изучаемых групп одной группы со 100% летальностью и одной, в которой гибель животных отсутствует. Если из-за низкой токсичности фармакологического вещества нельзя определить LD<sub>50</sub>, следует указать максимальную дозу, которая была введена животным, но не менее 2 г/кг».

Учитывая это, первоначально животным была введена доза 2000 мг/кг, после чего, основываясь на результатах первых 3-х суток наблюдения, когда в этих группах не было зафиксировано гибели животных и признаков клинической

картины интоксикации, в остальных группах использовались дозы в порядке последовательного увеличения 5000 мг/кг, 7500 мг/кг, 10000 мг/кг и 15000 мг/кг.

При наличии случаев гибели животных расчет летальных доз предполагалось осуществлять методом пробит-анализа с использованием общепринятых формул с помощью компьютерной программы Microsoft Office Excel 2013.

Результаты измерений массы тела животных представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (25-й перцентиль; 75-й перцентиль). При статистической обработке результатов использовался непараметрический критерий Вилкоксона (сравнение зависимых рядов данных внутри экспериментальных групп). Разница сравниваемых средних считалась достоверной, если показатель достоверности (p) был меньше 0,05. Все расчеты велись на персональном компьютере по общепринятым формулам. Для расчетов использовалась компьютерная программа Statistica 12.0 для Windows.

**Результаты и обсуждение**

Проведенные эксперименты показали, что ни в одной экспериментальной группе мышей случаев гибели животных за 14 дней периода наблюдений зафиксировано не было (таблица 2). Клинических проявлений токсичности во всех экспериментальных группах и изменений в поведенческих реакциях в течение всех 14 дней не наблюдалось.

Таблица 2

*Токсичность Препарата при однократном внутрижелудочном введении мышам*

Вид животных	Пол	Доза мг/кг	Число животных в группе/число погибших животных	LD <sub>10</sub>	LD <sub>16</sub>	LD <sub>50</sub> с доверительными интервалами	LD <sub>84</sub>
Мыши	Самцы	2000	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самки	2000	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самцы	5000	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самки	5000	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самцы	7500	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самки	7500	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самцы	10000	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самки	10000	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самцы	15000	5/0	0	0	0	0
Мыши	Самки	15000	5/0	0	0	0	0

Измерение массы тела мышей, которым вводился Препарат, показало (таблица 3), что у самцов при дозе 2000 мг/кг наблюдалось последовательное статистически значимое увеличение массы тела относительно исходного уровня (+14% к исходу эксперимента). При введении Препарата в дозах 5000 мг/кг и 15000 мг/кг к кон-

цу эксперимента масса тела животных статистически значимо возрастала на 7% и 8% соответственно. В группах, где Препарат вводился в дозах 7500 мг/кг и 10000 мг/кг, существенных изменений в массе тела на протяжении 14 дней не наблюдалось.

Таблица 3

Изменения массы тела мышей при однократном внутривентральном введении Препарата

Доза, мг/кг	Масса тела животных (гр.) после введения Препарата на сутки:				
	0	3	7	10	14
Мыши-самцы					
2000	28,0 (27,0;29,0)	29,0 (28,0;30,0) $p_0=0,043$	30,0 (28,0;31,0) $p_0=0,043$	31,0 (29,0;33,0) $p_0=0,043$	32,0 (30,0;34,0) $p_0=0,043$
5000	30,0 (29,0;30,0)	30,0 (29,0;32,0)	31,0 (31,0;32,0)	32,0 (31,0;33,0) $p_0=0,043$	32,0 (31,0;34,0) $p_0=0,043$
7500	29,0 (27,0;30,0)	30,0 (28,0;31,0)	32,0 (28,0;32,0)	31,0 (29,0;32,0)	31,0 (30,0;31,0)
10000	30,0 (27,0;30,0)	30,0 (28,0;31,0)	26,0 (24,0;33,0)	27,0 (25,0;33,0)	27,0 (26,0;33,0)
15000	24,0 (21,0;25,0)	25,0 (23,0;26,0)	26,0 (24,0;26,0)	26,0 (25,0;28,0) $p_0=0,043$	26,0 (26,0;29,0) $p_0=0,043$
Мыши-самки					
2000	24,0 (22,0;24,0)	25,0 (22,0;25,0)	25,0 (23,0;26,0)	26,0 (25,0;27,0)	26,0 (25,0;27,0)
5000	24,0 (22,0;25,0)	24,0 (23,0;26,0)	23,0 (21,0;24,0)	26,0 (24,0;26,0)	25,0 (24,0;26,0)
7500	21,0 (20,0;25,0)	22,0 (21,0;27,0)	24,0 (23,0;27,0) $p_0=0,043$	27,0 (25,0;29,0) $p_0=0,043$	27,0 (26,0;29,0) $p_0=0,043$
10000	21,0 (21,0;33,0)	24,0 (22,0;24,0) $p_0=0,043$	25,0 (24,0;25,0) $p_0=0,043$	26,0 (25,0;26,0) $p_0=0,043$	26,0 (26,0;27,0) $p_0=0,043$
15000	24,0 (21,0;27,0)	23,0 (23,0;29,0)	25,0 (25,0;30,0) $p_0=0,043$	26,0 (25,0;29,0) $p_0=0,043$	26,0 (26,0;30,0) $p_0=0,043$

У мышей-самок наблюдалась несколько иная картина. Как следует из таблицы 3, при введении Препарата в дозах 2000 мг/кг и 5000 мг/кг масса тела во время эксперимента существенно не менялась. В группе, где Препарат вводился в дозе 7500 мг/кг, масса тела к концу периода наблюдений статистически значимо превышала исходный уровень на 29%. В группе, где Препарат вводился в дозе 1000 мг/кг, масса тела к концу периода наблюдений статистически значимо превышала исходный уровень на 24%. В группе, где Препарат вводился в дозе

15000 мг/кг, масса тела к концу периода наблюдений статистически значимо превышала исходный уровень на 8%.

Проведенные эксперименты показали, что ни в одной экспериментальной группе крыс случаев гибели животных за 14 дней периода наблюдений зафиксировано не было (таблица 4). Клинических проявлений токсичности во всех экспериментальных группах и изменений в поведенческих реакциях в течение всех 14 дней не наблюдалось.

Таблица 4

Токсичность Препарата при однократном внутривентральном введении крысам

Вид животных	Пол	Доза мг/кг	Число животных в группе/ число погибших животных	LD <sub>10</sub>	LD <sub>16</sub>	LD <sub>50</sub> с доверительными интервалами	LD <sub>84</sub>
Крысы	Самцы	2000	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самки	2000	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самцы	5000	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самки	5000	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самцы	7500	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самки	7500	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самцы	10000	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самки	10000	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самцы	15000	5/0	0	0	0	0
Крысы	Самки	15000	5/0	0	0	0	0

Измерение массы тела крыс, которым вводился Препарат, показало (таблица 5), что как у самцов, так и у самок во всех использованных дозах Препарата наблюдалось последователь-

ное статистически значимое увеличение массы тела относительно исходного уровня (в дозе 15000 мг/кг изменения не носили статистически значимого характера).

Таблица 5

*Изменения массы тела крыс при однократном внутрижелудочном введении Препарата*

Доза, мг/кг	Масса тела животных (гр.) после введения Препарата на сутки:				
	0	3	7	10	14
<b>Крысы-самцы</b>					
2000	276,0 (256,0;286,0)	288,0 (266,0;295,0) $p_0=0,043$	295,0 (268,0;300,0) $p_0=0,043$	302,0 (271,0;302,0) $p_0=0,043$	305,0 (279,0;318,0) $p_0=0,043$
5000	240,0 (225,0;251,0)	248,0 (232,0;260,0) $p_0=0,043$	251,0 (238,0;263,0) $p_0=0,043$	268,0 (241,0;271,0) $p_0=0,043$	272,0 (246,0;273,0) $p_0=0,043$
7500	235,0 (229,0;254,0)	261,0 (246,0;275,0) $p_0=0,043$	260,0 (249,0;277,0) $p_0=0,043$	266,0 (249,0;279,0) $p_0=0,043$	275,0 (253,0;281,0) $p_0=0,043$
10000	269,0 (236,0;273,0)	274,0 (240,0;280,0) $p_0=0,043$	270,0 (264,0;278,0)	281,0 (274,0;283,0) $p_0=0,043$	289,0 (286,0;293,0) $p_0=0,043$
15000	214,0 (206,0;254,0)	226,0 (219,0;227,0)	263,0 (253,0;270,0)	280,0 (265,0;280,0)	291,0 (276,0;295,0)
<b>Крысы-самки</b>					
2000	228,0 (218,0;234,0)	231,0 (222,0;245,0) $p_0=0,043$	237,0 (228,0;248,0) $p_0=0,043$	243,0 (231,0;251,0) $p_0=0,043$	249,0 (236,0;256,0) $p_0=0,043$
5000	215,0 (200,0;215,0)	219,0 (205,0;220,0) $p_0=0,043$	226,0 (211,0;231,0) $p_0=0,043$	231,0 (216,0;235,0) $p_0=0,043$	235,0 (218,0;239,0) $p_0=0,043$
7500	212,0 (184,0;238,0)	226,0 (196,0;243,0) $p_0=0,043$	231,0 (198,0;241,0) $p_0=0,043$	249,0 (202,0;249,0) $p_0=0,043$	251,0 (211,0;253,0) $p_0=0,043$
10000	213,0 (204,0;224,0)	220,0 (212,0;234,0) $p_0=0,043$	221,0 (216,0;240,0) $p_0=0,043$	228,0 (222,0;245,0) $p_0=0,043$	239,0 (237,0;253,0) $p_0=0,043$
15000	213,0 (195,0;236,0)	223,0 (196,0;247,0) $p_0=0,043$	228,0 (199,0;241,0) $p_0=0,043$	237,0 (215,0;250,0) $p_0=0,043$	241,0 (220,0;263,0) $p_0=0,043$

Таким образом, в результате проведенного исследования после однократного введения Препарата в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг, 7500 мг/кг, 10000 мг/кг и 15000 мг/кг случаев гибели подопытных животных не зафиксировано. Клинических проявлений интоксикации и изменений поведенческих реакций также не выявлено. Это означает, что Препарат относится к IV классу опасности (малоопасные вещества) [5]. При изучении динамики массы тела подопытных животных установлено, что в течение 14 дней периода наблюдений имела место отчетливая тенденция к увеличению массы тела мышей и крыс обоего пола. Все это свидетельствует об отсутствии острой токсичности у исследо-

ванного Препарата, а значит, обосновывает перспективу его углубленного доклинического изучения на предмет специфических видов фармакологической активности.

#### **Заключение**

Установлено, что «Водный экстракт ПАНТОВ МАРЛА экспериментальный ОБРАЗЕЦ» производства ООО «КорольФарм», изготовленный по заказу Филиала ТНИИКиФ ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России (партия: 071119(1), дата изготовления: 07.11.2019 г.) относится к IV классу опасности (малоопасные вещества).

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России

на тему: «Разработка технологий получения биологически активных веществ на основе пантового сырья и научное обоснование их клинического применения» (шифр: «Марал», код 47.001.19.800)

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

#### Список литературы:

1. Смирнова И.Н., Верещагина С.В., Штейнердт С.В., Зайцев А.А., Абдулкина Н.Г. Применение порошка пантов марала в коррекции лабораторных признаков эндогенной интоксикации и перетренированности у спортсменов зимних циклических видов спорта. Лечебная физкультура и спортивная медицина. 2019;1 (149): 32-40.

2. Смирнова И.Н., Суслов Н.И., Хлусов И.А., Зайцев К.В., Гостюхина А.А., Верещагина С.В., Абдулкина Н.Г. Экспериментальное обоснование применения пантов марала на фоне экстремальных психоэмоциональных нагрузок. Биомедицина. 2019; 15 (3): 33-40.

3. Гостюхина А.А., Замощина Т.А., Зайцев К.В., Жукова О.Б., Зайцев А.А., Абдулкина Н.Г. Влияние курсового применения пантовых ванн

на адаптивные реакции организма крыс с хронической физической нагрузкой. Современные вопросы биомедицины. 2018; 2 (1): 7.

4. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012: 944.

5. Лойт А.О. Общая токсикология. СПб. ЭЛБИ-СПб; 2006: 224.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Абдулкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., заместитель генерального директора по научно-клинической работе Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3823) 548567.

E-mail: kb81@med.tomsk.ru

#### Информация об авторах

Воробьев Виктор Александрович, к.м.н., генеральный директор Сибирского федерального научно-клинического центра ФМБА, г. Северск.

636035, г. Северск, ул. Мира, 4.

Тел.: (3823) 548567.

E-mail: kb81@med.tomsk.ru

УДК 615.322:615.035:616.613

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ НАСТОЯ ПОДМАРЕННИКА НАСТОЯЩЕГО ТРАВЫ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Жарикова Г.В., Кореновский Ю.В., Азарова О.В., Кальницкий А.С.

*Цель исследования – изучение влияния настоя подмаренника настоящего травы (1:10) на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза крыс.*

*Эксперименты проведены на 24 крысах-самцах стока Вистар массой 225–260 г. Для моделирования оксалатного нефролитиаза крысы в течение 6 недель получали в виде питья 1%-й раствор этиленгликоля. Настой подмаренника настоящего травы (1:10) вводили энтерально в количестве 1 мл/сутки, начиная с четвертой недели эксперимента.*

*Оценка антилитогенной активности фитопрепарата проведена с использованием морфологических исследований почек крыс.*

*Настой травы препятствует образованию новых депозитов (их количество уменьшается по сравнению с патологией на 43%;  $2,6 \pm 0,5$  в группе контроля и  $1,5 \pm 0,3$  в группе лечения фитопрепаратом) и замедляет формирование имеющихся: размер кальций-позитивных образований уменьшается на 64% ( $p < 0,01$ ) по отношению к показателю литогенизированных крыс.*

*Трехнедельное применение настоя подмаренника настоящего травы (1:10) в режиме лечения обеспечивает ослабление интенсивности литогенных процессов в почках, что способствует снижению явлений воспаления, а также восстановлению структуры и функции почечного эпителия.*

**Ключевые слова:** подмаренника настоящего трава, мочекаменная болезнь, экспериментальный оксалатный нефролитиаз, морфологические исследования.

*The aim of the research is to study the effect of the infusion of the yellow bedstraw (*Galium verum* L.) herb (1:10) on the course of experimental oxalate nephrolithiasis in rats.*

*Experiments were carried out on 24 male Wistar rats weighing 225–260 g. To model oxalate nephrolithiasis, rats were given 1% ethylene glycol solution as a drinking for 6 weeks. The yellow bedstraw (*Galium verum* L.) herb infusion (1:10) was administered enterally in the amount of 1 ml/day, starting from the fourth week of the experiment.*

*The assessment of anti-lithogenic activity of the herbal product was carried out using morphological studies of rat kidneys.*

*The herbal infusion prevents the formation of new deposits (their number decreases by 43% compared to pathology;  $2.6 \pm 0.5$  in the control group and  $1.5 \pm 0.3$  in the herbal product treatment group) and slows down the formation of already presented ones: the size of calcium-positive formations decreases by 64% ( $p < 0.01$ ) relative to the rate of lithogenated rats.*

*Three-week use of the yellow bedstraw (*Galium verum* L.) herb infusion (1:10) in the treatment mode ensures a weakening of the intensity of lithogenic processes in the kidneys, which helps to reduce the phenomena of inflammation, and also ensures the restoration of the structure and function of the renal epithelium.*

**Key words:** yellow bedstraw (*Galium verum* L.) herb, urolithiasis, experimental oxalate nephrolithiasis, morphological studies.

Потребность в препаратах для консервативного лечения мочекаменной болезни (МКБ) в условиях социально-экономической значимости патологии остается высокой [1]. При сформированных традициях медикаментозного лечения и профилактики МКБ также доказана результативность фитотерапии нефролитиаза, при которой оказывается разностороннее комплексное воздействие на течение патологического процесса в почках [2]. Данное воздействие реализуется за счет непосредственного влияния на процесс камнеобразования, стабилизации ионной силы мочи и ингибиторов камнеобразования, ускорения отхождения камней, их

фрагментов и песка после дистанционной литотрипсии, а также возможности длительного применения без выраженных побочных эффектов [3, 4]. Актуальность повышения эффективности фармакотерапии МКБ, в том числе за счет фитопрепаратов, определяет целесообразность фитофармакологических исследований новых нефропротекторов растительного происхождения из арсенала народной медицины. В данном контексте интерес представляет растение подмаренник настоящий (*Galium verum* L.), который в этномедицине используется при камнях в почках [5, 6]. Сведения о наличии в траве подмаренника настоящего комплекса полифеноль-

ных соединений, таких как кумарины, дериваты фенолкарбоновых кислот, флавоноиды и др. [7], а также доказанная в собственных исследованиях противовоспалительная активность водных извлечений надземной части растения [5] позволяют рассчитывать на вероятность сочетания противовоспалительной, диуретической, антиоксидантной, противомикробной и других видов биологической активности, имеющих патогенетическое значение в фармакокоррекции нефропатологии различного генеза.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния настоя подмаренника настоящего травы на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза.

### Материалы и методы

Эксперименты проведены на 24 крысах-самцах стока Вистар массой 225–260 г, которые находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях стандартной лабораторной диеты. Учитывая доминирование оксалатных уролитов при мочекаменной болезни, использовали общепринятую этиленгликолевую модель, согласно которой литогенез воспроизводился при получении подопытными животными в виде питья 1%-ого раствора этиленгликоля. Одним из метаболитов этиленгликоля являются оксалат-ионы, поэтому хроническое применение токсиканта приводит к развитию вторичной гипероксалурии, пересыщению мочи солями кальция оксалата, повреждению почечного эпителия и, в конечном счете, к отложению кальциевых депозитов преимущественно в интерстициальной ткани почечного сосочка [8, 9]. Лабораторные животные были разделены на две группы: контрольную (n=12) и опытную (n=12). Первая (контрольная) группа на протяжении шести недель получала в виде питья 1%-й раствор этиленгликоля. Животным второй (опытной) группы, начиная с четвертой недели (с 22-го по 42-ой день), на фоне продолжающегося потребления этиленгликоля внутрь через зонд вводили настой подмаренника настоящего травы (1:10) по 1,0 мл в сутки.

По истечении шестой недели эксперимента с целью проведения морфологического исследования животных обеих групп подвергали эвтаназии под эфирным наркозом с соблюдением Правил надлежащей лабораторной практики (GLP), утвержденных Приказом Министрства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. №-199н, и требований Директивы 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях, от 22.09.2010 г.

Для морфометрических исследований использовали почки крыс первой и второй групп. Проводку материала осуществляли по изопр-

пиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VIPTM6 (Sakkura, Япония), заливали материал в парафин при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC5 (Sakkura, Япония). С использованием полуавтоматического роторного микротомы Accu-Cut SRM (Sakkura, Япония) получали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм через почечный сосочек, которые окрашивали гематоксилином и эозином, метенамин-серебром в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (Sakkura, Япония), а затем заключали под пленку в автомате для автоматического заключения микропрепаратов под покровную пленку TISSUE-TEK Film (Sakkura, Япония).

Для выявления отложений соединений кальция использовали импрегнацию серебром по гистохимическому методу Косса, с контролем реакции 0,1%-м раствором хлористоводородной кислоты. Оценивали характер отложения и распределения кальциевых депозитов, их количество в поле зрения и средние размеры, особенности локализации в тканях почки.

Морфометрические исследования проводили с помощью аппаратно-программного комплекса, состоящего из цифровой камеры VIDI CAM (Россия), адаптированной к световому микроскопу Nikon Eclipse E200 (Китай) при увеличении  $\times 400$  и  $\times 1000$ , персонального компьютера и лицензионного программного обеспечения для морфометрического анализа VideoТест-Морфология 5.2.

Результаты морфометрических исследований представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения среднего (m). Оценку межгрупповых различий проводили по критерию Данна и Манна-Уитни с использованием пакета программ SigmaStat 3.5 для Windows, Systat Software, Inc., США, 2006. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В результате шестинедельного введения этиленгликоля в почках крыс контрольной группы развивался выраженный оксалатный нефролитиаз, что подтверждалось характерными морфологическими признаками. При окраске гематоксилином и эозином гистологических препаратов почек животных контрольной группы эпителий канальцев находился в состоянии гидропической, гиалиново-капельной дистрофии и некробиоза. Апикальный край клеток разрушен, щеточная кайма не видна. Большинство канальцев кистозно растянуты, клетки выстилающего канальцы нефротелия уплощены и атрофичны. Вокруг канальцев определялась выраженная воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация. Сосуды находились в состоянии полнокровия (рисунок 1).

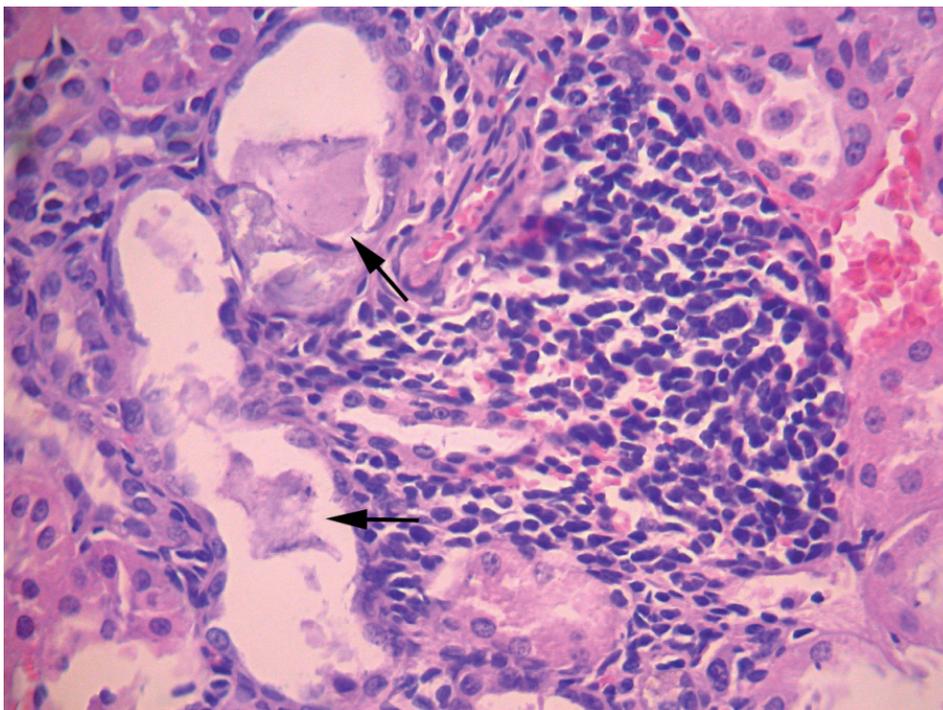


Рисунок 1 – Отложения крупных депозитов в просветах канальцев (показаны стрелками). Экспериментальный нефролитиаз. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 400$ .

При окрашивании метенамин-серебром базальные мембраны канальцев выглядели утолщенными. При окраске по Коссу в цитоплазмах клеток эпителия канальцев в различном количестве, поодиночке или группами, обнаружены кальциевые депозиты коричневатого-черного цвета различной формы и размера. Крупные образования зафиксированы в просветах канальцев. Непосредственно в цитоплазме клеток

отмечено формирование крупных микролитов из более мелких и выход конкрементов в просвет канальца (рисунок 2). В просветах канальцев число депозитов в поле зрения при увеличении  $\times 1000$  варьировалось от 1 до 4 и в среднем составляло  $2,6 \pm 0,5$ . По результатам компьютерной морфометрии площадь депозитов составляла от  $0,95 \text{ мкм}^2$  до  $41,8 \text{ мкм}^2$  и в среднем равнялась  $11,5 \pm 1,7 \text{ мкм}^2$  (таблица 1).

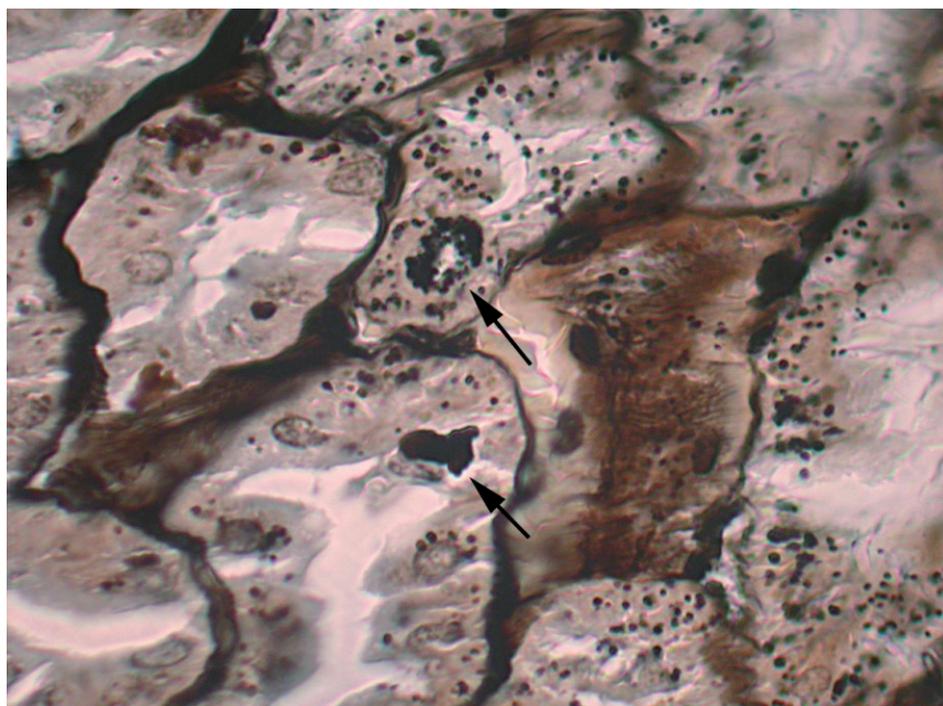


Рисунок 2 – Формирование крупных депозитов из более мелких непосредственно в цитоплазме и выход конкремента в просвет канальца (показано стрелками). Экспериментальный нефролитиаз. Окраска метенамин-серебром. Увеличение  $\times 1000$ .

Таблица 1

Количество и площадь депозитов в канальцах крыс на фоне введения настоя подмаренника настоящего травы (1:10)

Группа исследования	Число крупных депозитов в просвете канальцев	Площадь депозита, мкм <sup>2</sup>
Контрольная группа	2,6±0,5	11,5±1,7
Опытная группа	1,5±0,3	4,2±1,5*
		p <sub>к</sub> =0,004

Примечания: \* – различия статистически значимы по сравнению с показателями контрольной группы, p<sub>к</sub> – уровень статистической значимости различий в опытной и контрольной группах.

Анализ распределения депозитов в зависимости от их площади демонстрирует доминирование крупных микролитов площадью более 3,0 мкм<sup>2</sup>, доля которых составляет 66% от общего количества образований данной локализации. Депозиты меньшей площади распределены следующим образом: 14% кальциевых

депозитов площадью от 1,46 мкм<sup>2</sup> до 3,0 мкм<sup>2</sup> и 20% мелких депозитов площадью от 0,2 мкм<sup>2</sup> до 1,45 мкм<sup>2</sup>. Гистограмма распределения депозитов камней сдвинута вправо с пиком распределения в области площади камней 3,1 мкм<sup>2</sup> и более (до 66%), что может свидетельствовать об активном камнеобразовании (рисунок 3).

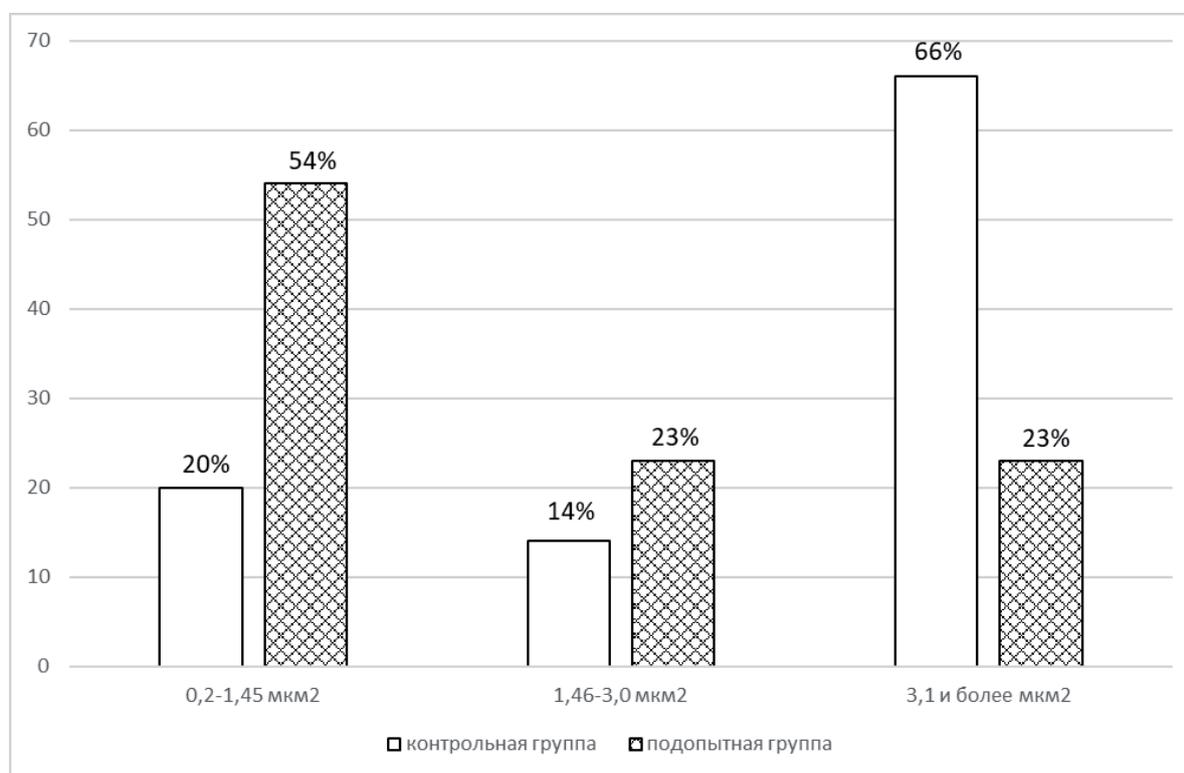


Рисунок 3 – Распределение депозитов в почках в зависимости от площади в контрольной группе и опытной группе исследования. По оси абсцисс – площадь депозита, мкм<sup>2</sup>; по оси ординат – процентное содержание, %.

На гистологических препаратах почек крыс, получавших настой подмаренника настоящего, наблюдали явления очаговой гиалиново-капельной дистрофии. При этом у большинства клеток сохранен апикальный край, а на большинстве участков отчетливо видна щеточная кайма. Кистозно растянуты только канальцы, содержащие депозиты камней; клетки нефротелия уплощены и атрофичны. Вокруг пораженных канальцев определялась слабо выраженная воспалительная инфильтрация, состоящая из лимфоцитов и плазматических клеток (рису-

нок 4). Сосуды находились в состоянии умеренного полнокровия.

При окрашивании метенамин-серебром базальные мембраны канальцев имели очаговые утолщения. При окраске по Коссу в цитоплазмах клеток эпителия канальцев в различном количестве, поодиночке и небольшими группами, располагались коричневатого-черного цвета мелкие кристаллы депозитов округлой или овальной формы. В просветах канальцев определяли единичные отложения небольших депозитов камней (рисунок 5).

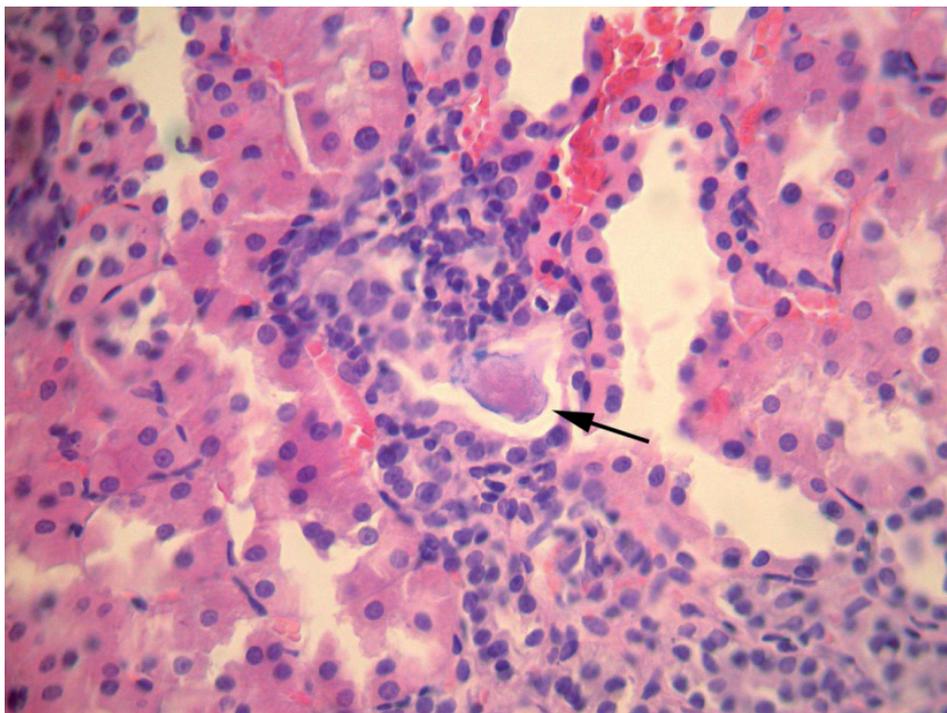


Рисунок 4 – Единичные небольшие депозиты в просветах канальцев (показано стрелкой). Экспериментальный нефролитиаз после лечения отваром подмаренника настоящего травы (1:10). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение  $\times 400$ .

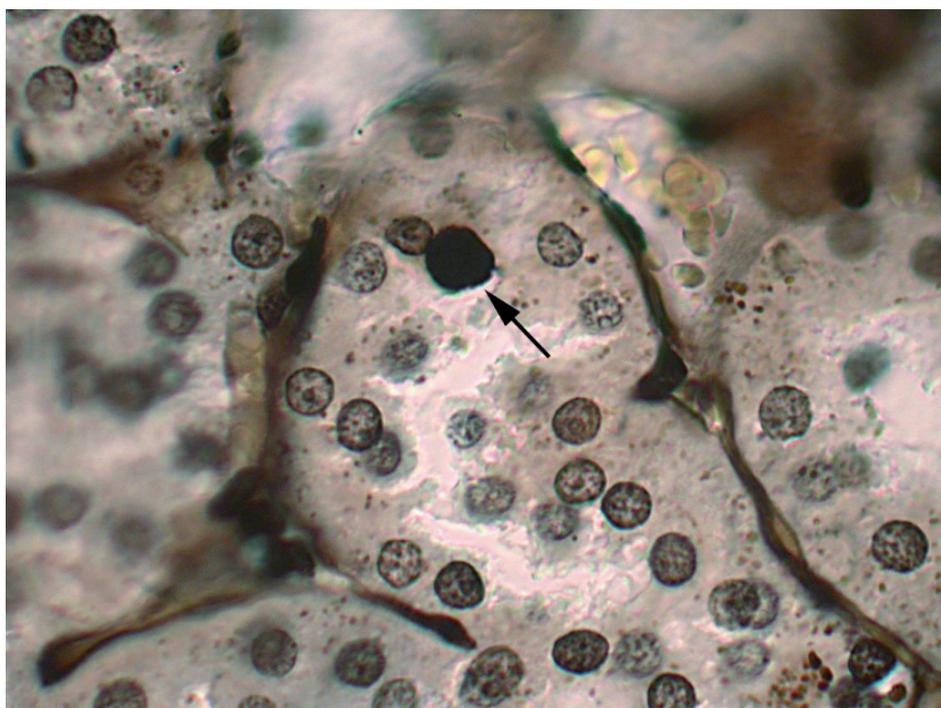


Рисунок 5 – Единичный крупный депозит в просвете канальца (показан стрелкой). Экспериментальный нефролитиаз после лечения отваром подмаренника настоящего травы (1:10). Окраска метенамин-серебром. Увеличение  $\times 1000$ .

Количество депозитов в группе лечения по сравнению с контрольной группой уменьшалось на 42% и в среднем составляло  $1,5 \pm 0,3$ . Замедление литогенеза у крыс данной группы подтверждается достоверным уменьшением площади депозитов более чем в 2,7 раза ( $p < 0,01$ ) (таблица 1).

Отмечены изменения в распределении обнаруженных микролитов в зависимости от площади: доля крупных депозитов площадью более  $3,0 \text{ мкм}^2$  уменьшилась почти втрое по сравнению с аналогичным показателем нелеченных животных: от 66 до 23,1%. Происходило перераспределение численности мелких

и средних микролитов на фоне применения водных извлечений травы подмаренника настоящего. В 26,1% наблюдений обнаруживали депозиты площадью от 1,46 мкм<sup>2</sup> до 3,0 мкм<sup>2</sup>. Дезагрегация крупных микролитов приводила к росту доли мелких (от 0,2 мкм<sup>2</sup> до 1,45 мкм<sup>2</sup>) до 53,8% по сравнению с аналогичным показателем 20% в контрольной группе, что нашло отражение в сдвиге максимума распределения на упомянутой гистограмме в сторону мелких микролитов площадью от 0,2 мкм<sup>2</sup> до 1,45 мкм<sup>2</sup> (рисунок 3).

Согласно результатам проведенного исследования, на исходе шестой недели развития оксалатного нефролитиаза крыс, индуцированного длительным непрерывным применением 1%-ого раствора этиленгликоля в виде питья ad libitum, зарегистрированы морфологические признаки литогенных процессов, что подтверждено формированием кальций-позитивных образований различных размеров от 0,2 до 3,0 и более мкм<sup>2</sup> с преимущественной локализацией в области почечного сосочка.

Настой подмаренника настоящего травы (1:10) в режиме трехнедельного лечения на фоне продолжающейся этиленгликольной интоксикации препятствует образованию новых депозитов и формированию имеющихся. Замедление процессов ренального литогенеза, инициированное биологически активными веществами подмаренника настоящего, морфологически подтверждается уменьшением количества депозитов и их размеров по сравнению с показателями литогенизированных крыс. Перераспределение состава депозитов с доминированием более мелких и дезагрегацией крупных депозитов под действием фитокомплекса подмаренника свидетельствует о влиянии БАВ растения на соотношение интенсивности процессов нуклеации и роста кристаллов оксалата кальция в патологическом очаге, что превращает подмаренник настоящий в привлекательный антилитогенный агент с точки зрения патогенетической терапии МКБ [8].

Одним из факторов, обеспечивающих вторичную гиперсатурацию мочи в процессе литогенеза, является определенное соотношение ионов кальция и цитрат-ионов [10]. Надземная часть растения содержит значительные количества лимонной кислоты, а группа полифенольных соединений подмаренника эффективна при патологиях, связанных с нарушениями всасывания кальция [7, 11]. Логично предположение об ингибирующем влиянии подмаренника настоящего на уровень пересыщения мочи ионами-литогенами, в первую очередь, кальция и оксалатами, за счет конкурирующего хелатирования ионов кальция цитратами, а также о воздействии на транспорт ионов кальция в почечных канальцах [10, 12].

Процессы литогенеза ассоциированы с воспалительным процессом, поэтому закономерно зарегистрированное после курса лечения фитопрепаратом уменьшение явлений воспаления, а также восстановление структуры и функции почечного эпителия [13].

### Заключение

Таким образом, проведенное морфологическое исследование в области фармакокоррекции экспериментального оксалатного нефролитиаза доказывает эффективность препаратов надземной части подмаренника настоящего в фитотерапии МКБ и определяет целесообразность дальнейших исследований по оценке отдельных видов биологической активности, имеющих патогенетическое значение в фармакокоррекции нефропатологии различного генеза.

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

### Список литературы:

1. Капсаргин Ф.П., Гульман М.И., Неймарк А.И. К вопросу о выборе рационального метода лечения нефролитиаза. *Урология*. 2010; 3:26-30.
2. Брюханов В.М., Жарикова Г.В. Современные представления о методах лечения мочекаменной болезни. *Бюллетень медицинской науки*. 2018; 1:42-54.
3. Ермоленко Т.И. Перспективы применения фитопрепаратов в лечении мочекаменной болезни. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация*. 2014; 27:205-211.
4. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х. Опыт применения фитотерапии у больных нефролитиазом после дистанционной ударно-волновой литотрипсии. *Урология*. 2011; 5:8-10.
5. Мазко О.Н., Макарова О.Г., Кирьякова В.О., Пашков А.П. Противовоспалительная активность настоя подмаренника настоящего травы. *Бюллетень медицинской науки*. 2017; 2:11-13.
6. Тиктинский О.Л., Александров В.П. *Мочекаменная болезнь*. СПб.: Питер, 2000. 384.
7. Старчак Ю.А. Фармакогностическое изучение растений рода подмаренник: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук: 15.00.02 / Ю.А. Старчак; ГОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. Курск, 2009: 24.
8. Жариков А.Ю., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Механизм формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе. *Нефрология*. 2009; 13 (4): 37-50.
9. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. *Нефрология*. 2008; 2 (4):33-36.

10. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В., Жариков А.Ю. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза. *Нефрология*. 2009; 13 (1):39-50.

11. Малашихин А.А., Сбежнева В.Г. Использование подмаренника настоящего в комплексном лечении псориаза. *Врач скорой помощи*. 2009; 11:42-44.

12. Шпоть Е.В., Султанова Е.А. Цитратная терапия мочекаменной болезни. *Фарматека*. 2012; 4:68-71.

13. Кочкаров М.Х., Шевченко А.М. Препараты минерального и растительного происхождения, используемые для лечения и профилактики мочекаменной болезни. *Фармация и фармакология*. 2015; 6 (13):5-11.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Азарова Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566938; +79132764320.

E-mail: kunaza00@mail.ru

#### Информация об авторах

Мазко Олеся Николаевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биомедицины Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 566891.

E-mail: olesia.mazko@yandex.ru

Макарова Олеся Геннадьевна, к.ф.н., старший научный сотрудник лаборатории биомедици-

ны Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.

Тел.: (3852) 566893.

E-mail: olesia552@mail.ru

Бобров Игорь Петрович, старший научный сотрудник морфологической лаборатории Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656050, г. Барнаул, ул. Юрина, 168Н.

Тел.: (3852) 566945.

E-mail: science@agmu.ru

Жарикова Ганна Викторовна, преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: ganna1704@mail.ru

Кореновский Юрий Владимирович, к.м.н., заведующий кафедрой общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566938.

E-mail: timidin@gmail.com

Кальницкий Артем Сергеевич, студент фармацевтического факультета Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 566862.

E-mail: science@agmu.ru

## ОСОБЕННОСТИ ВНУТРИСИСТЕМНЫХ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ХАРАКТЕРИСТИК М-ОТВЕТА И F-ВОЛНЫ МЫШЦ И НЕРВОВ ПРЕДПЛЕЧИЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕАЛИЗАЦИИ СЛОЖНОСКООРДИНИРОВАННЫХ БИМАНУАЛЬНЫХ ДВИЖЕНИЙ

Курский государственный медицинский университет, г. Курск

Ткаченко П.В.

*Бимануальная двигательная координация является одной из сложных для реализации программ. В то же время, практически не описаны особенности внутрисистемных функциональных корреляционных взаимоотношений параметров мышц-исполнителей, что и явилось целью нашей работы.*

*Материалы и методы. У испытуемых мужского и женского пола (39 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 18 до 20 лет регистрировали параметры F-волны и М-ответа с применением метода стимуляционной миографии посредством нейромиоанализатора НМА-4-01 «Нейромиан», Россия. Исследование проводилось при стандартных условиях в соответствии с рекомендациями. При статистической обработке проводился полный корреляционный анализ и рассчитывался коэффициент суммарной многосторонней скоррелированности.*

*Результаты и заключение. Выявлены существенные различия в интермодальных корреляционных взаимоотношениях рассматриваемых характеристик в группах мужчин и женщин, свидетельствующие об особенностях организации деятельности нервных центров, отвечающих за реализацию бимануальной двигательной программы.*

**Ключевые слова:** бимануальные движения, стимуляционная электромиография, корреляция.

*Bimanual motor coordination is one of the challenging programs to implement. At the same time, the peculiarities of intra-system functional correlation relations of parameters of the executing muscles have hardly been described, which was the aim of our work.*

*Materials and methods. In male and female test persons (39 men and 36 women) aged 18 to 20 years, F-wave and M-response parameters were recorded using the method of stimulation myography through neuromy analyzer NMA-4-01 "Neuromyan", Russia. The study was conducted under standard conditions in accordance with the recommendations. In statistical processing, a complete correlation analysis was carried out and the coefficient of total multifaceted correlation was calculated.*

*Results and conclusion. Significant differences in intermodal correlation relations of the considered characteristics in groups of men and women were revealed, indicating peculiarities of the activity organization in nerve centers responsible for the implementation of the bimanual motor program.*

**Key words:** bimanual movements, stimulant electromyography, correlation.

В наших исследованиях сенсорного обеспечения бимануальной двигательной активности установлено, что особенности сенсорно-моторного взаимодействия и, следовательно, уровень бимануальной координации, в том числе и половые различия, зависят от параметров внутрисистемных (зрительных и слуховых) корреляционных связей [11, 12, 13]. При этом у женщин уровень произвольных целенаправленных сочетанных движений рук существенно ниже, чем у мужчин [10].

В ряде исследований [6, 7] были описаны корреляты характеристик эффекторного аппарата у испытуемых разных полов. Авторы небезосновательно предположили, что выявленная картина отражает состояние нервно-мышечного аппарата мышц предплечий как степень готовности к реализации сформированной произвольной двигательной программы. Стимуляци-

онная электронейромиография является еще более тонким индикатором состояния и координации деятельности не только периферических структур, но и нервных центров, включенных в функциональную систему реализации бимануальных движений. Особенности прямых и криволинейных взаимоотношений характеристик стимуляции симметричных нервов как раз и отражают различные стратегии реализации двигательных заданий [14, 15].

Известно, что исследование F-волны дает возможность определить скорость проведения по нервам на самом проксимальном их участке, оценить состояние центральных систем регуляции двигательных функций, а М-ответ является вызванным суммарным потенциалом мышцы и, визуализируясь посредством поверхностных электродов, отражает суммарную активность

мышц, участвующих в осуществлении координации движений рук [3, 5].

В то же время, остаются практически не описанными особенности внутрисистемных функциональных корреляционных взаимоотношений характеристик параметров М-ответа и F-волны эффекторного аппарата, непосредственно участвующего в реализации сложно-скоординированных движений рук, с позиций эффективной реализации центральной программы у мужчин и женщин.

### Материалы и методы

В исследовании на основе информированного согласия приняли участие 75 испытуемых (39 мужчин и 36 женщин) в возрасте от 18 до 20 лет.

Регистрация параметров F-волны осуществлялась на нейромиоанализаторе НМА-4-01 «Нейромиан», Россия.

Стимулируемыми нервами являлись: п. Medianus (срединный нерв), место стимуляции – локтевая ямка у медиального края сухожилия m. Biceps, место отведения потенциалов M. abductor pollicis brevis; п. Ulnaris (локтевой нерв), место стимуляции на уровне лучезапястного сустава непосредственно медиальнее гороховидной кости, место отведения потенциала m. thenar и hypothenar, m. Interosseus; п. Radialis (лучевой нерв), место стимуляции точка на границе верхней и средней трети предплечья вдоль локтевой кости, место отведения потенциала m. Extensor pollicis longus [3, 5]. Исследовались параметры F-волны и М-ответа на правом и левом предплечье. В качестве отводящих электродов использовались поверхностные электроды. Активный электрод располагали на брюшке мышцы, а референтный дистальнее активного электрода. Электроды электростимулятора (с соблюдением полярности) устанавливали на выбранный активную точку исследуемого нерва. Заземляющий электрод располагали между стимулирующим и отводящим электродами. Для нахождения точек расположения стимулирующих и отводящих электродов использовали анатомо-клинические и анатомо-топографические руководства [5, 8]. Для стимуляции применялись переключатель ножной и регулятор электростимулятора. Использовалась биполярная стимуляция прямоугольными импульсами тока. Количество стимулов – 20 с частотой 1 Гц. Длительность стимуляции 0,1 мс с нулевой задержкой и супрамаксимальной интенсивностью. Динамический диапазон регистрации М: 80000 мкВ, F-8000 мкВ. Полоса пропускания от 10 Гц до 2000 Гц с выключенным фильтром режекции. Порог интенсивности стимулов 50 мА. Скорость развертки 2,5 мс/д. Чувствительность М: 2 мВ/д – F: 200 мВ/д. В качестве диагностических параметров рассматривались: латентность М-ответа (мс), амплитуда М-ответа

(мВ), минимальные (min), средние (med) и максимальные (max) значения F-волны, соотношение амплитуд F-волна/М-ответ (min, med, max) в %, разность латентностей F-волна – М-ответ (min, med, max) в мс, а также минимальная, средняя и максимальная скорость проведения по нерву. Для расчетов использовались параметры только первого М-ответа, что связано с его стабильностью при использовании супрамаксимальных стимулов.

При статистической обработке рассчитывались средние значения рассматриваемых характеристик с ошибками. Для оценки взаимоотношений производился полный корреляционный анализ с расчетом коэффициентов (r) корреляции и корреляционных отношений (η) зарегистрированных показателей. С целью определения уровня многосторонних связей рассчитывали  $\Sigma r + \eta$  для каждого показателя без учета знака [2, 9].

### Результаты и обсуждение

Средние значения рассматриваемых характеристик мы не приводим, поскольку они в целом соответствуют значениям, описанным в соответствующей литературе, и находятся в пределах физиологической нормы как в группе испытуемых мужского пола, так и в группе женщин [5].

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что в группе испытуемых мужского пола среди характеристик М-ответа и F-волны, относящихся к лучевому нерву справа, наибольшей суммарной многосторонней скоррелированностью обладают средние значения латентности F-волны, разности латентностей и скорости проведения импульса, занимающие первые ранги. Сумма всех коэффициентов корреляции и корреляционных отношений рассматриваемых показателей составила – 29, 658. Картина активности симметричного нерва слева обладает сходными чертами, за исключением того, что в первую тройку наиболее взаимосвязанных показателей входит минимальная, а не средняя скорость проведения возбуждения по указанному нерву. Суммарная скоррелированность данного нерва равна 45, 369.

Что касается срединного нерва справа у мужчин, то здесь, как и в случае, описанном выше, первые три ранга по уровню суммарной многосторонней скоррелированности занимают средние значения характеристик проведения возбуждения. Сумма всех коэффициентов корреляции и корреляционных отношений равна – 29, 410. Характеристики симметричного нерва слева скоррелированы несколько по-иному. Так, первые три ранга занимают максимальное значение разности латентностей F-волны и М-ответа, а также минимальное и среднее значения скорости проведения по нерву. Сле-

Таблица 1  
Суммарная многосторонняя скоррелированность ( $\Sigma r_{\eta}$ ) характеристик М-ответа и F-волны мышцы и нервов предплечий у испытуемых мужского пола

Латентность М-ответа	Амплитуда М-ответа	Латентность F-волны		Амплитуда F-волны/Амплитуда М-ответа		Латентность F-волны – Латентность М-ответа		Скорость проведения					
		min	med	max	min	med	max	min	med	max			
1,650	3,219	2,871	6,062*	5,266	5,358	3,187	2,132	2,702	5,714*	4,472	5,577	6,696*	4,365
5,084	3,965	6,740	7,548*	6,654	5,728	6,155	4,178	6,847	7,895*	7,253	7,720*	7,347	7,524
0,677	4,193	2,922	6,183*	4,955	6,144	1,976	2,515	1,027	6,535*	5,650	5,868	7,043*	3,132
5,575	3,892	6,884	6,716	8,283	7,430	6,657	6,380	8,202	7,783	8,847*	8,340*	8,633*	8,067
5,005	3,839	4,687	4,725	3,356	4,736	5,775	4,560	6,810	6,823*	3,669	3,078	6,957*	6,874*
2,441	3,783	4,201	5,850*	5,686	2,409	3,255	2,916	5,795*	5,698*	4,502	4,271	5,715	5,262

Примечание: \* – обозначены  $\Sigma r_{\eta}$ , занимающие первые три ранга по уровню суммарной многосторонней скоррелированности.

Таблица 2  
Суммарная многосторонняя скоррелированность ( $\Sigma r_{\eta}$ ) характеристик М-ответа и F-волны мышц предплечий у испытуемых женского пола

Латентность М-ответа	Амплитуда М-ответа	Латентность F-волны		Амплитуда F-волны/Амплитуда М-ответа		Латентность F-волны – Латентность М-ответа		Скорость проведения					
		min	med	max	min	med	max	min	med	max			
2,848	3,231	4,545	6,386*	4,922	2,851	5,975	1,668	5,323	6,136*	4,030	5,193	6,712*	4,304
2,907	0,966	3,579	6,083*	4,957	3,209	3,934	3,289	3,427	6,514*	4,740	5,137	7,462*	4,062
3,182	2,788	5,132	6,656*	5,209	2,656	3,301	3,372	5,230	7,521*	5,313	5,953	7,107*	6,543
2,727	0,390	2,640	6,950	5,415	4,182	4,442	5,001	4,445	7,378*	7,285*	5,230	7,933*	4,426
0,946	1,648	4,700	6,403	5,169	5,046	5,810	4,769	5,331	6,599*	5,761	6,031	6,533*	7,672*
3,558	2,206	2,816	5,347	5,247	6,020*	5,310	4,151	5,431	7,859*	5,943	5,302	7,673*	3,989

Примечание: см. Таблица 1.

дует отметить, что данные характеристики достоверно не различаются ни между собой, ни с последующими рангами. Суммарно взаимоотношения характеристик данного нерва находятся на уровне – 50, 849.

Рассмотрение суммарной многосторонней скоррелированности характеристик локтевого нерва справа показало, что первые три ранга занимают среднее значение разности латентностей, а также среднее и максимальное значения скорости проведения нервного импульса по нерву. При этом различия с последующими рангами являются существенными. Сумма взаимоотношений характеристик рассматриваемого нерва равняется – 35, 397. Среди характеристик локтевого нерва слева наибольший уровень взаимоотношений обнаруживают среднее значение латентности F-волны наряду с минимальным и средним значениями разности латентностей F-волны и M-ответа. Здесь уровень многосторонней скоррелированности показателей составляет – 30, 889. Сумма коэффициентов корреляции и корреляционных отношений всех систем составила 221, 572.

В группе испытуемых женского пола (таблица 2) картина суммарной многосторонней скоррелированности характеристик лучевого нерва справа аналогична таковой у мужчин. Так, первые ранги занимают средние значения латентности F-волны, разности латентностей F-волны и M-ответа и скорости проведения по нерву. Сумма всех корреляционных связей равна – 32, 062. Такое ранжирование характерно и для показателей симметричного нерва. Здесь суммарный уровень скоррелированности характеристик составляет значение – 30, 133.

Что касается срединного нерва справа, то здесь первые три ранга по уровню суммарной многосторонней корреляционной связи принадлежат показателям, указанным выше. Суммарная скоррелированность характеристик находится на уровне – 34, 987. Что касается симметричного нерва, то здесь выраженные взаимоотношения обнаруживают среднее и максимальное значения разностей латентностей и среднее значение скорости проведения возбуждения по нерву. Сумма корреляционных связей равняется – 34, 222.

Среди характеристик локтевого нерва правого предплечья наибольшая суммарная скоррелированность характерна для среднего значения разности латентностей и среднего и максимального значений скорости проведения по нерву. Сумма всех коэффициентов корреляции и корреляционных отношений показателей составляет – 36, 224. С левой стороны наряду со средними значениями разности латентностей и скорости проведения в тройку наиболее взаимосвязанных показателей входит минимальное значение соотношений амплитуд

F-волны и M-ответа. Многосторонняя скоррелированность показателей данного нерва находится на уровне – 35, 426. Сумма коэффициентов корреляции и корреляционных отношений всех систем составила 203, 054.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что в группе испытуемых мужского пола в тройку наиболее корреляционно взаимосвязанных из рассматриваемых показателей входят латентность F волны, различия латентностей F-волны и M-ответа, а также скорость распространения возбуждения по соответствующим нервам. Характерным является наличие наиболее выраженных связей преимущественно средних значений этих характеристик. Выявленные особенности представляются вполне закономерными, поскольку латентность F-волны является основным показателем, дающим представление о времени проведения по нерву в обе стороны, и соотносится со скоростью проведения по двигательному нерву и длиной исследуемого двигательного пути. При этом, возникая после M-ответа, F-волна является следствием антидромного возбуждения [1, 5]. Интересным является факт, что наибольшая суммарная многосторонняя скоррелированность обнаружена в системах показателей лучевого и срединного нервов слева. Очевидно, это обусловлено функциями мышц, иннервируемыми указанными нервами, т.е. основных мышц, осуществляющих сгибание и разгибание, а левостороннее превалирование представляется проявлением компенсаторных механизмов субдоминантной конечности [4].

У испытуемых женского пола картина внутрисистемной скоррелированности характеристик F-волны и M-ответа имеет сходные черты с таковой у мужчин, поскольку первые ранги по уровню взаимосвязи занимают те же характеристики. Обращает на себя внимание появление в начале ранжированного ряда в системе локтевого нерва слева минимального значения соотношения амплитуд F-волны и M-ответа. Данные значения не зависят от состояния периферической мускулатуры и отражают, прежде всего, степень возбудимости мотонейронов [5]. Характерно, что максимальная суммарная многосторонняя скоррелированность принадлежит системам правого и левого локтевых нервов, однако достоверно не различаясь с остальными.

### Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне схожих закономерностей внутрисистемных корреляционных взаимосвязей показателей F-волны и M-ответа имеются существенные различия взаимоотношений в группах мужчин и женщин, проявляющиеся в более дифференцированном характере корреляции показателей отдельных нервов,

а также в выраженной тесноте связей у мужчин. Это, вероятно, свидетельствует о различных стратегиях спинальных и супраспинальных влияний и, как следствие, функционирования периферического нервно-мышечного аппарата. Вероятно, полученные результаты могут являться основанием для изучения межсистемных (эффекторных) и эффекторно-моторных корреляционных взаимоотношений с учетом обнаруженных нами ранее половых различий бимануальной координации [10].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Список литературы:

1. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. и др. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Изд-во ТРТУ. 1997: 370.
2. Завьялов А.В. Соотношение функций организма. М.: Медицина. 1990: 159.
3. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: рук-во для врачей. М.: МЕДпресс-информ. 2004: 578.
4. Кирпатовский И.Д., Смирнова Э.Д. Клиническая анатомия. В 2 книгах. Кн. 2. Верхняя и нижняя конечность. Учебное пособие. М.: МИА, 2003: 316.
5. Николаев С.Г. Практикум по клинической электромиографии. Иваново: ИГМА; 2003: 264.
6. Петрова Е.В. Скоррелированность характеристик электронейромиографии у испытуемых мужского пола. Региональный вестник. 2020; 2(42): 14-16.
7. Петрова Е.В. Скоррелированность характеристик электронейромиографии у испытуемых женского пола. Региональный вестник. 2020; 2(42): 28-29.
8. Пишель Я.В., Шапиро М.И., Шапиро И.И. Анатомо-клинический атлас рефлексотерапии. М.: Медицина. 1989: 143.
9. Плохинский Н.А. Биометрия. М.: МГУ; 1972: 230.
10. Ткаченко П.В. Уровни бимануальной координации и некоторые дифференциально-психофизиологические аспекты двигательной активности. Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2006; 4: 17-23.
11. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Закономерности внутрисенсорных и сенсоно-эффекторных корреляционных взаимоотношений амплитудных характеристик зрительных вызванных потенциалов с показателями бимануальной координации. Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2009; 2: 31-38.
12. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Внутрисенсорные и сенсорно-эффекторные корреляты амплитуд компонентов акустических стволовых вызванных потенциалов с характеристиками координации движений рук. Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2010; 2: 21-28.
13. Ткаченко П.В., Бобынцев И.И. Межсистемные корреляты амплитуд компонентов зрительных и слуховых вызванных потенциалов. Курский науч.-практич. вестн. «Человек и его здоровье». 2011; 4: 77-82.
14. Ткаченко П.В. Межсистемные прямолинейные корреляционные взаимоотношения характеристик стимуляционной электронейромиографии симметричных нервов предплечий. Региональный вестник. 2019; 7(32): 2.
15. Ткаченко П.В. Межсистемные криволинейные корреляционные взаимоотношений характеристик стимуляционной электронейромиографии симметричных нервов предплечий. Региональный вестник. 2019; 17(32): 17.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Ткаченко Павел Владимирович, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, директор НИИ физиологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск. 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3. Тел.: (4712) 588151. E-mail: pwtkachenko@rambler.ru

УДК 616-005.6:575.224:618.3-06-009.24

## СПЕКТР ГЕНЕТИЧЕСКИХ ТРОМБОФИЛИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, г. Санкт-Петербург<sup>3</sup>Алтайский краевой клинический перинатальный центр, г. БарнаулБелинина А.А.<sup>1,3</sup>, Мозговая Е.В.<sup>2</sup>, Ремнёва О.В.<sup>1,3</sup>

*Целью данной работы явилось выявление вариантов и частоты встречаемости генетических протромбогенных полиморфизмов у пациенток – жительниц Алтайского края в зависимости от степени тяжести преэклампсии (ПЭ). У 312 пациенток, которые ретроспективно были разделены на три группы в зависимости от наличия и степени тяжести ПЭ, исследован аллельный полиморфизм генов (фактора V Лейдена, протромбина FII, MTHFR, PAI-I), кодирующих различные звенья системы гемостаза. В группу 1 вошли 118 пациенток, беременность которых осложнилась тяжелой ПЭ, в группу 2 – 94 пациентки, беременность которых осложнилась умеренной ПЭ, в группу 3 – 100 пациенток, не имевших такового диагноза. Выявлено, что у пациенток с ПЭ, независимо от степени ее тяжести, достоверно чаще определялись комбинированные протромбогенные дефекты – гомозиготные варианты в генах MTHFR, FV и PAI-I по сравнению с женщинами, не имевшими данного акушерского осложнения. Сочетание трех полиморфных аллелей встречалось только у беременных с тяжелой ПЭ.*

**Ключевые слова:** преэклампсия, тромбофилия, генетические протромбогенные полиморфизмы.

*The aim of this work was to identify variants and frequency of occurrence of genetic prothrombotic polymorphisms in female patients – residents of Altai Krai depending on the severity of preeclampsia (PE). We studied allelic polymorphism of genes (Factor V Leiden, prothrombin FII, MTHFR, PAI-I) encoding different links of the hemostasis system in 312 patients who were retrospectively divided into three groups depending on the presence and severity of PE. Group 1 included 118 patients whose pregnancy was complicated by severe PE, group 2 – 94 patients whose pregnancy was complicated by moderate PE, group 3 – 100 patients who did not have such diagnosis. It was revealed that in patients with PE, regardless of its severity, combined prothrombotic defects – homozygous variants in the genes MTHFR, FV, and PAI-I were found reliably more often compared to women who did not have this obstetric complication. The combination of three polymorphic alleles was only found in pregnant women with severe PE.*

**Key words:** preeclampsia, thrombophilia, genetic prothrombotic polymorphisms.

Преэклампсия (ПЭ) – одно из самых грозных и загадочных осложнений беременности – играет значимую роль в реализации неблагоприятных материнских и перинатальных исходов [1, 2]. Тромбофилия как состояние повышенной склонности к тромбообразованию многогранна, а ее связь с ПЭ является бесспорным фактом [3, 4, 5, 6]. Присутствие в организме матери генетической и/или приобретенной тромбофилии может быть причиной дефектной имплантации плодного яйца, недостаточной глубины инвазии трофобласта, неполноценной плацентации и, как следствие, эндотелиопатии и нарушения формирования плаценты [4, 5, 7]. В патогенезе ПЭ наиболее важным представляется мультифакториальный генез и полиморфизм генетических форм тромбофилии, когда имеет место сочетание двух или нескольких дефектов гемостаза. Сегодня накоплены значительные клинические данные, позволяющие выделить в популяции врожденные дефекты тромбогенного риска, наиболее значимыми из которых в развитии ПЭ считаются протромбин II (1–4%),

мутация Leiden (3–6%), MTHFR (15–40%) и ингибитор активатора плазминогена 1 типа (5–8%) [8–13]. Изучение таких форм является крайне важным для практики. В частности, при гипергомоцистеинемии и FV Leiden мутации риск тромботических осложнений возрастает в 10–20 раз [3, 9, 11].

Целью нашего исследования явилось выявление вариантов и частоты встречаемости генетических протромбогенных полиморфизмов у пациенток – жительниц Алтайского края в зависимости от степени тяжести преэклампсии.

### Материалы и методы

Нами были обследованы 312 пациенток, которые были родоразрешены в краевом клиническом перинатальном центре. Они ретроспективно были разделены на три группы в зависимости от наличия и степени тяжести ПЭ. Группу 1 составили 118 пациенток, беременность которых осложнилась тяжелой ПЭ, в группу 2 вошли 94 пациентки, беременность которых осложнилась умеренной ПЭ, группа

3 была сформирована лотерейным методом и представлена 100 женщинами, не имевшими данного акушерского осложнения.

Все пациентки были обследованы в лаборатории иммунологии КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края» на протромбогенные ДНК- полиморфизмы: ген фактора V Лейден (Arg 506 Gln), ген протромбина фактора II (20210 G/A), ген ингибитора активатора плазминогена I типа SERPINE1- PAI-I (675 4G/5G) и полиморфизм генов, кодирующих фолатный цикл – МТ-ГФР (С677/Т). Материалом для исследования являлась геномная ДНК человека, выделяемая из лейкоцитов периферической крови. При молекулярно-генетическом тестировании использовалась универсальная система выявления точечных мутаций в геноме человека методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами, в состав которой входит комплект реагентов «SNP-экспресс» (производитель – научно-производственная фирма «Литекс», г. Москва).

Статистический анализ данных проводился по общепринятым методам вариационной статистики при помощи пакета программ прикладной статистики Microsoft Excel 2010, SigmaPlot. Категориальные переменные представлены в виде относительных частот или четырехпольных таблиц. Для их сравнения применяли непараметрический критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность, точный

критерий Фишера (при сумме частот <40 и/или наличии малых частот <5). Производилась поправка на множественность сравнений Бонферрони. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий  $p < 0,05$ .

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

### Результаты и обсуждение

В результате проведенного нами генетического тестирования протромбогенные полиморфизмы чаще выявлялись у пациенток, имеющих тяжелую ПЭ, по отношению к пациенткам с умеренной ПЭ и без таковой: 78,8%, 60,6% и 54,0% в группах 1, 2, 3 соответственно ( $p_{1-2}=0,015$ ;  $p_{1-3}<0,001$ ).

Гомозиготный вариант генетических полиморфизмов преобладал у женщин, беременность которых осложнилась ПЭ, независимо от степени ее тяжести (51,1%, 54,5% в группах 1 и 2 соответственно против 25,0% в группе 3;  $p < 0,001$ ), а гетерозиготный – у женщин, не имеющих данного акушерского осложнения (75,0% в группе 3 против 43,8% и 45,4% в группах 1 и 2 соответственно;  $p < 0,001$ ).

Частота встречаемости вариантов сочетания протромбогенных генетических аномалий представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости сочетания протромбогенных полиморфизмов у беременных исследуемых групп

Варианты сочетания протромбогенных полиморфизмов	Группа 1 n=118		Группа 2 n=94		Группа 3 n=100		P
	1		2		3		
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Сочетание полиморфизмов гомозигота/гомозигота	29	24,5	17	18,0	5	5,0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,004$
Сочетание полиморфизмов гомозигота/гетерозигота	12	10,1	5	5,3	0	0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}>0,05$
Сочетание полиморфизмов гетерозигота/гетерозигота	25	21,2	9	9,6	9	9,0	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}>0,05$
– 2 межгенных дефекта	46	38,9	31	32,9	14	7,0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,000$ $p_{2-3}=0,000$
– 3 межгенных дефекта	8	6,8	0	0	0	0	$p_{1-2}=0,01$ $p_{1-3}=0,01$ $p_{2-3}>0,05$

Как видно из таблицы 1, варианты комбинаций патологических аллелей в гомозиготном состоянии определялись достоверно чаще в группах пациенток, беременность которых ос-

ложнилась ПЭ. Комбинации полиморфизмов гетеро/гетерозигот и гомо/гетерозигот преобладали в группе женщин с тяжелой ПЭ по сравнению с женщинами группы 3. Два межгенных

дефекта чаще выявлялись у женщин, имеющих ПЭ, независимо от степени ее тяжести ( $p < 0,001$ ), а три межгенных дефекта были только у женщин группы 1 – в 6,7% случаев ( $p = 0,01$ ).

Частота встречаемости и спектр полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у беременных представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота встречаемости и спектр полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатного цикла у беременных исследуемых групп

Ген/генотип	Группа 1 n=118		Группа 2 n=94		Группа 3 n=100		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
<b>Одиночные варианты полиморфизмов</b>							
<b>FV (G1691A), из них:</b>	4	3,39	0	0	0	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Гетерозигота (G/A)	2	1,69	0	0	0	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
гомозигота, редкий аллель (A/A)	2	1,69	0	0	0	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
<b>F2 (20210 G/A), из них:</b>	1	0,85	1	1,06	1	1	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Гетерозигота (G/A)	1	0,85	0	0	1	1	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
гомозигота, редкий аллель (A/A)	0	0	1	1,06	0	0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
<b>PAI- I (-675 4G/5G), из них:</b>	19	16,1	12	12,7	25	25,00	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,02$
Гетерозигота (5G/4G)	4	3,39	6	6,38	19	19,00	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,007$
гомозигота, редкий аллель (4G/4G)	15	12,71	6	6,38	6	6,00	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
<b>MTHFR(C677/T), из них:</b>	15	12,71	13	13,8	14	14,00	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
Гетерозигота (C/T)	6	5,08	11	11,7	13	13,00	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,03$ $p_{2-3} > 0,05$
гомозигота, редкий аллель (T/T)	9	7,63	2	2,13	1	1,00	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
<b>Комбинированные варианты полиморфизмов</b>							
<b>PAI-I 675 (4G/4G) гомозигота / MTHFR C677T (T/T) гомозигота</b>	29	24,58	17	18,08	5	5,0	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} = 0,000$ $p_{2-3} = 0,004$

Ген/генотип	Группа 1 n=118		Группа 2 n=94		Группа 3 n=100		P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
PAI-I 675 (4G/4G) гомозигота / MTHFR(C677/T) гетерозигота (C/T)	5	4,24	5	5,32	0	0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,02$
PAI-I 675 (4G/4G) гомозигота / FV (Arg 506 Gln) гетерозигота (G/A)	1	0,85	0	0	0	0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
PAI- I (675 4G/5G) гетерозигота (5G/4G) / FV (Arg 506 Gln) гетерозигота (G/A)	4	3,89	0	0	0	0	$p_{1-2}=0,051$ $p_{1-3}=0,050$ $p_{2-3}>0,05$
PAI- I (675 4G/5G) гетерозигота (5G/4G) / MTHFR(C677/T) гетерозигота (C/T)	13	11,02	9	9,57	9	9,0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$
PAI- I (675 4G/5G) гетерозигота (5G/4G) / гомозигота, редкий аллель(T/T) MTHFR(C677/T)	6	5,08	0	0	0	0	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}>0,05$
PAI- I (-675 4G/5G) гетерозигота (5G/4G) / MTHFR(C677/T) гетерозигота (C/T) / FV (Arg 506 Gln) гетерозигота (G/A)	6	5,08	0	0	0	0	$p_{1-2}=0,02$ $p_{1-3}=0,02$ $p_{2-3}>0,05$
PAI- I (-675 4G/5G) гетерозигота (5G/4G) / MTHFR(C677/T) гетерозигота (C/T) / F2 (20210 G/A) гетерозигота (G/A)	2	1,69	0	0	0	0	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{2-3}>0,05$

Проведенный нами развернутый анализ частоты встречаемости и спектра полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолатно-цикла показал, что у беременных группы 3 изолированный дефект в гене PAI-I (гетерозигота (5G/4G)) встречался чаще, чем у женщин, беременность которых осложнилась ПЭ, независимо от степени ее тяжести ( $p_{1-3}<0,001$ ;  $p_{2-3}=0,007$ ). Как видно из таблицы 2, дефект в гене MTHFR(C677/T, гетерозигота C/T) в группе 3 выявлялся в 2,5 раза чаще, чем у женщин, беременность которых осложнилась тяжелой ПЭ ( $p=0,03$ ). При анализе частоты комбинированных вариантов полиморфизмов было выявлено, что у женщин, беременность которых осложнилась ПЭ, наиболее часто определялось сочетание «PAI-I 675 (4G/4G)/MTHFR(C677T)(T/T)» по отношению к женщинам группы 3 ( $p<0,05$ ), причем сочетание гомозиготных вариантов было наивысшим (24,6%) в группе 1 ( $p<0,001$ ). Сочетание с мутацией Лейдена FV трех и двух полиморфных аллелей (PAI-I/FV/MTHFR и PAI-I/FV) также чаще выявлялось у женщин, беременность которых осложнилась тяжелой ПЭ ( $p=0,02$ ).

Суммируя полученные данные, можно отметить, что у пациенток, беременность которых осложнилась ПЭ, независимо от степени ее тяже-

сти, по сравнению с беременными, не имеющими такого осложнения, достоверно чаще определялись комбинированные протромбогенные дефекты – гомозиготные варианты в генах MTHFR, FV и PAI-I. Сочетание трех полиморфных аллелей встречалось только у женщин, беременность которых осложнилась тяжелой преэклампсией.

#### Заключение

Таким образом, у пациенток, беременность которых осложнилась преэклампсией, достоверно чаще определяются комбинации тромбогенных дефектов – гомозиготные варианты в генах MTHFR, FV и PAI-I, причем частота сочетаний гомозиготных вариантов PAI-I/MTHFR у женщин с тяжелой преэклампсией встречается в каждом четвертом случае. Сочетание трех полиморфных аллелей выявляется только у беременных с тяжелой преэклампсией (6,8%). Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности обследования беременных группы высокого риска развития ПЭ на наличие генетических форм **тромбофилии** – носительство тромбогенных ДНК-полиморфизмов (FV (G1691A), F2 (20210 G/A), MTHFR(C677/T), PAI- I (-675 4G/5G)) с прегравидарного этапа. Для более точной идентификации групп акушерского и перинатального риска после

проведенного обследования этим пациентам необходима **консультация гематолога**, включающая оценку лабораторных показателей и коррекцию выявленных нарушений.

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

**Список литературы:**

1. Ержан З.Е., Раева Р.М., Мошкалова Г.Н. и др. Тяжелая преэклампсия – актуальная проблема современного акушерства (обзор литературы). Вестник КазНМУ. 2013; 4(1): 33-35.
2. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. Москва: МЕДпресс-информ. 2008: 272.
3. Андреева М.Д. Вопросы патогенеза и профилактики повторных репродуктивных потерь у пациенток с тромбофилией (материнская, фетальная). Диссертация ... доктора медицинских наук. Краснодар. 2015: 246.
4. Глотов А.С., Вашукова Е.С., Зайнулина М.С. Подходы к диагностике и профилактике осложнений у беременных с наследственными формами тромбофилии. Лабораторная служба. 2014; 1: 23-28.
5. Долгушина В.Ф., Вереина Н.К. Генетические и приобретенные факторы риска тромбозов у женщин с акушерской патологией в анамнезе. Акушерство и гинекология. 2011; 3: 27-31.
6. Bennett S.A., Bagot C.N., Arya R. Pregnancy loss and thrombophilia: the elusive link. A/OG. 2012; 157 (5): 529-542.
7. Садекова О.Н., Князева И.П., Яровая Е.Б. Роль системных нарушений в формировании гестационных осложнений и их генетическая составляющая. Акушерство и гинекология. 2012; 4-2: 21-28.
8. Акуленко Л.В., Цахилова С.Г., Дзансолова А.В. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в этиологии и патогенезе преэклампсии. Проблемы репродукции. 2015; 1: 8-11.
9. Трифонова Е.А., Габидулина Т.В., Агаркова Т.А. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности. Акушерство и гинекология. 2011; 2: 8–15.
10. Bergen N.E., Jaddoe V.W., Timmermans S. et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2012; 119 (6): 739 -751.

11. Jacobsen A.F. Risk of venous thrombosis in pregnancy among carriers of the factor V Leiden and the prothrombin gene G20210A. J. of Thrombosis and Haemostasis. 2010; 8: 2443-2449.

12. Morgan J.A., Bombell S., McGuire W. Association of plasminogen activator inhibitor-type 1 (-675 4G/5G) polymorphism with preeclampsia: systematic review. PLoS One. 2013; 8(2): 34.

13. Zhou A., Dekker G.A., Lumbers E.R. et al. The association of AGTR2 polymorphisms with preeclampsia and uterine artery bilateral notching is modulated by maternal BMI. Placenta. 2013; 34 (1): 75-81.

**Контактные данные**

Автор, ответственный за переписку: Белинина Антонина Анатольевна, к.м.н., заместитель главного врача по клинико-экспертной работе Алтайского краевого клинического перинатального центра «ДАР», ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656045, г. Барнаул, ул. Фомина, 154.  
Тел.: (3852) 566946.  
E-mail: antonina\_belinina@mail.ru

**Информация об авторах**

Мозговая Елена Витальевна, д.м.н., доцент, заведующая отделом акушерства и перинатологии НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург.  
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3.  
Тел.: (812) 3289833.  
E-mail: elmozg@mail.ru

Ремнёва Ольга Васильевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, врач акушер-гинеколог Алтайского краевого клинического перинатального центра «ДАР», г. Барнаул.  
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.  
Тел.: (3852) 566888.  
E-mail: rolmed@yandex.ru

УДК 618.18-08

## ИСХОДЫ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА 3 СТЕПЕНИ У ЖЕНЩИН ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

<sup>1</sup>Новокузнецкая городская клиническая больница № 29, г. Новокузнецк

<sup>2</sup>Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово

<sup>3</sup>Новокузнецкая городская клиническая больница № 1, г. Новокузнецк

<sup>4</sup>Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово

Короткевич О.С.<sup>1</sup>, Мозес В.Г.<sup>2</sup>, Эйзенах И.А.<sup>3</sup>, Соловьев А.В.<sup>4</sup>, Власова В.В.<sup>4</sup>, Мозес К.Б.<sup>2</sup>

*Цель исследования.* Оценить исходы оперативного лечения недостаточности мышц тазового дна 3 степени у женщин пожилого возраста.

*Материалы и методы.* Сплошным методом были отобраны 86 женщин пожилого возраста (от 60 до 75 лет), страдающих недостаточностью мышц тазового дна (НМТД) 3 степени, которые были разделены на две группы. В группе J (n=56) пациентки получали оперативное лечение: коррекция пролапса сетчатым имплантом трансвагинальным доступом с трансобтураторной фиксацией, леваторопластика. В группе H (n=30) пациентки отказались от оперативного лечения. Оценка эффективности проводилась через 12 месяцев: выявлялось явное и скрытое недержание мочи при напряжении при помощи кашлевого теста и пробы Вальсальвы; интенсивность жалоб измерялась при помощи шкалы NRS; проводилась оценка качества жизни при помощи опросника PFDI-20.

В качестве первичного исхода оперативного лечения оценивалась частота клинических симптомов НМТД через 12 месяцев, в качестве вторичных исходов изучались частота скрытого и явного недержания мочи и качество жизни при помощи опросника PFDI-20 через 12 месяцев после лечения.

*Результаты.* Через 12 месяцев после лечения у пациенток группы J отмечалось статистически значимое снижение частоты и интенсивности жалоб и симптомов НМТД. Показатели шкалы пролапса тазовых органов POPDI в группе J через 12 месяцев после лечения были лучше и составили 8,3 (4,2;12,5) балла в группе J и 79,2 (79,2;100) балла в группе H,  $U_{[56;30]}=2145$ ,  $p=0,001$ ; показатели шкалы колоректально-анальных симптомов CRAD-8 составили 6,2 (3,1;6,2) балла в группе J и 68,8 (62,5;71,9) балла в группе H,  $U_{[56;30]}=1967$ ,  $p=0,742$ ; показатели шкалы симптомов недержания мочи UDI-6 составили 8,3 (4,2;8,3) балла в группе J и 83,3 (79,2;87,5) балла в группе H,  $U_{[56;30]}=2145$ ,  $p=0,001$ . Общее значение PFDI-20 составило 22,8 (11,5;27) балла в группе J и 227,2 (226,1;251) балла в группе H,  $U_{[56;30]}=2155$ ,  $p=0,001$ .

*Заключение.* Хирургическая коррекция пролапса с применением сетчатых имплантов является эффективным методом лечения НМТД 3 степени у женщин пожилого возраста.

**Ключевые слова:** недостаточность мышц тазового дна, пожилой возраст.

*Research objective.* To evaluate the outcomes of surgical treatment of degree 3 pelvic floor muscle failure in elderly women.

*Materials and methods.* 86 elderly women (60 to 75 years old) suffering from degree 3 pelvic floor muscle failure (PFMF) were sampled and divided into two groups. In group J (n=56), patients received surgical treatment: correction of prolapse by the reticulate implant through transvaginal access with transobturator fixation, levatoroplasty. In group H (n=30), patients refused surgical treatment. Efficiency evaluation was carried out 12 months later: explicit and latent urinary incontinence at tension was detected with a cough test and a Valsalva test; the intensity of complaints was measured by the NRS scale; a quality of life was assessed through the PFDI-20 questionnaire.

The frequency of clinical symptoms of PFMF after 12 months was assessed as the primary outcome of surgical treatment; the frequency of latent and explicit urinary incontinence and the quality of life through the PFDI-20 questionnaire 12 months after treatment were studied as secondary outcomes.

*Results.* 12 months after treatment, group J patients experienced a statistically significant decrease in the frequency and intensity of complaints and PFMF symptoms. POPDI indicators in group J were better 12 months after treatment and amounted to 8.3 (4.2;12.5) points in group J and 79.2 (79.2;100) in group H,  $U_{[56;30]}=2145$ ,  $p=0.001$ ; CRAD-8 indicators were 6.2 (3.1;6.2) in group J and 68.8 (62.5;71.9) in group H,  $U_{[56;30]}=1967$ ,  $p=0.742$ ; UDI-6 indicators were 8.3 (4.2;8.3) in group J and 83.3 (79.2;87.5) in group H,  $U_{[56;30]}=2145$ ,  $p=0.001$ . The total PFDI-20 was 22.8 (11.5;27) points in group J and 227.2 (226.1;251) points in group H,  $U_{[56;30]}=2155$ ,  $p=0.001$ .

*Conclusion.* Surgical correction of prolapse with the use of reticulate implants is an effective treatment of degree 3 PFMF in elderly women.

**Key words:** pelvic floor muscle failure, elderly age.

Недостаточность мышц тазового дна (НМТД) у женщин является актуальной проблемой современной гинекологии и урологии. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и ассоциировано с такими неприятными для пациента симптомами, как мочевая и каловая инконтиненция, диспареуния, хроническая тазовая боль [1]. Особенно выражены эти симптомы при крайней степени НМТД, что значительно снижает качество жизни больных [2].

Общепринятым лечением НМТД 3 степени являются хирургические методы коррекции пролапса и недержания мочи, однако их эффективность оценивалась на общепопуляционных исследованиях, в которых больные чаще всего не ранжировались по возрасту [3]. Между тем, лечение больных пожилого возраста требует особых подходов, ведь с возрастом у людей растет число заболеваний, формируя у них феномен коморбидности и полиморбидности, часто наблюдается быстрое истощение компенсаторных механизмов, обусловленное старостью и выраженностью инволютивных процессов в репродуктивной системе, что может негативно повлиять на исходы лечения и реабилитации [4]. Все это определило цель исследования.

Цель исследования состояла в оценке исходов оперативного лечения недостаточности мышц тазового дна 3 степени у женщин пожилого возраста.

### Материалы и методы

Исследование было проведено с соблюдением этических норм в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Сплошным методом были отобраны 86 женщин пожилого возраста (от 60 до 75 лет), страдающие НМТД 3 степени. Диагноз НМТД 3 степени устанавливался на основе клинических, инструментальных и лабораторных исследований в соответствии с позицией N81.2 – N81.4 МКБ-10.

Исследование включало два визита.

Визит 1 проводился на этапе самостоятельного обращения пациенток в лечебное учреждение для консультирования по поводу лечения НМТД. Критериями включения на этом этапе исследования являлись: возраст от 60 до 75 лет; НМТД 3 степени; информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний МКБ-10; наличие показаний и отсутствие противопоказаний для консервативного лечения НМТД. Критериями исключения на этом этапе исследования являлись:

отсутствие НМТД или наличие НМТД 1-2 степени; возраст менее 60 лет; отказ от обследования и лечения; наличие тяжелой соматической патологии по основным классам заболеваний МКБ-10.

Всем пациенткам с НМТД 3 степени было предложено оперативное лечение – коррекция пролапса сетчатым имплантом трансвагинальным доступом с трансобтураторной фиксацией, леваторопластика.

После этого все женщины были разделены на две группы.

Критерием включения в группу J (n=56) являлось согласие пациента на оперативное лечение, критерием исключения из группы J являлся отказ пациента от оперативного лечения.

Критерием включения в группу H (n=30) являлся отказ пациента от лечения.

У всех женщин проводилось социологическое исследование, включающее анкетирование и интервьюирование при помощи стандартизированной анкеты. Объем инструментально-лабораторного исследования всех женщин соответствовал рубрике «Опущение и выпадение внутренних половых органов в сочетании с недержанием мочи или без» Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Визит 2 проводился через 12 месяцев после оперативного лечения. На данном визите проводилось социологическое исследование при помощи стандартизированной анкеты.

У всех пациенток на первом и втором визите оценивалась степень НМТД при помощи объективной оценки по Baden-Walker и POP-Q; выявлялось явное и скрытое недержание мочи при напряжении при помощи кашлевого теста и пробы Вальсальвы; интенсивность жалоб измерялась при помощи шкалы NRS; проводилась оценка качества жизни при помощи опросника PFDI-20.

В качестве первичного исхода оперативного лечения оценивалась частота клинических симптомов НМТД на втором визите. В качестве вторичных исходов оперативного лечения оценивалась частота скрытого и явного недержания мочи и качество жизни при помощи опросника PFDI-20 на втором визите.

Статистический анализ осуществлялся при помощи программы Statsoft Statistica 6.0. Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Абсолютные значения, представленные дискретными показателями, описывались медианой (Me) и межквартиль-

ным интервалом, относительные величины – процентными долями. При сравнении количественных признаков более двух независимых групп использовали однофакторный дисперсионный анализ. Оценка статистической значимости частотных различий в независимых группах осуществлялась при помощи критерия Пирсона  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. При проверке нулевых гипотез критическое значение уровня статистической значимости принималось равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

**Пациентки в исследуемых группах были сопоставимы по большинству критериев.** Средний возраст женщин статистически значимо не различался и составил 67,6±4,6 лет в группе J, 68,4±4,4 лет в группе Н ( $U_{[56;30]}=762$ ,  $p=0,482$ ).

Результаты анализа соматического анамнеза не выявили статистически значимого различия в частоте соматической патологии у пациенток обеих групп: патология сердечно-сосудистой системы встречалась у 71,4% в группе J и 83,3% в группе Н,  $p=0,220$ ; патология органов мочевыделительной системы выявлена у 3,5% в группе J и 13,3% в группе Н,  $p=0,09$ ; патология дыхательной системы встречалась у 17,8% в группе J и 33,3% в группе Н,  $p=0,105$ ; патология желудочно-кишечного тракта выявлена у 14,2% в группе J и 16,6% в группе Н,  $p=0,768$ .

Результаты анализа акушерско-гинекологического анамнеза показали, что по большинству критериев пациентки исследуемых групп статистически значимо не различались. Большинство женщин в исследуемых группах были замужем – 67,8% в группе J и 70% в группе Н,  $p=0,838$ . Роды в анамнезе имели 100% женщин в группе J и в группе Н; оперативным путем

были родоразрешены 5,3% в группе J и 8,1% в группе Н,  $p=0,197$ .

Медиана количества родов через естественные родовые пути в исследуемых группах статистически значимо не различалась и составила 1 (0;1) в группе J и 1 (0;1) в группе Н,  $U_{[56;30]}=3424$ ,  $p=0,527$ . Медиана количества родов оперативным путем в исследуемых группах статистически значимо не различалась и составила 0 (0;0) в группе J и 0 (0;0) в группе Н,  $U_{[56;30]}=3034$ ,  $p=0,478$ . Роды крупным плодом выявлены у 5,3% в группе J и 3,3% в группе Н,  $p=0,871$ . Акушерский травматизм (разрывы промежности 2-3 степени, наложение акушерских щипцов) выявлен у 10,7% в группе J и 3,3% в группе Н,  $p=0,232$ .

Менопауза выявлена у 100% в обеих группах, медиана длительности менопаузы составила 23 (22;24) года в группе J и 23 (22;25) года в группе Н,  $U_{[56;30]}=863$ ,  $p=0,597$ . МГТ терапию получали 5,3% в группе J и 0% в группе Н,  $p=0,196$ .

Медицинские аборт в анамнезе имели 35,7% в группе J и 33,8% в группе Н,  $p=0,825$ ; медиана медицинских абортов составила 0 (0;1) в группе J и 0 (0;1) в группе Н,  $U_{[56;30]}=3043$ ,  $p=0,324$ .

Регулярной половой жизнью на момент обследования жили 14,2% в группе J и 13,3% в группе Н,  $p=0,903$ .

При объективном исследовании избыточную массу тела (ИМТ=25–29,9) имели 32,1% женщин группы J и 33,3% женщин группы Н,  $p=0,910$ ; ожирение (ИМТ более 30) имели 19,6% женщин группы J и 26,6% женщин группы Н,  $p=0,454$ .

Женщины обеих групп на визите 1 испытывали жалобы, связанные с НМТД (таблица 1).

Таблица 1

Структура жалоб у пациенток в исследуемых группах

Жалобы	Группа J (n=56)		Группа Н (n=30)		P
	абс.	%	абс.	%	
Ощущение инородного тела	50	89,2	29	96,6	0,232
Неудержание мочи	46	82,1	21	70	0,195
Тазовая боль	44	78,5	25	83,3	0,597
Учащенное мочеиспускание	31	55,3	23	76,6	0,051
Затрудненное мочеиспускание	8	14,2	4	13,3	0,903
Сухость во влагалище	39	69,6	20	66,6	0,776
Диспареуния	44	78,5	18	60	0,067

Структура жалоб у женщин обеих групп статистически значимо не различалась. Ведущими жалобами у пациенток обеих групп были ощущение инородного тела во влагалище (89,2% в группе J и 96,6% в группе Н,  $p=0,232$ ), неудер-

жание мочи (82,1% в группе J и 70% в группе Н,  $p=0,195$ ), тазовая боль (78,5% в группе J и 83,3% в группе Н,  $p=0,597$ ) и диспареуния (78,5% в группе J и 60% в группе Н,  $p=0,067$ ).

Показатели интенсивности жалоб на визите 1 у исследуемых женщин по шкале NRS представлены на рисунке 1.

Интенсивность жалоб у пациенток обеих групп статистически значимо не различалась и составила: 5 (3;6) баллов в группе J и 5 (3;5) баллов в группе H,  $U_{[56;30]}=823,5$ ,  $p=0,992$ .

Половую жизнь вследствие НМТД ограничивали 78,5% женщин группы J и 60% женщин группы H,  $p=0,067$ .

Показатели качества жизни у женщин обеих групп на визите 1 с использованием короткой формы реестра расстройств со стороны тазового дна PFDI-20 представлены на рисунке 2.

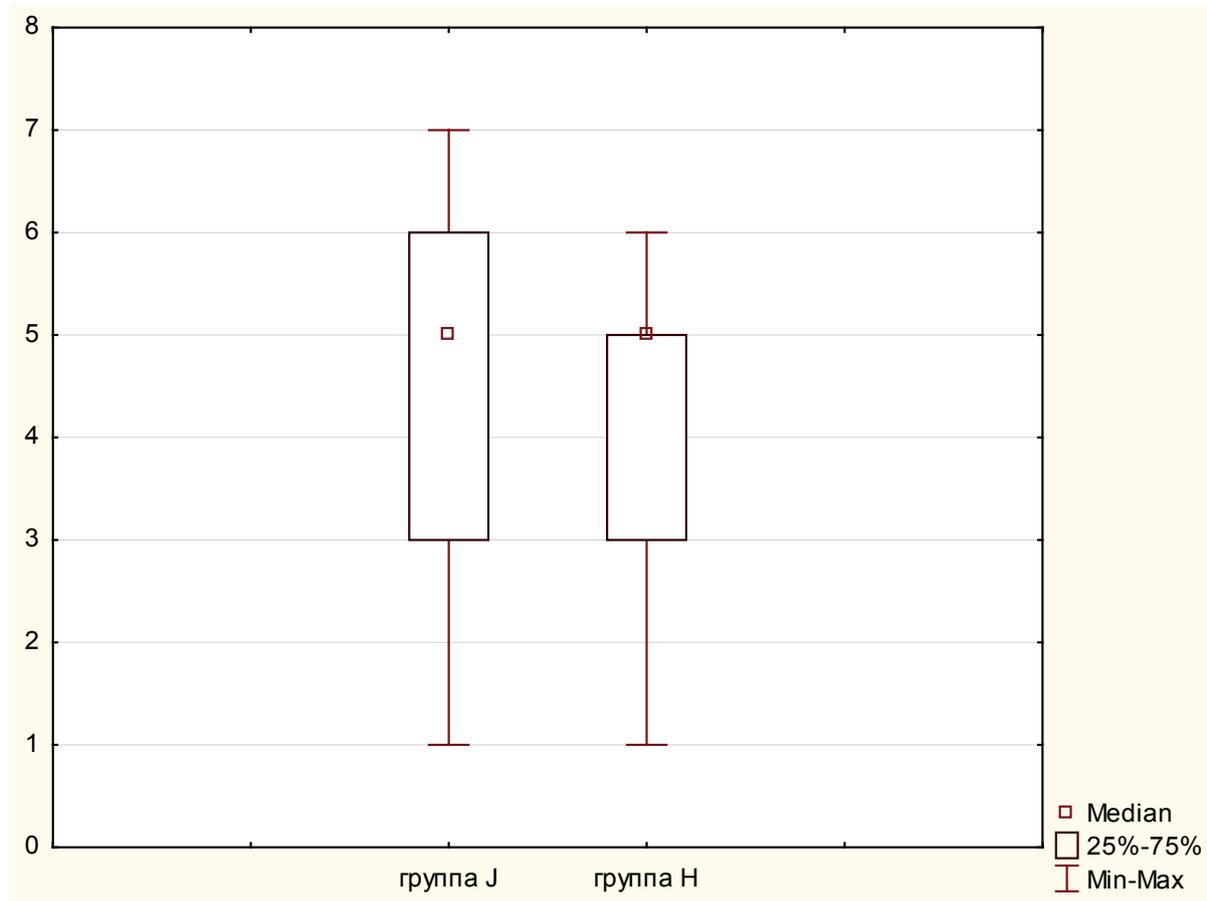


Рисунок 1 – Показатели интенсивности жалоб у исследуемых женщин по шкале NRS (визит 1).

По результатам анкетирования показатели качества жизни у женщин обеих групп на визите 1 статистически значимо не различались.

Показатели шкалы пролапса тазовых органов POPDI составили 91 (75;95) балл в группе J и 77 (75;91) баллов в группе H,  $U_{[56;30]}=656,5$ ,  $p=0,097$ ; показатели шкалы колоректально-анальных симптомов CRAD-8 составили 68 (68;71) баллов в группе J и 62 (59;71) балла

в группе H,  $U_{[56;30]}=518$ ,  $p=0,068$ ; показатели шкалы симптомов недержания мочи UDI-6 составили 83 (79;83) балла в группе J и 79 (70;83) баллов в группе H,  $U_{[56;30]}=697$ ,  $p=0,198$ .

Общее значение PFDI-20 составило 245 (226;246) баллов в группе J и 226 (205;241) баллов в группе H,  $U_{[56;30]}=474,5$ ,  $p=0,051$

Результаты гинекологического исследования на визите 1 представлены в таблице 2.

Таблица 2

Результаты гинекологического исследования пациенток обеих групп (визит 1)

Показатель	Группа J (n=56)		Группа H (n=30)		P
	абс.	%	абс.	%	
Атрофический кольпит	30	53,5	20	66,6	0,240
Декубитальная язва	3	5,3	3	10	0,420
Кашлевая проба	56	100	30	100	–
Проба Вальсальвы	52	92,8	28	93,3	0,930

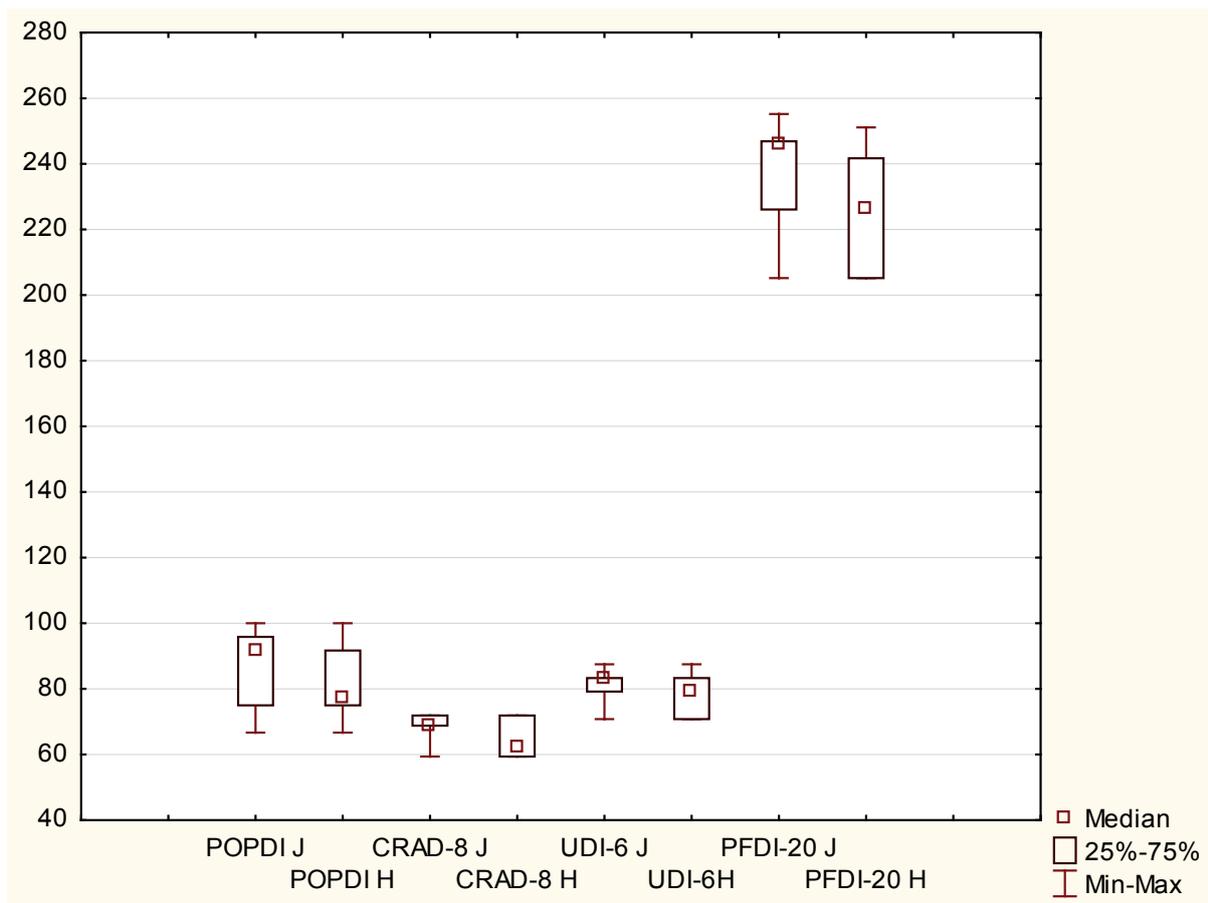


Рисунок 2 – Показатели шкал симптомов качества жизни с использованием короткой формы PFDI-20 (визит 1).

Жалобы женщин обеих групп на визите 2 через 12 месяцев после оперативного лечения НМТД представлены в таблице 3.

Структура жалоб у женщин обеих групп на визите 2 статистически значимо различалась: у пациентов группы J реже встречались все симптомы НМТД.

Показатели интенсивности жалоб на визите 2 у исследуемых женщин по шкале NRS представлены на рисунке 3.

Статистически значимого различия в интенсивности симптомов у пациенток обеих групп не выявлено: 5 (3;6) баллов в группе J и 5 (3;5) баллов в группе H,  $U_{[56;30]}=823,5$ ,  $p=0,992$ .

Половую жизнь вследствие НМТД ограничивали 78,5% женщин группы J и 60% женщин группы H,  $p=0,067$ .

Показатели качества жизни у женщин обеих групп на визите 2 с использованием короткой формы реестра расстройств со стороны тазового дна представлены на рисунке 4.

Таблица 3

Структура жалоб у пациенток в исследуемых группах (визит 2)

Жалобы	Группа J (n=56)		Группа H (n=30)		P
	абс.	%	абс.	%	
Ощущение инородного тела	3	5,3	30	100	0,001
Неудержание мочи	2	3,5	22	73,3	0,001
Тазовая боль	7	12,5	24	80	0,001
Учащенное мочеиспускание	9	16,1	26	86,6	0,001
Затрудненное мочеиспускание	1	1,7	4	13,3	0,029
Сухость во влагалище	4	7,1	12	40	0,001
Диспареуния	4	7,1	16	53,3	0,001

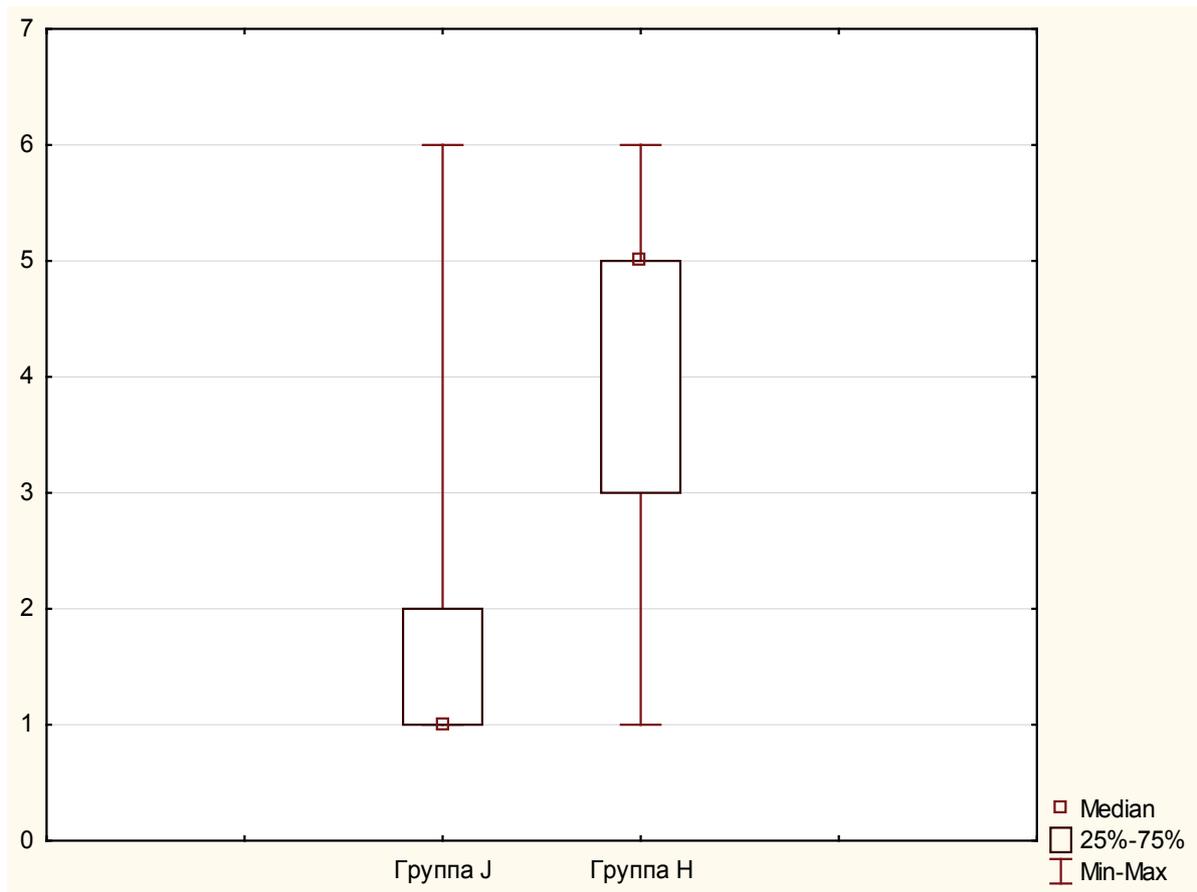


Рисунок 3 – Показатели интенсивности жалоб у исследуемых женщин по шкале NRS (визит 2).

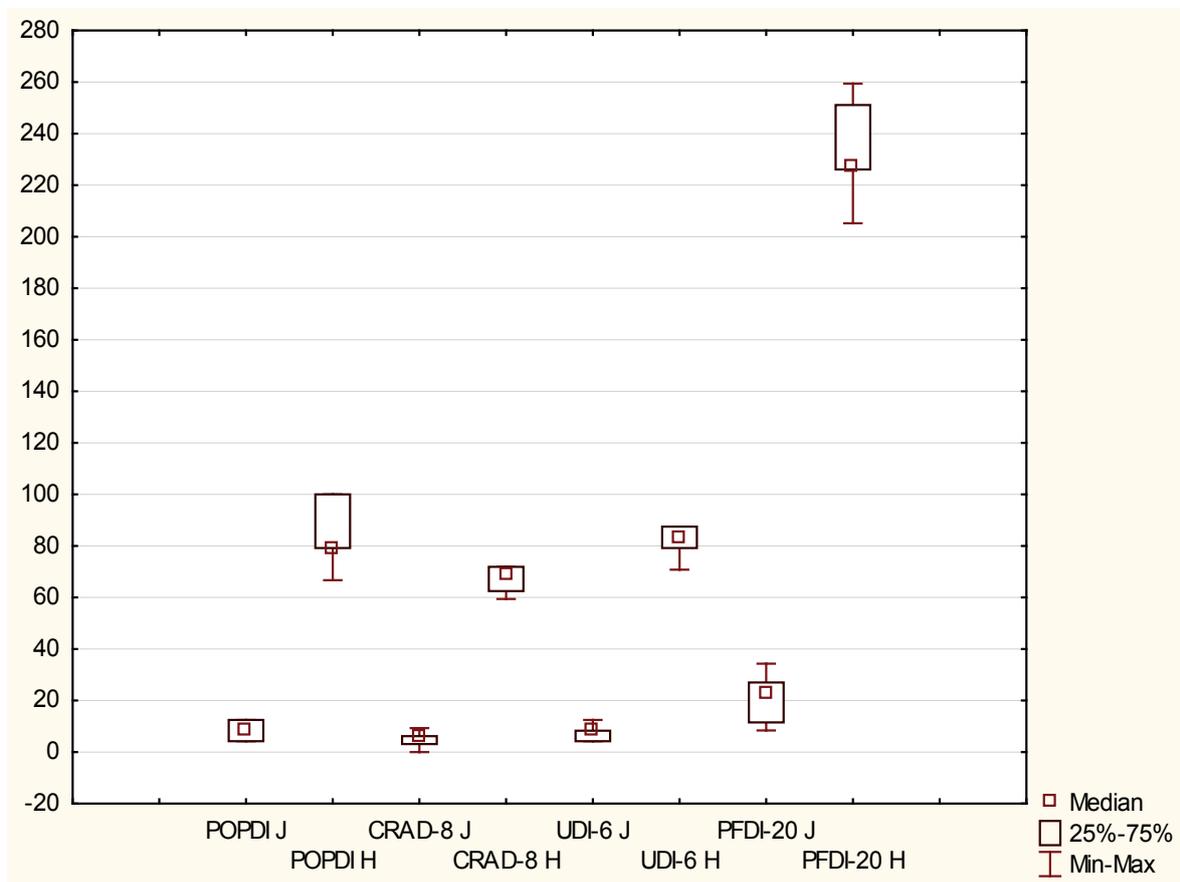


Рисунок 4 – Показатели шкал симптомов качества жизни с использованием короткой формы PFDI-20 (визит 2).

По результатам анкетирования, на визите 2 у женщин группы J произошло улучшение всех показателей качества жизни. Показатели шкалы пролапса тазовых органов POPDI составили 8,3 (4,2;12,5) балла в группе J и 79,2 (79,2;100) балла в группе H,  $U_{[56;30]}=2145$ ,  $p=0,001$ ; показатели шкалы колоректально-анальных симптомов CRAD-8 составили 6,2 (3,1;6,2) балла в группе J и 68,8 (62,5;71,9) балла в группе H,  $U_{[56;30]}=1967$ ,

$p=0,742$ ; показатели шкалы симптомов недержания мочи UDI-6 составили 8,3 (4,2;8,3) балла в группе J и 83,3 (79,2;87,5) балла в группе H,  $U_{[56;30]}=2145$ ,  $p=0,001$ .

Общее значение PFDI-20 составило 22,8 (11,5;27) балла в группе J и 227,2 (226,1;251) балла в группе H,  $U_{[56;30]}=2155$ ,  $p=0,001$ .

Результаты гинекологического исследования на визите 2 представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты гинекологического исследования пациенток обеих групп (визит 2)

Показатель	Группа J (n=56)		Группа H (n=30)		P
	абс.	%	абс.	%	
Атрофический кольпит	8	14,2	21	70	0,001
Кашлевая проба	0	0	30	100	0,001
Проба Вальсальвы	0	0	30	100	0,001
Декубитальная язва	0	0	7	23,3	0,002

По мнению экспертов ВОЗ, у пациентов пожилого возраста часто наблюдается одновременное течение нескольких патологических процессов, быстрая декомпенсация и осложненное течение заболеваний, что требует особых подходов к их лечению и реабилитации [5]. Результаты проведенного исследования подтверждают это мнение – у женщин пожилого возраста НМТД 3 степени сочеталось с патологией сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, избыточной массой тела и ожирением, атрофическим кольпитом. Клиническое течение НМТД 3 степени у женщин пожилого возраста на первом визите характеризовалось высокой частотой синдрома мочевого инконтиненции, диспареунии и сексуальной дисфункции, с выраженной интенсивностью клинических симптомов по шкале NRS, с преобладанием симптомов пролапса тазовых органов и симптомов скрытого и явного недержания мочи по опроснику PFDI-20.

В настоящее время появление новых синтетических материалов и методик хирургической коррекции НМТД 3 степени произвело революцию в лечении этого заболевания [6]. Методы хирургической коррекции позволяют хорошо купировать симптомы пролапса, мочевого и каловой инконтиненции, однако вопрос об их эффективности у пациентов пожилого возраста, у которых за счет длительного дефицита половых гормонов имеются выраженные инволютивные изменения в репродуктивной системе, остается открытым [7]. Тем не менее, вторичные исходы исследования показали эффективность хирургической коррекции НМТД 3 степени у женщин пожилого возраста, улуч-

шавшей качество жизни и снижавшей частоту и интенсивность симптомов заболевания.

#### Заключение

Хирургическая коррекция пролапса с применением сетчатых имплантов является эффективным методом лечения НМТД 3 степени у женщин пожилого возраста.

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

#### Список литературы:

1. Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019; 25(6): 397-408. doi: 10.1097/SPV.0000000000000794.
2. Iglesia C.B., Smithling K.R. Pelvic Organ Prolapse. *Am Fam Physician.* 2017; 96(3):179-185.
3. Yang Z., Hu Q., Liu D., Zu J., Wu Y., Xia Z. Implementation of specially designed enhanced recovery after surgery protocols versus conventional protocol in total pelvic floor reconstructive surgery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019. doi: 10.1002/ijgo.13018.
4. Mozes V. Diagnosis and treatment of varicose veins of the pelvic vein in women with chronic pelvic pain syndrome. *The Pain.* 2006; 1(10): 14-17.
5. Bartsch F., Baumgart J., Tripke V., Hoppe-Lotichius M., Heinrich S., Lang H. Resection of intrahepatic cholangiocarcinoma in elderly patients - is it reasonable? *BMC Surg.* 2019; 19(1):157. doi: 10.1186/s12893-019-0620-7.
6. Eizenakh I., Vlasova V., Zaharov I., Mozes V. Early postoperative MESH-related complications after placing two- and four-sleeved synthetic implants in women with genitals prolapse. *Medicine in the Kuzbass.* 2017; 1:61-64.

7. Sifuentes R., Wolff B.J., Barnes H.C., Wozniak A., Mueller E.R., Pham T.T. You're How Old? Correlating Perioperative Complication Risk in Octogenarians Undergoing Colpocleisis for Pelvic Organ Prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2019. doi: 10.1097/SPV.0000000000000759.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Мозес Вадим Гельевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. Тел.: (3842) 396433. E-mail: vadimmoses@mail.ru

#### Информация об авторах

Короткевич Олеся Сергеевна, врач-акушер-гинеколог ГКУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 29», г. Новокузнецк. 654038, г. Новокузнецк, пр. Советской Армии, 49. Тел.: (3843) 536127. E-mail: nkz-gkb29@kuzdrav.ru

Эйзенах Игорь Александрович, к.м.н., врач-уролог ГАУЗ КО «Новокузнецкая городская клиническая больница № 1», г. Новокузнецк.

654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, 28. Тел.: (3843) 324540. E-mail: admin@1gkb-nk.ru

Соловьев Александр Владимирович, к.м.н., заведующий отделением урологии ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово. 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22. Тел.: (3842) 396450. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

Власова Вероника Валерьевна, к.м.н., заведующая отделением гинекологии ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово. 650000, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22. Тел.: (3842) 396413. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

Мозес Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела Кемеровского государственного медицинского университета, г. Кемерово. 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. Тел.: (3842) 734856. E-mail: kemsma@kemsma.ru

## ОЦЕНКА ПРИЧИН И ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup>Медицинский научно-образовательный центр Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва

<sup>3</sup>Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул

Пырикова Н.В.<sup>1</sup>, Осипова И.В.<sup>1</sup>, Орлова Я.А.<sup>2</sup>, Мозгунов Н.А.<sup>3</sup>

*Несмотря на успехи в лечении ХСН в последние годы, смертность среди этой категории больных неуклонно растет, а число повторных госпитализаций и потребность в оказании высокотехнологичной медицинской помощи ложатся тяжелым бременем финансовых расходов на систему здравоохранения. Цель исследования: выявить наиболее распространенные причины, приводящие к ХСН, и дать оценку факторов риска ССЗ у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН. Материалы и методы. Пилотное ретроспективное исследование. Анализ 120 историй болезни больных, последовательно поступивших в терапевтическое отделение КГБУЗ ГКБ № 11 г. Барнаула в связи с декомпенсацией ХСН за период с июля 2018 по сентябрь 2018 года.*

*Результаты. Среди госпитализированных пациентов преобладали лица пожилого возраста, на 18,4% – женщины, они были старше мужчин на 6,4 года. Наиболее частой причиной ХСН является гипертоническая болезнь (91,7%), на втором месте (60,0%) – фибрилляция предсердий, на третьем (35,0%) – ПИКС. Сахарный диабет выявлен у 30,0%, ХБП – у 56,7%, индекс коморбидности 5 и выше имели 72,5%. Около половины госпитализированных (55,8%) имели 3 ФК ХСН и промежуточную ФВ ЛЖ (48,3%). Выявлена высокая частота ФР: употребление алкоголя – 46,7%, недостаточная ФА – 77,5%, избыточная масса тела и ожирение – 90,0%, абдоминальное ожирение – 67,5%, ГХС – 63,3%, ГТГ – 42,5%, высокие ЛПНП – 43,3%. У мужчин по сравнению с женщинами чаще на 19,0% встречался семейный анамнез ранних ССЗ, на 46,7% употребление алкоголя, на 71,4% курение, нормальный ИМТ на 14,2%.*

*Заключение. Выявленные особенности позволяют определить приоритетные направления и разработать стратегии лечения, профилактики и предупреждения декомпенсации ХСН.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, декомпенсация, коморбидность, факторы риска.

*Despite advances in the CHF treatment in recent years, the mortality rate among this category of patients is steadily increasing, and the number of rehospitalizations and the need for high-tech healthcare delivery put a heavy burden of the financial cost on the health system. The aim of the study was to identify the most common causes leading to CHF and to assess risk factors for CVD in patients hospitalized with CHF decompensation.*

*Materials and methods. Pilot retrospective study. Analysis of 120 medical histories of patients who were consistently admitted to the therapeutic department of KSBHI CCH No. 11 of the city of Barnaul due to CHF decompensation for the period from July 2018 to September 2018.*

*Results. Among the hospitalized patients, the elderly dominated, women – by 18.4%, they were 6.4 years older than men. The most frequent cause of CHF is hypertensive disease (91.7%), atrial fibrillation takes the second place (60.0%), PICS – the third one (35.0%). Diabetes mellitus was detected in 30.0%, CKD in 56.7%; 72.5% had the comorbidity index amounting to 5 and above. About half of those hospitalized (55.8%) had FC 3 of CHF and intermediate EF of LV (48.3%). High frequency of RF was revealed: alcohol intake – 46.7%, insufficient PA – 77.5%, overweight and obesity – 90.0%, abdominal obesity – 67.5%, HHS – 63.3%, HTG – 42.5%, high LDL – 43.3%. Men compared to women were 19.0% more likely to have a family history of early CVD, 46.7% – alcohol intake, 71.4% – smoking, 14.2% – normal BMI.*

*Conclusion. Identified features allow to determine priority directions and develop strategies for treatment and prevention of CHF decompensation.*

**Key words:** chronic heart failure, decompensation, comorbidity, risk factors.

На сегодняшний день во всем мире сердечной недостаточностью (СН) страдает около 26 млн человек [1]. По данным исследования ЭПОХА, в Российской Федерации (РФ) СН диагностируется в 7–10% случаев, при этом ее распространенность существенно зависит от принятых для отбора пациентов критериев постановки

диагноза [2]. Увеличение числа пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) связано с большей эффективностью медикаментозной терапии основных этиологических причин синдрома, внедрением системы первичных сосудистых отделений и высоких медицинских технологий в РФ. Это приводит к увеличению

продолжительности жизни и увеличению риска формирования ХСН в популяции [2, 3].

Несмотря на неоспоримые успехи в лечении ХСН в последние годы, смертность среди этой категории больных неуклонно растет, а число повторных госпитализаций и потребность в оказании высокотехнологичной медицинской помощи ложатся тяжелым бременем финансовых расходов на систему здравоохранения [4]. В течение 30 дней после выписки из стационара повторно госпитализируется 31% больных, на протяжении 90 дней еще повторно госпитализируется 11%, к 180-му дню – еще 11%. В течение года повторно госпитализируются 60% больных [5]. Это обуславливает высокий уровень общей смертности пациентов с ХСН (6%), которая выше популяционной в 10 раз ( $OШ=10,1$ ,  $p<0,0001$ ). Средняя продолжительность жизни больных ХСН I–II функционального класса (ФК) составляет 7,8 года (максимальное количество прожитых лет – 15,1), а среди больных ХСН III–IV ФК средняя продолжительность жизни – 4,8 года (максимальное количество прожитых лет – 10,1) [6]. По данным систематического обзора и анализа [7], наиболее строгими предикторами смерти больных ХСН являются: возраст, сниженная функция почек, низкое артериальное давление (АД), низкий уровень натрия плазмы, низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), мужской пол, высокий ФК ХСН, наличие сахарного диабета (СД), кахексия и низкая толерантность к физическим нагрузкам.

Согласно современным представлениям, существует несколько путей достижения поставленных целей при лечении декомпенсации ХСН: диета; режим физической активности (ФА); психологическая реабилитация; организация врачебного контроля, школ для больных ХСН; медикаментозная терапия; электрофизиологические методы терапии; хирургические, механические методы лечения. Как видно, медикаментозное лечение, хотя и представляет собой очень важную составляющую, находится в этом списке лишь на четвертой позиции. Игнорирование немедикаментозных методов борьбы с ХСН затрудняет достижение конечного успеха и снижает эффективность лечебных (медикаментозных) воздействий [6]. В то же время, широкая распространенность факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди больных ХСН (в среднем 4,7 на 1 пациента) обуславливает раннее развитие и прогрессирование ХСН [8, 9, 10].

Цель исследования состояла в выявлении наиболее распространенных причин, приводящих к ХСН, и в оценивании факторов риска ССЗ у пациентов, госпитализированных с декомпенсацией ХСН.

## Материалы и методы

Проведено пилотное ретроспективное исследование. Выполнен анализ историй болезни больных, последовательно поступивших в терапевтическое отделение КГБУЗ ГКБ № 11 г. Барнаула в связи с декомпенсацией ХСН за период с июля 2018 по сентябрь 2018 года. Истории умерших больных не использовались для анализа. Всего проанализировано 120 случаев, сформирована база данных.

Оценивались гендерные и возрастные параметры, причины развития ХСН, ФК ХСН (по шкале оценки клинического состояния, модификация Мареева В.Ю., 2000) на момент поступления.

Коморбидность больных определяли с помощью индекса коморбидности (ИК) Чарлсона (Charlson), который представляет собой оценку сопутствующих состояний в баллах [11]. Сумма баллов колеблется от 0 до 40 и используется для прогнозирования смертности. Для получения общей оценки суммируют баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляют 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.). Отличие индекса Charlson – возможность использования оценки возраста пациента и определения смертности пациентов, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1-2 баллах – 26%, при 3-4 баллах – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%.

Оценка ФВ рассчитывалась по формуле Тейхольца по результатам эхокардиографии на аппарате Vivid S70 (США).

Оценка ФР ССЗ проводилась согласно Рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, 2017 [12] и Клиническим рекомендациям «Сердечная недостаточность: хроническая и острая декомпенсированная СН. Диагностика, профилактика и лечение», 2018 [6]. Отягощенный семейный анамнез по преждевременному развитию ССЗ у родственников первой степени родства – у мужчин в возрасте до 55 лет и у женщин до 65 лет. Установление факта курения: курящими считались лица, выкуривающие  $\geq 1$  сигарет в сутки. Установление факта употребления алкоголя. Достаточная ФА: регулярная аэробная циклическая физическая нагрузка с учетом результатов 6-минутного теста ходьбы.

Рост измерялся с помощью ростомера металлического РМ-1 «Диакомс», 2010 г., результаты выражались в см. Вес определялся посредством взвешивания на напольных медицинских весах ВМЭН-200/120-ДЗ (с питанием от сети), 2010 г., результаты выражались в кг. Проводили расчет индекса массы тела (ИМТ): нормальная масса тела при ИМТ 18,5–24,9; избыточная масса тела – 25,0–29,9; ожирение – 30,0 и выше.

Окружность талии (ОТ) измерялась в положении стоя, пациент раздевался до нижнего белья. Точкой измерения являлась середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. Мерную ленту держали горизонтально. Результаты выражались в см. Критерием абдоминального ожирения (АО) являлась ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин.

Из лабораторных показателей оценивали данные липидограммы: определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Исследование проводили на биохимическом анализаторе Beckman Coulter AU480 (США). Целевые уровни липидов плазмы крови определялись, исходя из уровня суммарного кардиоваскулярного риска.

Методы статистической обработки результатов исследования. Статистическая обработка проводилась с использованием программы

Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для сравнения средних величин использовался парный критерий Стьюдента при распределении, близком к нормальному; при распределении, отличном от нормального, применяли W-критерий Вилкоксона. Парное сравнение частот проводили с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. За критический уровень статистической значимости принимали значение  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Всего проанализировано 120 случаев госпитализации по поводу декомпенсации ХСН, из них было 49 мужчин (40,8%) и 71 женщина (59,2%). Средний возраст всех пациентов составил  $75,4 \pm 9,1$  лет, у женщин –  $78,6 \pm 7,8$  лет, у мужчин –  $72,2 \pm 9,7$  лет, т.е. женщины были старше мужчин на 6,4 года ( $p = 0,0452$ ). При анализе возраста выявлены следующие особенности (таблица 1). Большинство больных были пожилого возраста (50,0%), 40,0% – среднего возраста и 10,0% – старческого возраста.

Таблица 1

Распределение госпитализированных пациентов по полу и возрасту

Показатель	Все пациенты (n=120)		Мужчины (n=49)		Женщины (n=71)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст (года)						
Средний 44–60	48	40,0	19	38,8	29	40,8
Пожилой 60–75	60	50,0	23	46,9	37	52,1
Старческий 75–90	12	10,0	7	14,3	5	7,1

При гендерной оценке возрастных групп установлено, что среди мужчин по сравнению с женщинами несколько преобладали лица старческого возраста, в то время как среди женщин относительно мужчин было больше среднего и пожилого возраста (статистически не достоверно). Согласно современным данным, увеличение заболеваемости ХСН в России тесно ассоциировано с возрастом: так, более 65% российских больных ХСН старше 60 лет. При этом за последние 18 лет больные ХСН стали значительно старше, их средний возраст увеличился в среднем с  $64 \pm 11,9$  лет до  $72,8 \pm 11,9$  лет. На фоне регистрируемого увеличения возраста пациентов с ХСН гендерный состав не изменился, доля женщин в общей когорте заболевших составляет 72%, мужчин – 28% [9]. Существуют особенности СН, связанные с гендерным фактором [13]: женщины с СН старше, чем мужчины, женщины чаще госпитализируются, прогноз и выживаемость лучше, чем у мужчин, даже при далеко зашедших стадиях СН и низкой ФВ ( $18 \pm 4,9\%$ ).

Основными причинами развития ХСН в Российской Федерации являются АГ (95,5%), ИБС (69,7%) и СД (15,9%) [2]. Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных ХСН, при

этом перенесенные ИМ или ОКС приводят к развитию СН у 15,3%. Вклад данных нозологий в этиологическую структуру ХСН прогрессивно увеличивается с течением времени. За последние 10 лет «конкурирующими» причинами формирования ХСН стали перенесенный ИМ (19,7%) и наличие СД (22,7%) [6]. По данным эпидемиологических исследований, в качестве этиологического фактора СН у женщин чаще выступает АГ и СД, в то время как у мужчин на первом месте стоит ИБС [13].

Основной причиной развития ХСН у пациентов в нашем исследовании (таблица 2) явилось сочетание нескольких заболеваний. Одно заболевание было причиной ХСН всего в 10,0% случаев, у остальных 90,0% пациентов отмечалось сочетание нескольких этиологических факторов. Наиболее частая причина – 91,7% – гипертоническая болезнь, у 60,0% респондентов имела место фибрилляция предсердий, у 35,0% был в прошлом перенесенный острый ИМ, стенокардией напряжения страдали 21,7%, имели приобретенный порок сердца различной этиологии 15,0%. При оценке гендерных особенностей этиологических факторов ХСН различий не установлено.

Таблица 2

Причины ХСН у госпитализированных пациентов

Заболевание	Все пациенты (n=120)		Мужчины (n=49)		Женщины (n=71)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Гипертоническая болезнь	110	91,7	44	89,8	66	93,0
Фибрилляция предсердий	72	60,0	28	57,1	44	62,0
Постинфарктный кардиосклероз	42	35,0	16	32,7	26	36,6
Стенокардия	26	21,7	12	24,5	14	19,7
Приобретенный порок сердца	18	15,0	8	16,3	10	14,1
Сахарный диабет	36	30,0	9	18,4	27	38,0*
Хроническая болезнь почек С3а стадии	42	61,8	16	80,0	26	53,1**
Хроническая болезнь почек С3б стадии	20	29,4	4	20,0	16	32,7
Хроническая болезнь почек С4 стадии	6	8,8	0	0	6	14,2

Примечание: \*p=0,0209; \*\*p=0,0375 – статистическая значимость различий у мужчин и женщин.

Сочетание ХСН с СД усугубляет неблагоприятный прогноз пациентов. Согласно данным Общества специалистов по сердечной недостаточности, среди этиологических факторов ХСН СД 2 типа делит 3-4-е место с хронической обструктивной болезнью легких [14, 15]. В нашем исследовании 30,0% госпитализированных пациентов имели СД, причем женщины чаще, чем мужчины, на 19,6% ( $\chi^2=5,34$ ; p=0,0209).

Заболевания сердца и почек имеют общие ФР, а их сочетание приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов. Распространенность нарушения функции почек при СН, по данным различных исследований, колеблется от 25 до 60%. Чаще всего в этой популяции пациентов с первичным поражением сердца встречаются острое повреждение почек и хроническая болезнь почек (ХБП) [16, 17]. По результатам нашего исследования, ХБП С3 стадии и выше отмечалась у 56,7% (68 человек), при этом у мужчин реже на 26,8% ( $\chi^2=8,47$ ; p=0,0036), чем у женщин (соответственно 40,8% (20 человек) и 67,6% (48 человек)). Всего ХБП С3а стадии диагностирована у 61,8% пациентов, С3б стадии –

у 29,4%, С4 стадии – у 8,8%. Из этих пациентов у мужчин чаще, чем у женщин, устанавливалась С3а стадия на 26,9% ( $\chi^2=4,33$ ; p=0,0375), однако у мужчин не встречалась С4 стадия, в то время как у женщин – в 14,2% случаев.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, наличие нескольких хронических заболеваний ассоциируется со снижением качества жизни, психологическим дистрессом, длительной госпитализацией, высокой смертностью, а также высокой стоимостью медицинского обслуживания [11]. В течение последних 16-ти лет увеличилась коморбидность больных ХСН, что предопределяет в последующие годы увеличение числа пациентов с более тяжелыми ФК ХСН [2, 3]. По результатам нашего исследования, 72,5% пациентов относились к группе с индексом коморбидности (ИК) 5 и более, имеющие как причину ХСН сочетание фибрилляции предсердий, перенесенного ИМ, ГБ. ИК 3-4 выявлен у 15,8% больных, гораздо реже встречался ИК 1-2 (7,5%), коморбидность отсутствовала у 4,2% (таблица 3). При сравнении ИК по гендерному признаку различий между женщинами и мужчинами не выявлено.

Таблица 3

Данные индекса коморбидности у госпитализированных пациентов

Индекс коморбидности	Все пациенты (n=120)		Мужчины (n=49)		Женщины (n=71)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0	5	4,2	3	6,1	2	2,8
1-2	9	7,5	2	4,1	7	9,9
3-4	19	15,8	7	14,3	12	16,9
5 и >	87	72,5	37	75,5	50	70,4

При анализе данных касательно ФК ХСН получены следующие результаты (рисунок 1). Записей о наличии у пациентов 1 ФК ХСН не встречалось, более половины госпитализированных (55,8%, 67 человек) имели 3 ФК ХСН, около трети (29,2%, 35 человек) – 4 ФК, 15,0% (18 человек) – 2 ФК, без различий у мужчин и женщин. Полученные нами данные отличаются от результатов эпидемиологических исследований, что требует дальнейшего изучения и установления причин выявленных расхож-

дений. Проведенная верификация диагноза в исследовании ЭПОХА-Госпитализация-ХСН показала, что истинная распространенность ХСН любого ФК в европейской части РФ составила 7,0% и ХСН III-IV ФК – 2,1%. Госпитальный этап уточнил частотное распределение по ФК ХСН среди всех пациентов: I ФК – 22,7%; II ФК – 47,4%; III ФК – 25,1% и IV ФК – 4,7% случаев. Каждый третий пациент с ХСН имеет тяжелый ФК [2, 18].

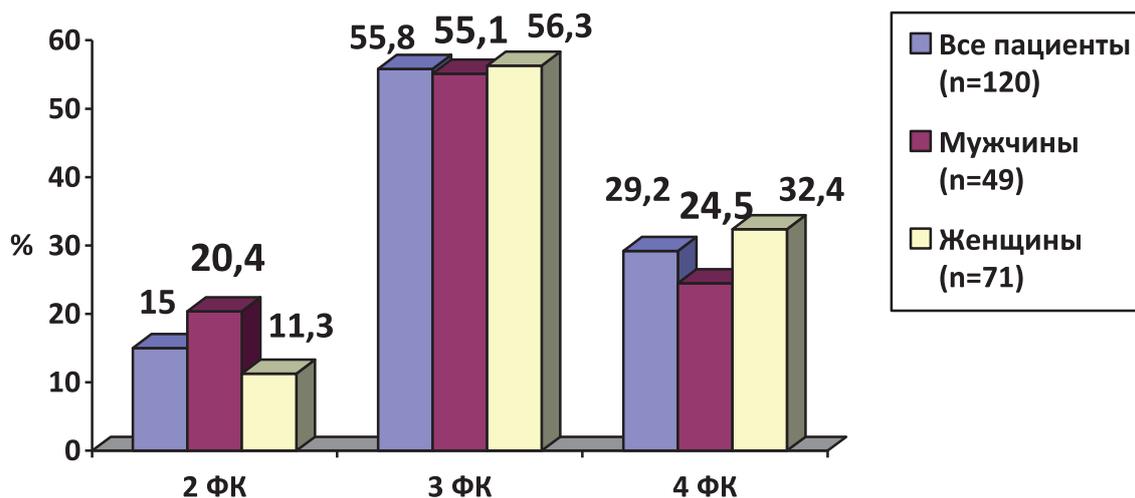


Рисунок 1 – Распределение госпитализированных пациентов по функциональному классу ХСН.

Из года в год меняется соотношение пациентов с низкой и сохраненной ФВ ЛЖ. С 2005 по 2017 г., по данным российского эпидемиологического исследования ЭПОХА, число пациентов с сохраненной систолической функцией увеличилось на 21,5% и составило 53% в популяции больных ХСН. Вместе с тем, ХСН с ФВ <40% регистрируется только у 24% пациентов [2]. Регистр по обращаемости в поликлиники пациентов с ХСН показал, что ФВ >50% обнаружена у 78% пациентов [19]. Среди пациентов с СН

с сохраненной ФВ женщин существенно больше, чем мужчин [13]. В нашем исследовании получены следующие результаты (рисунок 2). Около половины госпитализированных (48,3%, 58 человек) имели промежуточную ФВ, практически равное число больных было с сохраненной ФВ (27,5%, 33 человека) и со сниженной ФВ (24,2%, 29 человек). При сравнении женщин и мужчин различий по данному параметру не установлено.

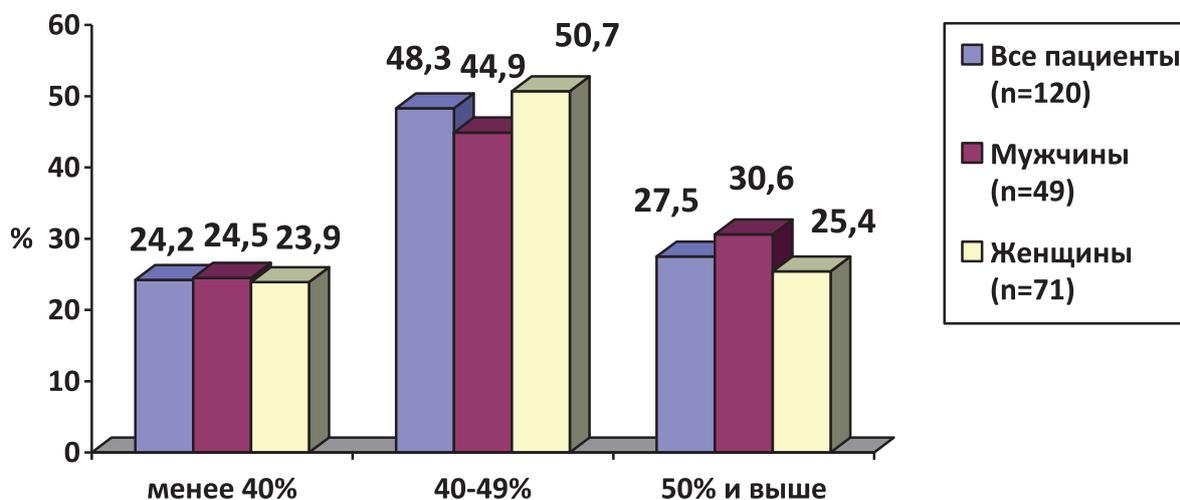


Рисунок 2 – Распределение госпитализированных пациентов по данным фракции выброса левого желудочка.

В исследовании, изучавшем влияние несоблюдения рекомендаций по немедикамен-

тозным методам лечения (диета, физические нагрузки, контроль веса) на риск смертности

и госпитализаций, было показано, что пациенты, не выполнявшие рекомендации, имели более высокий риск смертности или госпитализаций по причине ХСН (ОР=1,40; p=0,01) [6]. Анализ некоторых ФР формирования и прогрессирования ХСН за 16-летний период показал, что злоупотребление алкоголем (от 26,7% до 34,8% (p=0,045)) и ожирение (от 31,6% до 46,9% (p=0,04)) выросли среди исследуемых пациентов. Частота курения (от 11,4% до 12,1%) и занятия ФА в виде утренней гимнастики или дистанционной ходьбы (от 9,1% до 11,2%) достоверно не изменились [2]. В связи с этим, в нашем исследовании проанализированы ФР ССЗ, результаты приведены в таблице 4. Из всех ис-

следуемых пациентов семейный анамнез ССЗ был отягощен у 68,3%, причем у мужчин чаще на 19,0% ( $\chi^2=4,85$ ; p=0,0276), чем у женщин.

Известно, что такие ФР, как употребление алкоголя и курение значимо влияют на прогноз больных ХСН [20]. В нашем исследовании употребление алкоголя выявлено у 46,7%, причем значимо чаще у мужчин, чем у женщин – на 45,3% ( $\chi^2=23,9$ ; p=0,0000). Большинство респондентов в настоящее время не курят – 82,5%, при этом из всех курящих данный ФР в основном имели мужчины – 85,7%, что в 6 раз (на 71,4%) больше ( $\chi^2=21,22$ ; p=0,0000), чем у женщин (14,3%).

Таблица 4

Факторы риска у госпитализированных пациентов

Показатель	Все пациенты (n=120)		Мужчины (n=49)		Женщины (n=71)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Семейный анамнез ранних ССЗ	82	68,3	39	79,6	43	60,6*
Употребление алкоголя	56	46,7	36	73,5	20	28,2**
Курение	21	17,5	18	85,7	3	14,3**
Недостаточная физическая активность	93	77,5	39	79,6	54	76,1
Норма ИМТ	12	10,0	9	18,4	3	4,2***
Избыточная масса тела	18	15,0	5	10,2	13	18,3
Ожирение по ИМТ	90	75,0	35	71,4	55	77,5
Абдоминальное ожирение	81	67,5	30	61,2	51	71,8
ГХС	76	63,3	30	61,2	46	64,8
ГТГ	51	42,5	20	40,8	31	43,7
Высокие ЛПНП	52	43,3	21	42,9	31	43,7
Низкие ЛПВП	44	36,7	18	36,7	26	36,6

Примечание: \*p=0,0276; \*\*p=0,0000; \*\*\*p=0,0111 – статистическая значимость различий у мужчин и женщин; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИМТ – индекс массы тела; ГХС – гиперхолестеринемия; ГТГ – гипертриглицеридемия; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

У пациентов с СН с сохраненной ФВ регулярное выполнение аэробных физических нагрузок умеренной интенсивности влияет на уменьшение симптоматики и улучшение функционального статуса. Доказано, что через 3–4 недели регулярные физические нагрузки в форме дыхательных упражнений с затрудненным выдохом приводят к системному влиянию на организм. Увеличивается толерантность к физическим нагрузкам, улучшается качество жизни, замедляется прогрессия кахексии, улучшается течение ХСН, достоверно замедляется прогрессирование заболевания [21, 22, 23]. По результатам нашего исследования, 22,5% пациентов уделяли время рекомендуемой ФА. Среди всех пациентов с недостаточной ФА (77,5%) с одинаковой

частотой встречались мужчины и женщины (соответственно 79,6% и 76,1%).

В ряде исследований установлена связь ожирения и ХСН [24], наличие ожирения или избыточного веса ухудшает прогноз больного ХСН, и во всех случаях ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> требует специальных мер и ограничения калорийности питания. Причем в России эта проблема приобретает особое значение, так как число больных с ожирением возрастает параллельно увеличению ФК ХСН [6]. Правильное питание является мощным фактором, снижающим риск развития СН у женщин примерно на 40% [25]. По результатам нашего исследования, среднее значение ИМТ у всех больных составило 34,9±7,9 кг/м<sup>2</sup>, у мужчин – 32,7±8,8 кг/м<sup>2</sup>, у женщин – 36,8±9,3 кг/м<sup>2</sup>. Всего нормальный ИМТ имели

10,0% больных, избыточную массу тела 15,0%, ожирение 75,0%. При распределении пациентов по гендерному признаку нормальные значения ИМТ у мужчин встречались чаще на 14,2% ( $\chi^2=6,44$ ;  $p=0,0111$ ), чем у женщин.

Средние показатели ОТ во всей группе составили 105,4±16,3 см, у мужчин – 102,2±14,8 см, у женщин – 103,8±15,1 см. АО выявлено у 67,5% больных ХСН, причем у женщин несколько больше (71,8%), чем у мужчин (61,2%), но без достоверной значимости.

Фрамингемское исследование доказало взаимосвязь дислипидемии и ХСН [26]. Средние значения ОХС у всех обследованных находились на уровне 6,7±1,5 ммоль/л, у мужчин – 6,1±1,2 ммоль/л, у женщин – 6,6±1,4 ммоль/л. В целом гиперхолестеринемия выявлена более чем у половины больных (63,3%) без гендерных различий. Показатели ТГ составили 2,3±0,5 ммоль/л, у мужчин – 2,1±0,4 ммоль/л, у женщин – 2,2±0,65 ммоль/л. Уровень ЛПНП установлен во всей группе 2,6±0,4 ммоль/л, у мужчин – 2,4±0,5 ммоль/л, у женщин – 2,3±0,45 ммоль/л. Высокие уровни ТГ имели 42,5%, превышение ЛПНП целевых показателей – 43,3%, низкие уровни ЛПВП – 36,7% обследованных, без различий у мужчин и женщин.

#### Выводы

1. Среди госпитализированных с декомпенсацией ХСН пациентов преобладали лица пожилого возраста, на 18,4% – женщины, они были старше мужчин на 6,4 года. Наиболее частой причиной ХСН является гипертоническая болезнь (91,7%), на втором месте (60,0%) – фибрилляция предсердий, на третьем (35,0%) – ПИКС. Сахарный диабет выявлен у 30,0%, ХБП – у 56,7%, индекс коморбидности 5 и выше имели 72,5%. Около половины госпитализированных (55,8%) имели 3 ФК ХСН и промежуточную ФВ ЛЖ (48,3%).

2. Выявлена высокая частота ФР: употребление алкоголя – 46,7%, недостаточная ФА – 77,5%, избыточная масса тела и ожирение – 90,0%, абдоминальное ожирение – 67,5%, ГХС – 63,3%, ГТГ – 42,5%, высокие ЛПНП – 43,3%. У мужчин по сравнению с женщинами чаще на 19,0% встречался семейный анамнез ранних ССЗ, на 46,7% употребление алкоголя, на 71,4% курение, нормальный ИМТ на 14,2%.

3. Выявленные особенности позволяют определить приоритетные направления и разработать стратегии лечения, профилактики и предупреждения декомпенсации ХСН.

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

#### Список литературы:

1. Ambrosy A.P., Fonarow G.C., Butler J. et al. The global health and economic burden of

hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(12):1123-1133.

2. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 8(136):7–13.

3. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. *Кардиология.* 2017;57(54):20–30.

4. Муртазалиева П.М., Карелкина Е.В., Шишкова А.А. и др. Пилотный проект “Совершенствование медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью”: результаты I этапа. *Российский кардиологический журнал.* 2018;23(12):44–50.

5. Арутюнов А. Г., Рылова А. К., Арутюнов Г. П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2014;15(2):67–75.

6. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(56):164.

7. Rahimi K., Bennett D., Conrad N. et al. Risk Prediction in Patients With Heart Failure. *JACC: Heart Failure.* 2014;2(5):440–446.

8. Фомин И.В., Бадин Ю.В., Поляков Д.С. и др. Предгипертония: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА-АГ, 2002–2007 гг.). *Современные технологии в медицине.* 2013;5(2):38–46.

9. Троицкая Е.А., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Прогностическое значение высокой межвизитной вариабельности систолического артериального давления у больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса. *Материалы IV всероссийской конференции «Противоречия современной кардиологии: спорные и нерешенные вопросы».* MICE Partner. 2015:138.

10. Капанадзе Л.Г., Герасимова В.В., Мареев Ю.В. и др. Факторы, влияющие на 5-летнюю выживаемость больных легкой и умеренной ХСН: роль уровня офисного АД и показателей суточного профиля АД в прогнозе заболевания. *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2013;14(6):353–361.

11. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клиниче-

ской практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66.

12. Бойцов С. А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7-122.

13. Sakata Y., Miyata S., Nochioka K. et al. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage C/D heart failure in Japan. Report from the SHART-2 study. *Circ J*. 2014;78 (2):428–35.

14. Мамедов М.Н., Марданов Б.У., Дудинская Е.Н. Сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом: диагностика, лечение, профилактика. Москва: Фонд «Кардиопрогресс»; 2015.

15. Марданов Б.У., Корнеева М.Н., Ахмедова Э.Б. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: отдельные вопросы этиопатогенеза, прогноза и лечения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(6):743-748.

16. Gigante A., Liberatori M., Gasperini M.L. et al. Prevalence and Clinical Features of Patients with the Cardiorenal Syndrome Admitted to an Internal Medicine Ward. *Cardiorenal Medicine*. 2014;4 (2):88–94.

17. Damman K., Valente M.A.E, Voors A.A. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014;35 (7):455–469.

18. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал сердечная недостаточность. 2011;12(2):63-68.

19. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Салтыкова Д.Ф., Терещенко С.Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55(5):22–28.

20. Whitman I.R., Agarwal V., Nah G. et al. Alcohol Abuse and Cardiac Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69 (1):13–24.

21. Pandey A., Parashar A., Kumbhani D.J. et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33–40.

22. Corra U., Agostoni P.G., Anker S.D. et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Cardiopulmonary exercise

testing and prognosis in HF. *European Journal of Heart Failure*. 2018;20(1):3–15.

23. Arutyunov G.P., Kolesnikova E.A., Begrambekova Y.L. et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18 (1):41–66.

24. Ebong I.A., Goff D.C., Rodrigues C.J. et al. Mechanisms of Heart Failure in Obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014; 8 (6): 540-548.

25. Rautiainen S., Levitan E.B., Mittleman M.A., Wolk A. Fruit and vegetable intake and rate of heart failure: a population-based prospective cohort of women: Fruit and vegetables and rate of heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2015;17 (1):20–26.

26. Kannel W.B. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991;121:951–957.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пырикова Наталья Викторовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. Тел.: +79133664676. E-mail: allinatali@mail.ru

#### Информация об авторах

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20. Тел.: (3852) 201279. E-mail: i.v.osipova@gmail.com

Орлова Яна Артуровна, д.м.н., заведующая отделом возраст-ассоциированных заболеваний Медицинского научно-образовательного центра Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва. 119991 (119192), г. Москва, Ломоносовский проспект, 27. Тел.: (495) 5312727. E-mail: info@mc.msu.ru

Мозгунов Никита Андреевич, заведующий приемным отделением КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11», г. Барнаул. 656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 51. Тел.: (3852) 400405. E-mail: kgbuz.gkb11bar@corp.zdravalt.ru

## ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЯ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА ПРИ ГЕМОФИЛИЧЕСКОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Федоров Д.В., Климова Е.Е., Вострикова Н.В., Бишевский К.М., Царигородцева Н.О.

*Цель исследования.* Оценить характер нарушения метаболизма костной ткани у больных гемофилией в зависимости от степени снижения ее минерализации.

*Материалы и методы.* Нами обследовано 52 больных с тяжелой формой гемофилии А и 5 больных гемофилией В в возрасте от 17 до 50 лет. Для оценки деструктивных процессов в костной ткани исследовали оксипролин в сыворотке крови и моче, активность костной фракции щелочной фосфатазы крови, а также содержание кальция и фосфора в крови и моче. Всем пациентам проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для определения МПКТ в задне-передней проекции поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости.

*Результаты.* По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, у 65% больных тяжелой формой гемофилии имеет место общее (системное) снижение МПКТ. На начальных этапах развития остеопении у больных тяжелой формой гемофилии определялось ускорение метаболизма органического матрикса костной ткани. При выраженной остеопении и остеопорозе присоединялись нарушения обмена минеральной части костной ткани (повышенное выделение кальция с мочой).

*Заключение.* Таким образом, изучение основных показателей метаболизма костной ткани в сочетании с современными лучевыми методами исследования позволяет более углубленно оценивать и контролировать динамику деструктивных процессов, протекающих в костях больных гемофилией.

**Ключевые слова:** гемофилия, артропатии, остеопороз, остеоденситометрия.

*Research objective.* To assess the nature of bone metabolism disorder in hemophilia patients depending on the degree of decrease of its mineralization.

*Materials and methods.* We examined 52 patients with severe hemophilia A and 5 patients with hemophilia B aged 17 to 50 years. Oxypoline in blood serum and urine, activity of bone alkaline blood phosphatase, and calcium and phosphorus content in blood and urine were investigated to evaluate destructive processes in bone tissue. All patients were given dual energy X-ray absorptiometry to determine BMD in the posterior-anterior projection of the lumbar spine and proximal sections of the femoral bone.

*Results.* According to dual energy X-ray absorptiometry, 65% of patients with severe hemophilia have an overall (systemic) reduction in BMD. During the initial stages of osteopenia development in patients with severe hemophilia, the acceleration of metabolism of organic bone matrix was found. In pronounced osteopenia and osteoporosis, metabolism disorders of the mineral part of bone tissue (increased release of calcium with urine) occurred.

*Conclusion.* Thus, the study of basic indicators of bone metabolism in combination with modern radiological research methods allows for more in-depth evaluation and control of the dynamics of destructive processes occurring in the bones of hemophilia patients.

**Key words:** hemophilia, arthropathies, osteoporosis, osteodensitometry.

Гемофилия – наиболее часто встречающийся наследственный (сцепленный с X-хромосомой) геморрагический диатез, обусловленный дефицитом и/или молекулярными аномалиями прокоагулянтной части фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В).

Основным клиническим проявлением заболевания являются рецидивирующие кровоизлияния в крупные суставы конечностей, глубокие подкожные, межмышечные и внутримышечные гематомы, а также обильные и длительные поздние кровотечения при травмах и операциях. Реже наблюдаются другие геморрагии, в том числе забрюшинные гематомы, кровоизлияния в органы брюшной полости, гематурия, желудочно-кишечные кровотечения, экстра- и интракраниальные геморрагии [7, 8].

Поражение опорно-двигательного аппарата занимает одно из ведущих мест в клинической картине гемофилии, прогрессирует с возрастом и является одной из причин инвалидизации больных [9, 12, 14]. Формирование гемофилических артропатий проходит ряд стадий от острых рецидивирующих гемартрозов и постгеморрагических синовитов до хронических деформирующих остеоартрозов с развитием анкилозов [12, 15].

Вместе с тем, частым поражением костей являются остеопороз и кистоз преимущественно эпифизов костей [1, 4]. Учитывая множественное поражение суставов у больных гемофилией, остеопороз приобретает распространенный характер. Возникает остеопороз на самых ранних этапах формирования гемофилической артропатии [5, 6, 13]. По мере прогрессирования

артропатии происходит усиление деминерализации костей с развитием их хронической атрофии и выраженного кистоза, что способствует возникновению внутри- и внесуставных переломов [3, 13, 14]. Параллельно с увеличением количества операций эндопротезирования суставов у больных гемофилией растет и количество осложнений. Доказано, что остеопороз является предиктором переломов перипротезной костной ткани при эндопротезировании суставов [2, 6, 10]. Поэтому изучение процессов деминерализации костей, кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани приобретает существенное значение.

Целью исследования являлась оценка характера нарушения метаболизма костной ткани у больных гемофилией в зависимости от степени снижения ее минерализации.

### Материалы и методы

Нами обследовано 52 больных с тяжелой формой гемофилии А (уровень VIII фактора 0–2%) и 5 больных гемофилией В (уровень IX фактора 0–2%) в возрасте от 17 до 50 лет. У всех больных имелись множественные хронические экссудативно-геморрагические и продуктивно-пролиферативные остеоартрозы преимущественно нижних конечностей. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц мужского пола в том же возрасте.

Для оценки деструктивных процессов в костной ткани исследовали оксипролин в сыворотке крови и моче, активность костной фракции щелочной фосфатазы крови, а также содержание кальция и фосфора в крови и моче [11]. Активность костной фракции щелочной фосфатазы определялась на геле агарозы (прибор-система электрофореза Beckman); определение кальция в сыворотке крови прямым методом с мурексидом; фосфора неорганического – по восстановлению молибденованадатофосфорной кислоты. Уровень оксипролина («Модифицированные методы исследования показателей обмена веществ соединительной ткани в биологических жидкостях», Ижевск, 1980) в моче пересчитывался на миллимоль креатинина, определяемого в порции мочи общепринятым методом. Исследования проводили на анализаторе VM/Hitachi 911E с помощью коммерческих тест-систем фирмы Boehringer Mannheim.

Исследование минеральной плотности костной ткани (МПКТ) осуществляли с помощью аппарата PRODIGY – цифрового остеоденситометра с использованием кадмиум-цинк-теллуридовой детекторной матрицы (фирма Lunar, США). Всем пациентам проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия для определения МПКТ в задне-передней проекции поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделах бедренной кости.

Степень снижения МПКТ оценивается согласно принятой классификации ВОЗ по T- и Z-критериям [11].

Риск переломов определяется по величине T-критерия. Отклонения выражаются в стандартных единицах (SD). Критерии оценки степени тяжести остеопороза:

– до -1,0 SD – норма;

– от -1,0 SD до -2,5 SD – остеопения (доклиническая стадия остеопороза);

– от -2,5 SD и ниже – остеопороз;

– от -2,5 SD и ниже + наличие переломов в анамнезе – тяжелый остеопороз.

Статистическая обработка данных включала в себя: проверку нормальности распределения, расчет среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки среднего значения. Достоверность различий в группах определялась по критерию Стьюдента (t), уровень значимости достоверности различий был принят 5%.

Для получения коэффициентов корреляции факторов, имеющих различные виды распределения, использовался непараметрический метод коэффициентов Спирмена.

### Результаты и обсуждение

При проведении остеоденситометрии в группе больных гемофилией нами было выявлено достоверное снижение минеральной плотности костной ткани в области поясничного отдела позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости, что является общепризнанным критерием системного остеопороза ( $T=1,44\pm 0,17$ ;  $T_k=+0,45\pm 0,31$ ;  $P<0,05$  и  $Z=-1,38\pm 0,14$ ;  $Z_k=+1,47\pm 0,33$ ;  $P<0,05$ ).

Учитывая разную степень снижения минеральной плотности костной ткани у исследуемых больных, последние были разделены на две группы. В первую группу (1) включены 12 больных без снижения МПКТ и с начальными проявлениями остеопении, во вторую группу (2) – 45 больных с выраженной остеопенией и остеопорозом (таблица 1).

У этих двух групп больных проведено исследование основных маркеров метаболизма костной ткани (таблица 2, 3).

У больных без снижения МПКТ и с начальными проявлениями остеопении (группа 1) определялось повышение активности костного изофермента щелочной фосфатазы, а также увеличение уровня оксипролина в сыворотке крови, что свидетельствует об ускоренном обмене костного коллагена на фоне умеренной активации остеолитических и остеобластических процессов при сохранении нормальных показателей Ca и P в крови и моче.

У больных с выраженной остеопенией и остеопорозом (группа 2) наблюдалось умеренное повышение концентрации Ca и P в сыворотке крови и значительное увеличение

экскреции кальция с мочой, а также высокая активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови, значительное увеличение концентрации оксипролина сыворотки крови и его повышенное выделение с мочой. Данные изменения свидетельствуют о выраженных остеолитических процессах, сопровождающихся резорбцией

минеральной части костной ткани. При этом, учитывая данные денситометрии и биохимических исследований, можно предположить преобладание остеолитического, несмотря на значительную активацию и остеопролиферативных процессов (высокая активность костной фракции щелочной фосфатазы).

Таблица 1

Показатели минеральной плотности костной ткани

Группы обследованных	Количество	T-критерий	Z-критерий
1	12	-0,83±0,09	-0,87±0,08
2	45	-2,31±0,17	-2,12±0,14
Контроль (к)	50	+0,45±0,04	+1,47±0,05
p		pT1-2<0,05 pT1-k<0,05 pT2-k<0,05	pZ1-2<0,05 pZ1-k<0,05 pZ2-k<0,05

Таблица 2

Основные показатели минерального обмена

Группы обследованных	N	Концентрация в сыворотке ммоль/л		Концентрация в моче ммоль/л	
		Ca	P	Ca	P
1	12	2,35±0,04	1,18±0,06	1,71±0,32	20,24±3,06
2	45	2,57±0,02	1,63±0,06	5,43±0,21	31,60±9,12
Контроль (к)	30	2,34±0,03	1,16±0,05	1,65±0,21	20,45±2,04
p		p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,01	p1-k>0,5 p2-k>0,5 p1-2>0,5

Таблица 3

Показатели метаболизма органического матрикса костной ткани у больных гемофилией

Группы обследованных	N	Сыворотка крови		Моча	
		ЩФ, U/л	Оксипролин, мкмоль/л	Оксипролин, мг/л	Оксипролин/креатинин
1	12	132,4±9,1	24,4±0,8	27,4±2,1	2,0±0,4
2	45	285,3±29,1	29,8±0,67	54,3±2,5	4,1±0,4
Контроль (к)	30	37,0±2,9	19,5±1,8	28,1±1,8	2,3±0,2
p		p1-k<0,001 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k<0,05 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,001	p1-k>0,5 p2-k<0,001 p1-2<0,001

Таким образом, изучение основных показателей метаболизма костной ткани в сочетании с современными лучевыми методами исследования позволяет более углубленно оценивать и контролировать динамику деструктивных процессов, протекающих в костях больных гемофилией.

**Заключение**

По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, у 65% больных тяжелой формой гемофилии имеет место общее (системное) снижение МПКТ.

На начальных этапах развития остеопении у больных тяжелой формой гемофилии определялось ускорение метаболизма органического матрикса костной ткани.

При выраженной остеопении и остеопорозе у больных тяжелой формой гемофилии присоединялись нарушения обмена минеральной части костной ткани (повышенное выделение кальция с мочой).

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

**Список литературы:**

1. Абдрахманова Ж.С. Лучевая диагностика остеопороза и оценка исходов операции эндопротезирования коленного сустава и качества жизни у пациентов с гемофилическими артрозами. *Успехи современной науки*. 2016; 6(10): 108-115.
2. Абдрахманова Ж.С. Лучевая диагностика остеопороза как фактора риска нестабильности при эндопротезировании суставов у пациентов с гемофилией. Автореферат дис. ... доктора медицинских наук / Том. нац. исслед. мед. центр РАН. Томск, 2017.
3. Абдрахманова Ж.С. Оценка тяжести суставного поражения у больных гемофилией до эндопротезирования коленных суставов методами лучевой диагностики. *Успехи современной науки*. 2016; 6(10): 71-82.
4. Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т. Лучевая диагностика остеопороза у больных с гемофилическими артрозами. *Успехи современной науки и образования*. 2016; 5(7): 11-15.
5. Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., Султангереев А.Б. Возможности лучевой диагностики при эндопротезировании коленных суставов у больных гемофилическими артропатиями. *Российский медицинский журнал*. 2015; 21(2): 23-27.
6. Абдрахманова Ж.С., Рахимжанова Р.И., Жунусов Е.Т., Пивоварова И.А., Султангереев А.Б., Загурская Е.А., Калдыбаев М.М., Жансагимова З.С. Лучевая диагностика и эндопротезирование коленных суставов при гемофилических артропатиях у жителей Казахстана. *Терапевтический архив*. 2014; 86(5): 83-87.
7. Баркаган З.С. *Геморрагические заболевания и синдромы*. Москва: Медицина, 1988: 528.
8. Баркаган З.С. Гемостаз. *Руководство по гематологии*. Под ред. А.И. Воробьева. Москва: Ньюдиамед, 2005: Т. 3: 9-147.
9. Воробьев А.И., Плющ О.П., Баркаган З.С., Андреев Ю.Н., Буевич Е.И., Кудрявцева Л.М., Копылов К.Г., Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Мамонтов В.Е., Селиванов Е.А., Шарыгин С.Л., Вдовин В.В., Свиринов П.В., Жулев Ю.А., Воробьев П.А., Лукьянцева Д.В. Протокол ведения больных «Гемофилия». *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2006; 3: 18-74.
10. Махмудова А.Д. Ортопедическое лечение гемофилической артропатии коленных суставов у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2008; 53(4): 10-11.
11. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии*. 2017; 63(6): 392-426.
12. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Карпов Е.Е. Современные представления о патогенезе

гемофилической артропатии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2015; 14(3): 5-12.

13. Рахимжанова Р.И., Абдрахманова Ж.С., Жунусов Е.Т., Сулейменов А.Б. Рентгенография и рентгеновская компьютерная томография в диагностике гемофилических артропатий. *Медицинская визуализация*. 2014; 6: 98-107.

14. Федоров В.В., Михальков Д.Ф., Брюханов А. В. и др. Комплексная лучевая диагностика гемофилических артропатий. *Гематология и трансфузиология*. 1995; 5: 26-27.

15. Чернов В.М., Румянцев А.Г. Актуальные проблемы гемофилии в исследованиях российских ученых. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008; 7(1): 5-16.

**Контактные данные**

Автор, ответственный за переписку: Федоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656050, г. Барнаул, ул. Малахова, 53а.

Тел.: +79627961006.

E-mail: dima.fedorovdv@yandex.ru

**Информация об авторах**

Климова Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: science@agmu.ru

Вострикова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: benzobak10@yandex.ru

Бишевский Константин Михайлович, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: science@agmu.ru

Царигородцева Наталья Олеговна, ассистент кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: (3852) 366128.

E-mail: science@agmu.ru

УДК 616-006.66:616.3

## ПАЛЛИАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГЕПАТОПАНКРЕАТОДУОДЕНОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ, ОСЛОЖНЕННЫХ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

<sup>2</sup>Городская больница № 5, г. Барнаул

<sup>3</sup>Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Барнаул

Цеймах А.Е.<sup>1</sup>, Лазарев А.Ф.<sup>1,3</sup>, Секержинская Е.Л.<sup>3</sup>, Куртуков В.А.<sup>2</sup>, Мищенко А.Н.<sup>2</sup>, Теплухин В.Н.<sup>2</sup>, Шойхет Я.Н.<sup>1</sup>

*Анализируется тактика ведения больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, осложненными механической желтухой, в двух нозологически сопоставимых группах больных. В основной группе, включившей 41 больного, было проведено паллиативное комплексное лечение с применением локальной и системной фотодинамической терапии новообразований гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, гнойным холангитом. В группе сравнения, состоявшей из 165 больных, было проведено паллиативное комплексное лечение осложнений без применения фотодинамической терапии. На фоне применения локальной и системной фотодинамической терапии в основной группе в течение недели после лечения установлено статистически значимое уменьшение размеров новообразования у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы по данным ультразвукового исследования брюшной полости, восстановление выведения желчи в кишечник у 100% больных злокачественными новообразованиями желчевыводящих протоков, головки поджелудочной железы, увеличение выживаемости пациентов.*

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны; механическая желтуха; фотодинамическая терапия.

*The technique of management of patients with malignant neoplasms of the hepatopancreatoduodenobiliary zone complicated by mechanical jaundice is analyzed in two nosologically comparable groups of patients. In the main group, which included 41 patients, palliative complex treatment was performed using local and systemic photodynamic therapy of neoplasms of the hepatopancreatoduodenobiliary zone complicated by mechanical jaundice, purulent cholangitis. In the comparison group of 165 patients, palliative complex treatment of complications was performed without photodynamic therapy. Against the background of local and systemic photodynamic therapy in the main group within a week after treatment, we found statistically significant reduction in the size of neoplasm in patients with malignant neoplasms of the pancreas gland according to ultrasound examination of the abdomen, as well as recovery of bile excretion in the intestine in 100% of patients with malignant neoplasms of the biliary tracts, the head of pancreas, increasing patient survival.*

**Key words:** malignant neoplasms of the hepatopancreatoduodenobiliary zone; mechanical jaundice; photodynamic therapy.

Злокачественные новообразования гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны остаются значимой причиной смертности в структуре онкологических заболеваний населения России [1]. Стандартизированный показатель распространенности злокачественных новообразований поджелудочной железы в 2018 году на 100000 населения составил 13,50 [1]. Стандартизированный показатель распространенности злокачественных новообразований желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков был в 2018 году на 100000 населения – 5,90 [1]. Прогностическая медиана выживаемости у нерезектабельных пациентов группы высокого риска лечения, согласно индексу со-

ответствия Харреля, составляет 3,7 месяца [2]. Летальность больных со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы в 2018 году составила 66,9%. Летальность больных со злокачественными новообразованиями желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков в 2018 году составила 65,9% [1, 3, 4, 5].

Современным методом лечения больных с патологией гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны является комбинированный метод, ведущую роль в котором играет хирургическое лечение. При этом важнейшее значение имеет ликвидация осложнений злокачественных новообразований гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, наиболее распространенными

из которых являются механическая желтуха, гнойный холангит [6, 7, 8, 9, 11, 12]. На момент выявления и постановки диагноза менее 20% пациентов были операбельными [6, 7, 8, 9, 11, 12]. У большинства больных лечение носит паллиативный характер [6, 7, 8, 9, 11, 12].

В последние годы в лечении больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны стала применяться фотодинамическая терапия [13]. Первое клиническое исследование эффективности фотодинамической терапии (ФДТ) при лечении местно локализованных опухолей поджелудочной железы было проведено в 2002 году [13]. Среди наиболее современных исследований одной из важнейших является работа Nuggett et al. [2014], выполненная у пациентов с локально прогрессирующим раком головки поджелудочной железы [14]. В исследовании Nuggett et al. [2014] использовали фотосенсибилизатор вертепорфина у 15 пациентов, со средним размером опухоли 4,0 см [14]. Через один месяц 11 пациентов и через три месяца 6 пациентов из 13 после фотодинамической терапии не имели признаков прогрессирования опухоли. Медиана выживаемости после ФДТ возросла с 3–6 месяцев до 8,8 месяца, а от момента постановки диагноза – до 15,5 месяца.

Более 80% пациентов с раком головки поджелудочной железы и злокачественными заболеваниями желчевыводящих протоков имеют местное или отдаленное метастатическое поражение [2, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. ФДТ имеет большой потенциал в сочетании с хирургическими методами в ликвидации осложнений, уменьшении размеров опухоли, повышении выживаемости [15].

Цель исследования состояла в оценке влияния фотодинамической терапии на эффективность комплексного паллиативного лечения больных злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, осложненными механической желтухой.

### Материалы и методы

В сравнительное проспективное исследование включено 206 больных с механической желтухой опухолевого генеза, разделенных на две группы. Основная группа включала 41 пациента со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, у которых в период с 2017 по 2019 гг. было проведено паллиативное комплексное лечение с применением фотодинамической терапии.

Среди этих пациентов у 24 (58,54%) была IV стадия заболевания, у 4 (9,76%) – III стадия, у 2 (4,88%) – IIb стадия, у 10 (24,39%) – IIa стадия, у 1 (2,44%) – Ib стадия. Среди 41 больного основной группы у 39 (95,12%) был выявлен неоперабельный процесс, у 2 (4,88%) пациентов было проведено условно радикальное оперативное лечение. У 1 больного (2,44%) были проведены 6 курсов ФДТ, у 5 (12,20%) – 2 курса, у 35 (85,36%) – 1 курс ФДТ.

Группа сравнения включала 165 пациентов со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, у которых в период с 2013 по 2016 гг. было проведено паллиативное комплексное лечение без применения фотодинамической терапии.

Среди этих пациентов у 42 (25,77%) была IV стадия заболевания, у 27 (16,56%) – III стадия, у 12 (7,36%) – IIb стадия, у 48 (29,45%) – IIa стадия, у 32 (19,63%) – Ib стадия, у 2 (1,23%) – Ia стадия.

Сравнительный анализ характера заболеваний у больных с новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны обеих групп не выявил статистически значимых различий (таблица 1). Согласно парному t-тесту, в сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности анамнеза заболевания, уровню билирубинемии и сопутствующей патологии. Среди сравниваемых групп выявлены статистически значимые различия по стадии основного заболевания (таблица 2), обуславливающие большую запущенность злокачественного процесса основной группы.

Таблица 1

Характер заболевания у больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны в двух группах

Злокачественное новообразование	Группа больных				p
	основная (n=41)		сравнения (n=165)		
	абс. число	%	абс. число	%	
Желчных протоков, в том числе:	9	21,95	60	36,81	>0,1
внутрипеченочных	4	9,76	18	11,04	>0,1
внепеченочных	2	4,88	21	12,88	>0,1
желчного пузыря	0	0,00	8	4,91	>0,1
ампулы Фатерова сосочка	3	7,32	13	7,98	>0,1
Поджелудочной железы, в том числе:	32	78,05	105	64,42	>0,1
головки	32	78,05	104	63,80	>0,1
тела и хвоста	0	0,00	1	0,61	>0,1

Стадия заболевания у больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны в двух группах

Стадия основного заболевания	Группа больных				P
	основная (n=41)		сравнения (n=165)		
	абс. число	%	абс. число	%	
0	0	0	0	0	>0,1
IA	0	0	2	1,23	0,865
IB	1	2,44	32	19,63	0,015
IIA	10	24,39	48	29,45	0,653
IIB	2	4,88	12	7,36	0,828
III	4	9,76	27	16,56	0,400
IV	24	58,54	42	25,77	<000,1

Среди пациентов основной группы у 14 (34,15%) больных наблюдался лейкоцитоз крови. У 8 (19,51%) пациентов был гнойный холангит. У 13 (31,71%) пациентов были выявлены клиничко-лабораторные признаки почечной дисфункции с подъемом креатинина выше 106 мкмоль/л у мужчин и 90 мкмоль/л у женщин, сопровождавшиеся у всех пациентов олигоурией.

Среди пациентов группы сравнения было 75 (46,01%) пациентов с гнойным холангитом. У 73 (44,79%) пациентов наблюдался лейкоци-

тоз крови, у 27 (16,56%) пациентов выявлены клиничко-лабораторные признаки почечной дисфункции с подъемом креатинина выше 106 мкмоль/л у мужчин и 90 мкмоль/л у женщин, сопровождавшиеся у 27 (16,57%) пациентов олигоурией.

Наибольший размер злокачественных новообразований поджелудочной железы в двух группах по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) до лечения статистически значимо не отличался (таблица 3).

Таблица 3

Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований поджелудочной железы в двух группах до лечения по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), в мм)

Метод исследования	Группа больных		P
	основная группа	группа сравнения	
	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	40,00 (32,75;49,75)	42,66 (39,36;45,95)	>0,1

Комплексное лечение в обеих группах включало в себя паллиативные хирургические вмешательства: чрескожную катетеризацию желчных протоков (правого и левого долевого, наружно-внутреннее дренирование, антеградное и ретроградное стентирование и т.д.) под ультразвуковым (УЗ-) и рентгеновским контролем (Rg-контролем) с целью купирования механической желтухи, наложения обходных билиодигестивных анастомозов; дезинтоксикационную, спазмолитическую, гепатопротекторную, инфузионную, антибактериальную терапию.

В основной группе из 41 больного у 30 (73,17%) пациентов проводилось однократное дренирование желчных протоков, у 21 (51,22%) пациента двукратное дренирование желчных

протоков. При первичном дренировании желчных протоков в основной группе у 30 (73,17%) больных было проведено наружное дренирование желчных протоков (29 – справа, 1 – справа и слева), у 2 (4,88%) – наружное дренирование желчного пузыря, у 1 (2,44%) – билобарное наружное дренирование желчных протоков. Вторично при повторном дренировании из 20 больных с наружным дренированием желчных протоков у 21 (51,22%) наружный дренаж переведен в наружно-внутренний, у 6 (14,63%) – наложение гепатикоеюноанастомоза, у 1 (2,44%) – условно радикальная гастропанкреатодуоденальная резекция, у 1 (2,44%) – условно радикальная гемигепатэктомия. В последующем у 19 (46,34%) больных выполнялось антеградное стентирование желчных протоков. В послеопе-

рациональном периоде на 7-е сутки в течение месяца всем больным выполнялась фотодинамическая терапия.

В группе сравнения первично у 39 (23,93%) больных было проведено наружное дренирование желчных протоков, у 24 (14,72%) – наружное дренирование желчного пузыря, у 2 (1,23%) – билобарное наружное дренирование желчных протоков, у 80 (49,08%) – наложение гепатико-еюноанастомоза, у 4 (2,45%) – наложение холедохоеюноанастомоза, у 32 (19,63%) – сквозное транспеченочное дренирование желчных протоков. Вторично при повторном дренировании у 4 (2,45%) больных наружный дренаж переведен в наружно-внутренний.

У всех пациентов основной группы проводилась паллиативная локальная и системная фотодинамическая терапия с использованием внутривенных фотосенсибилизаторов Фотодитазина (у 40 пациентов, включая двукратные курсы у пяти пациентов) и Радахлорина (у 1 пациента 6 курсов). Фотосенсибилизаторы вводились внутривенно капельно, растворенные в 0,9% физиологическом растворе, в процессе чего проводилась внутривенная системная фотодинамическая терапия через периферический доступ в кубитальную вену монохроматическим светом с длиной волны 662–665 нм аппаратом для внутривенного облучения крови. По истечении 5 часов с момента окончания инфузии осуществлялась локальная контактная фотодинамическая терапия путем облучения монохроматическим светом с длиной волны 660 нм через чрескожный чреспеченочный антеградный доступ либо эндоскопически через ретроградный доступ.

У всех больных основной группы со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы проводилась диагностика размеров новообразования до, в течение недели и одного месяца после фотодинамической терапии с помощью инструментальных методов обследования: УЗИ, мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием.

Для анализа характера распределения изучаемых показателей применялся критерий Шапиро-Уилка. Результаты тестирования показали ненормальное распределение всех изучаемых показателей. Статистическая оценка результатов проводилась с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для связанных выборок, критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок. Для анализа выживаемости изучаемых групп больных применялся метод Каплан-Мейер, для сравнения кривых выживаемости применялся логранговый критерий. Критический уровень значимости результатов исследования принимался  $p < 0,05$ . Стати-

стические данные получены с использованием статистической программы SigmaPlot 11.0.

### Результаты и обсуждение

У всех больных основной группы при оценке проходимости билиарного дерева после проведения фотодинамической терапии выведение желчи в кишечник было восстановлено. У всех кал был окрашен, моча стала светло-желтой, прошел кожный зуд и снизилась желтушность кожных покровов. Показатели общего билирубина через 24 часа после проведения фотодинамической терапии снизились у 2 больных до 137 ммоль/л, у 22 больных менее 90 ммоль/л, у 17 больных до нормальных значений.

Анализ наибольших размеров злокачественных новообразований головки поджелудочной железы основной группы по данным ультразвукового исследования и МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием брюшной полости в динамике показал статистически значимое уменьшение размеров злокачественного новообразования по результатам УЗИ ОБП с 40,00 мм до 31,00 мм через месяц после курса фотодинамической терапии (таблица 4). При наблюдении в течение недели во время госпитализации у больных не зафиксировано признаков осложнений после процедуры как клинически, так и по данным инструментальных методов исследования. Статистически значимого увеличения размеров новообразования, развития отека в период госпитализации не наблюдалось (таблица 4).

Для иллюстрации приводим следующее клиническое наблюдение.

Больной, 75 лет, поступил в клинику хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» с жалобами на потемнение мочи, обесцвеченный стул, желтушность кожных покровов, зуд, ноющие боли в правом подреберье.

Считает себя больным в течение 5 месяцев, когда заметил вышеописанные симптомы. Установлен механический характер желтухи опухолевого генеза. Больному произведено наружное дренирование желчных протоков под УЗ-контролем справа с холангиографией. По данным холангиографии выявлено расширение внутрипеченочных протоков, гепатикохоледох с обрывом на уровне средней трети гепатикохоледоха. Механическая желтуха купирована.

Через месяц в КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Барнаул» у больного проведена холецистэктомия в связи с острым деструктивным холециститом. Холедохолитоэкстракция. Биопсия опухоли в гепатикохоледохе. Патологоанатомическое заключение по интраоперационной биопсии: «Рак слизистой оболочки общего желчного протока (аденокарцинома)  $T_3N_1M_0$  (по интраоперационным данным)».

Сравнительная характеристика наибольших размеров злокачественных новообразований головки поджелудочной железы основной группы по данным ультразвукового исследования и МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием брюшной полости в динамике (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), в мм)

Метод исследования	Время исследования по отношению к ФДТ			P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
	до	в течение недели после	в течение месяца после		
	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		
УЗИ	40,00 (32,75; 49,75)	35,50 (30,00; 44,00)	31,00 (29,50; 35,00)	0,888	0,043
МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием	42,50 (38,00; 52,00)	38,00 (32,00; 46,00)	-	0,109	-

Примечания: Me – медиана, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> – нижний и верхний квартили; p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий размеров до и в течение недели после ФДТ, p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий размеров до и в течение месяца после ФДТ.

В последующем больной поступил в КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул» в состоянии средней степени тяжести. Кожные покровы желтушные. Пульс – 70 ударов/мин, АД – 110/60 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову – 9\*8\*6 см. Перитонеальные симптомы отрицательные. Кал ахолический. Моча темная.

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин – 154 г/л; гематокрит – 48,2%; лейкоциты – 4,8\*10<sup>9</sup>/л; СОЭ – 10 мм/ч. Биохимический анализ крови при поступлении: билирубин общий – 118 мкмоль/л; непрямого – 5 мкмоль/л; прямого – 113 мкмоль/л; АСТ – 67 Ед/л; АЛТ – 128 Ед/л; щелочная фосфатаза – 449 Ед/л; альфа-амилаза – 85 мг/л\*с; общий белок – 67 г/л; креатинин – 99 мкмоль/л; глюкоза натощак – 5,3 ммоль/л; натрий – 136 ммоль/л; калий – 4,9 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости установлено: печень – косой вертикальный размер – 170 мм; толщина правой доли – 136 мм; краниокаудальный размер – 116 мм; толщина левой доли – 80 мм; толщина хвостатой доли – 23 мм. Объемных образований в печени не выявлено. Диаметр воротной вены – 12 мм; нижней полой вены – 14 мм. Внутрипеченочные протоки расширены: сегментарные до 5 мм; долевые до 9 мм. Гепатикохоледох расширен до 15 мм; тупо обрывается на уровне головки поджелудочной железы, имеет нелинейный ход. Максимальный размер головки – 30 мм, тела – 20 мм, хвоста – 25 мм. Вирсунгов проток не расширен. Заключение: «Синдром билиарной гипертензии низкий уровень блока. Увеличение размеров печени».

При поступлении у больного выполнена антеградная холангиография. Затем проведена эндоскопическая папиллосфинктеротомия. Стентирование холедоха. Локальная и системная фотодинамическая терапия. У больного проведены антеградная и ретроградная хо-

лангиография до проведения комплексного лечения (рисунок 1) и ретроградная холангиография и холедохоскопия после проведения комплексной терапии с использованием фотодинамической терапии (рисунок 2, 3). Просвет холедоха восстановлен.

Общий анализ крови при выписке: гемоглобин – 140 г/л; гематокрит – 45,4%; лейкоциты – 5,48\*10<sup>9</sup>/л; СОЭ – 34 мм/ч. Биохимический анализ крови при выписке: билирубин общий – 11 мкмоль/л; непрямого – 6 мкмоль/л; прямого – 5 мкмоль/л; АСТ – 14 Ед/л; АЛТ – 19 Ед/л; щелочная фосфатаза – 158 Ед/л; альфа-амилаза – 98 мг/л\*с; общий белок – 67 г/л; мочевины – 5,2 ммоль/л; креатинин – 79 мкмоль/л; глюкоза натощак – 7,04 ммоль/л; натрий – 145 ммоль/л; калий – 4,5 ммоль/л.

Больной выписан на амбулаторное наблюдение и лечение в удовлетворительном состоянии.

В параллельно сравниваемых группах была проведена сравнительная оценка выживаемости двух групп по методу Каплан-Мейер у пациентов, наблюдавшихся год и более, в которой выявлена более высокая средняя общая отдаленная выживаемость у пациентов основной группы (таблица 5). Затем с помощью логрангового критерия было произведено сравнение кривых выживаемости изучаемых групп. Было выявлено, что средняя общая отдаленная выживаемость в основной группе больных выше, чем в группе сравнения (p<0,001) (рисунок 4).

#### Выводы

1. Паллиативное лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, осложненных механической желтухой, с применением фотодинамической терапии позволяет восстановить просвет желчевыводящих протоков.

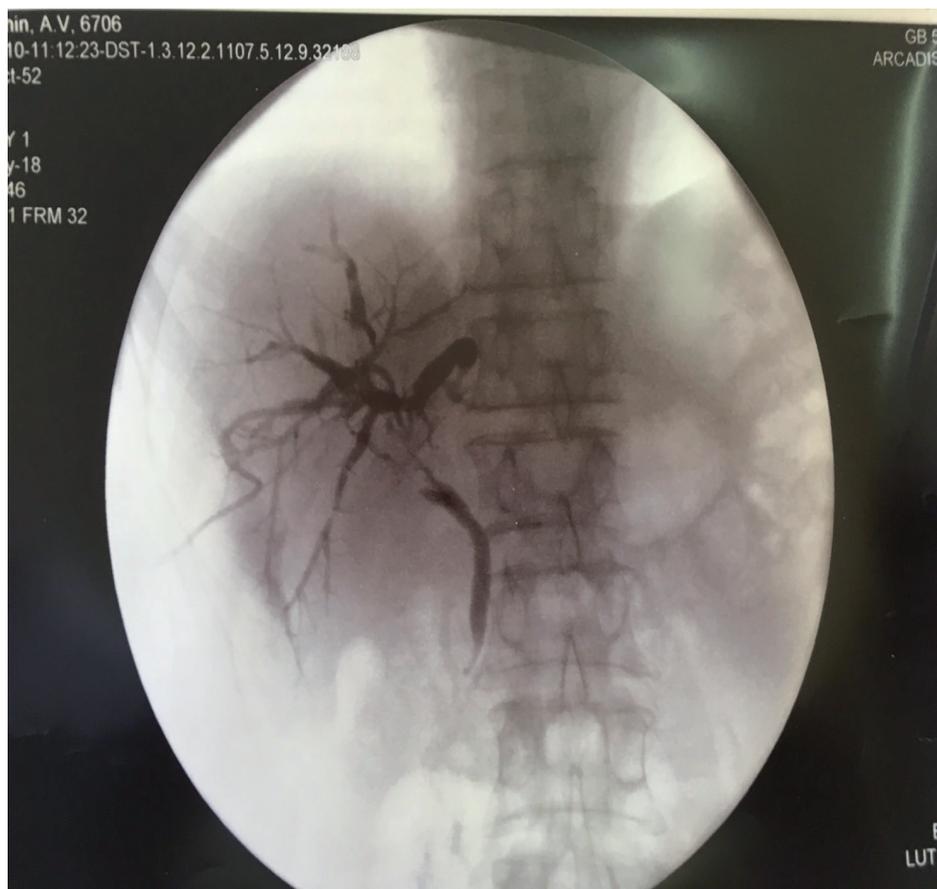


Рисунок 1 – Антеградная и ретроградная холангиография пациента 75 лет до проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии. Обрыв просвета холедоха.

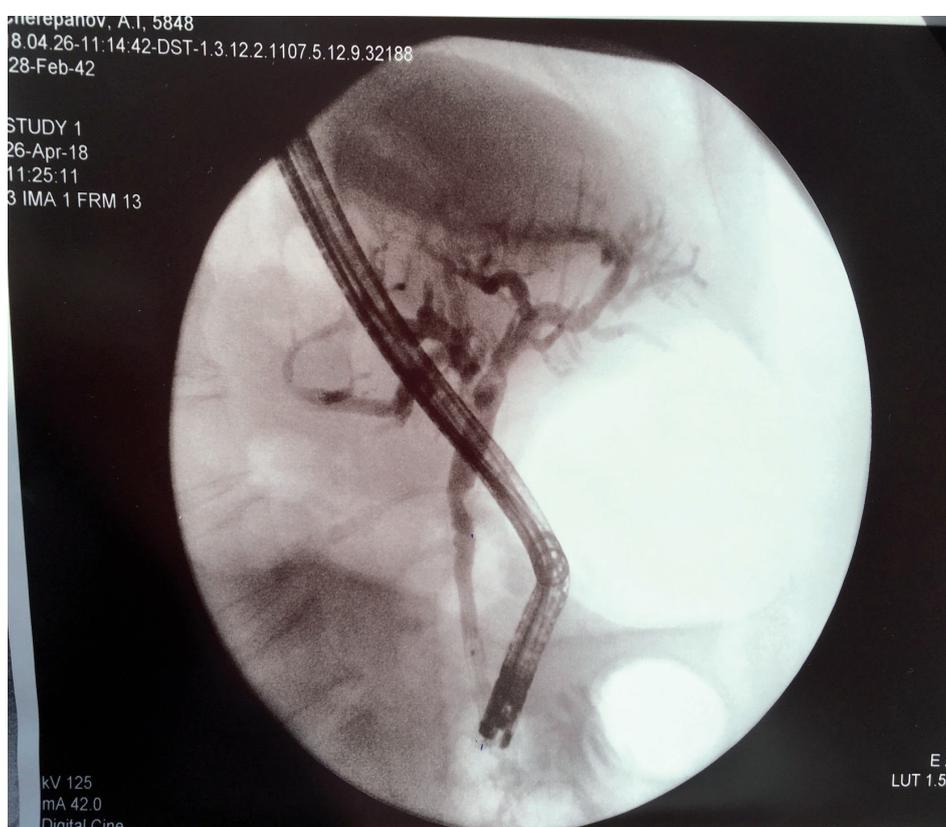


Рисунок 2 – Ретроградная холангиография пациента 75 лет после проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии. Восстановление просвета холедоха.

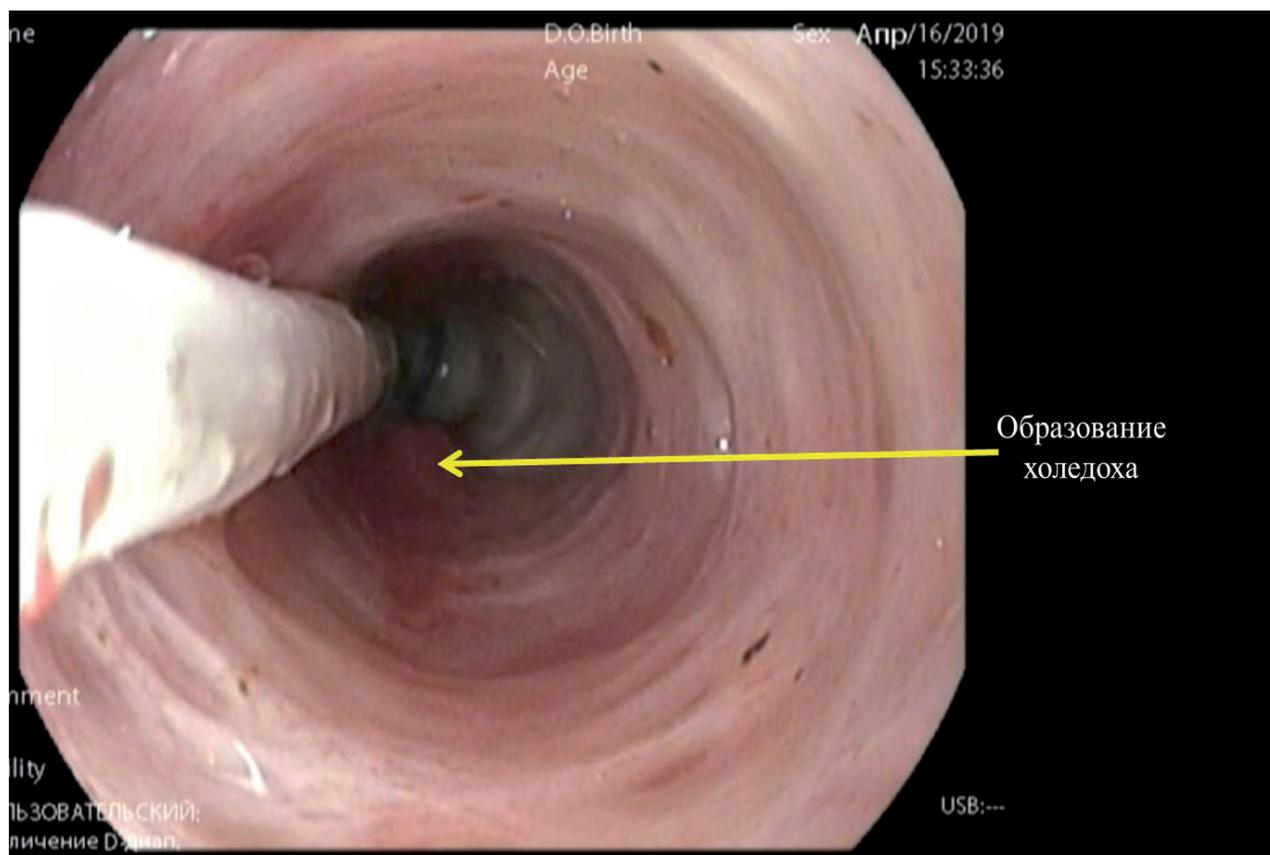


Рисунок 3 – Ретроградная холедохоскопия пациента после проведения комплексного лечения с применением фотодинамической терапии. Восстановление просвета холедоха.

Таблица 5

Сравнительная характеристика групп больных по показателям выживаемости (Me (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), в днях)

Группа	Медиана выживания, дни	Стандартная ошибка	95% доверительный интервал	p
	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )			
Основная	539 (-; 153)	77,04	387,65–689,65	<0,001
Сравнения	141 (287; 38)	29,87	82,45–199,55	

Примечание: Me – медиана, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub> – нижний и верхний квартили.

2. Паллиативное лечение злокачественных новообразований головки поджелудочной железы, осложненных механической желтухой, с применением фотодинамической терапии позволило уменьшить наибольший размер злокачественного новообразования в течение месяца.

3. Паллиативное лечение злокачественных новообразований гепатопанкреатодуодено-билиарной зоны, осложненных механической желтухой, с применением фотодинамической терапии позволяет увеличить выживаемость у той категории больных, которым не показано радикальное оперативное лечение, включая наиболее запущенную группу пациентов с IV стадией заболевания.

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

#### Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Москва: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2019: 236.
2. Hang J., Wu L., Zhu L., Sun Z., Wang G., Pan J. et al. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study. *Cancer Med.* 2018;7(7):2974–2984. doi: 10.1002/cam4.1573.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Москва: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017: 236.

**Сравнение кривых выживаемости больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, осложненными механической желтухой, после комплексного лечения, включавшего фотодинамическую терапию (основная группа) и без нее (группа сравнения)**

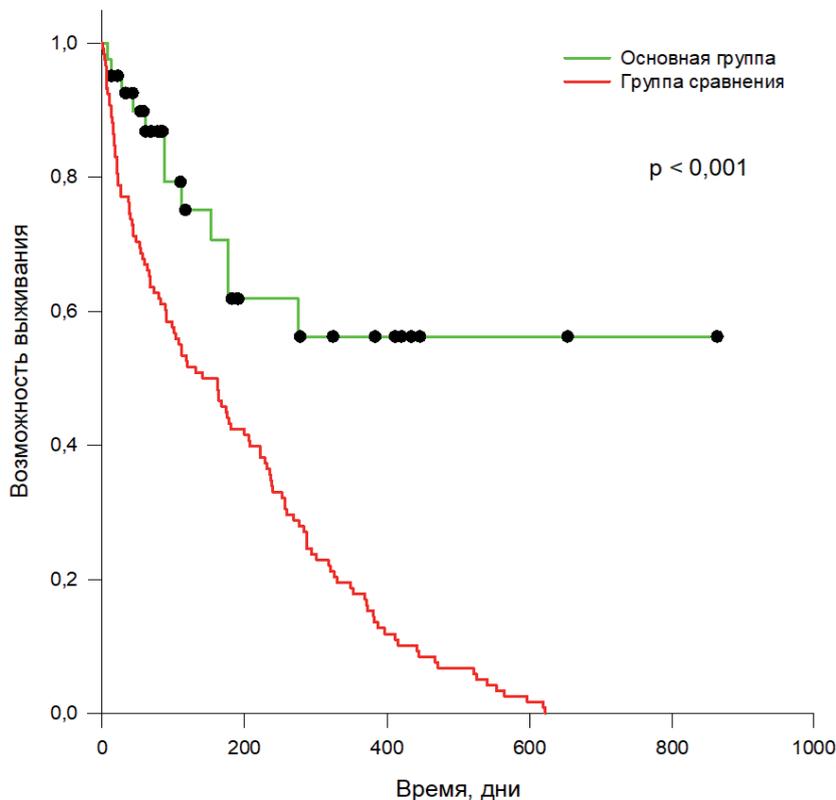


Рисунок 4 – Сравнение кривых выживаемости больных со злокачественными новообразованиями гепатопанкреатодуоденобилиарной зоны, осложненными механической желтухой, после комплексного лечения, включавшего фотодинамическую терапию (основная группа) и без нее (группа сравнения).

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. Москва: МНИ-ОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2018: 236.

5. Yeo T.P. Demographics, epidemiology, and inheritance of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Semin Oncol.* 2015; 42: 8–18.

6. Клинические рекомендации. Билиарный рак [Electronic resource]. Ассоциация онкологов России. 2012: 35. Access mode: [http://oncology-association.ru/docs/biliarniy\\_rak.pdf](http://oncology-association.ru/docs/biliarniy_rak.pdf).

7. Клинические рекомендации. Рак поджелудочной железы [Electronic resource]. Ассоциация онкологов России. 2012: 35. Access mode: [http://oncology-association.ru/docs/rak\\_podzheludochnoy\\_zhelezy.pdf](http://oncology-association.ru/docs/rak_podzheludochnoy_zhelezy.pdf).

8. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2015; 26: 56–68.

9. Valle J.W., Borbath I., Khan S.A. et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2016; 27: 28–37.

10. Синдром механической желтухи: оказание медицинской помощи больным в условиях Краснодарского края (региональные методические рекомендации) [Electronic resource]. Российское общество хирургов. 2016: 42. Access mode: <http://www.общество-хирургов.рф/upload/zheltuhi-krasnodar-2016.pdf>.

11. Delpero J.R., Bachellier P., Regenet N. et al. Pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma: a French multicentre prospective evaluation of resection margins in 150 evaluable specimens. *HPB (Oxford).* 2014; 16: 20–33.

12. Онкология для практикующих врачей. Ред. С.С. Чистяков. Москва: Авторская академия, 2009: 632.

13. Bown S.G., Rogowska A.Z., Whitelaw D.E. et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. *Gut.* 2002; 50(4): 549–557.

14. Huggett M.T., Jermyn M., Gillams A. et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer.* 2014; 110: 1698–1704.

15. Jerjes W., Upile T., Akram S., Hopper C. The surgical palliation of advanced head and neck cancer using photodynamic therapy. *Clinical Oncology.* 2010; 22(9): 785–791.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Цеймах Александр Евгеньевич, аспирант кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656043, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 110.  
Тел.: (3852) 507344.  
E-mail: alevtsei@rambler.ru

#### Информация об авторах

Лазарев Александр Федорович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, директор Алтайского филиала ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Барнаул.  
656043, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 110.  
Тел.: (3852) 507344.  
E-mail: science@agmu.ru

Секержинская Елена Львовна, врач-онколог ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Барнаул.  
656043, г. Барнаул, ул. Никитина, 77.  
Тел.: (3852) 632255.  
E-mail: science@agmu.ru

Куртуков Виталий Анатольевич, заведующий отделением эндоскопии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул», г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.  
Тел.: (3852) 268417.  
E-mail: gb5\_barnaul@mail.ru

Мищенко Александр Николаевич, врач-рентгенохирург КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул», г. Барнаул.  
656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.  
Тел.: (3852) 268417.  
E-mail: gb5\_barnaul@mail.ru

Теплухин Валерий Николаевич, заведующий отделением хирургии КГБУЗ «Городская больница № 5, г. Барнаул», г. Барнаул.  
656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.  
Тел.: (3852) 268417.  
E-mail: gb5\_barnaul@mail.ru

Шойхет Яков Нахманович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка, госпитальной хирургии с курсом хирургии ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.  
656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75.  
Тел.: (3852) 268233.  
E-mail: science@agmu.ru

УДК 617-089.844

## ПРИМЕНЕНИЕ МАЛОИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА «МИРТ», Г. КОСТРОМА

<sup>1</sup>Медицинский центр «МИРТ», г. Кострома<sup>2</sup>Приволжский окружной медицинский центр, г. Нижний Новгород<sup>3</sup>Городская клиническая больница № 39, г. Нижний НовгородПавлинов С.Е.<sup>1</sup>, Яриков А.В.<sup>2,3</sup>, Перльмуттер О.А.<sup>3</sup>, Бояршинов А.А.<sup>3</sup>, Чертков А.К.<sup>1</sup>, Кибирев А.Б.<sup>1</sup>, Фраерман А.П.<sup>3</sup>

*Распространенность дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника по-прежнему остается на высоком уровне и составляет 40% среди всех ортопедических заболеваний взрослых. Это ведет к большим экономическим потерям для государства, поскольку сопровождается выраженным болевым синдромом, что приводит к утрате трудоспособности пациента. В работе проанализированы результаты лечения 120 пациентов с подтвержденным дискорадикалярным конфликтом со сроком наблюдения до 1 года. Пациенты разделены на три группы в зависимости от способа выполнения операции: холодноплазменная нуклеопластика, трансфораминальное эндоскопическое (TESSYS) и микрохирургическое удаление грыжи диска. Оценка производилась по шкале MacNab и срокам возвращения к труду. Все применяемые методики должны рассматриваться как взаимодополняющие и альтернативные друг другу, а не конкурирующие, и должны применяться только после тщательного обследования пациента.*

**Ключевые слова:** спинальная эндоскопия, грыжа диска, эндоскопическая дискэктомия, микродискэктомия, чрескожная эндоскопическая дискэктомия, перкутанная дискэктомия.

*The prevalence of degenerative-dystrophic spine disorders remains high and constitutes 40% among all adult orthopedic diseases. This leads to a great economic loss for the state, as it is accompanied by a pronounced pain syndrome, leading to the incapacity of the patient. The paper analyzes the results of treatment of 120 patients with confirmed discoradicular conflict with a follow-up period of up to 1 year. Patients were divided into three groups depending on the way the surgery had been performed: cold plasma nucleoplasty, transforaminal endoscopic (TESSYS), and microsurgical removal of disc hernia. The score was based on the MacNab scale and the timing of the return to work. All techniques employed should be seen as complementary and alternative to each other rather than competing, and should only be applied after a thorough examination of the patient.*

**Key words:** spinal endoscopy, disc herniation, endoscopic discectomy, microdiscectomy, endermic endoscopic discectomy, percutaneous discectomy.

Распространенность дегенеративных заболеваний позвоночника занимает 1-2 места среди всех ортопедических заболеваний взрослых, составляя среди них свыше 40% [1, 2]. Число дней нетрудоспособности из-за вертеброгенных болей колеблется от 24 до 31 на 100 работающих. Поскольку цель лечения заключается в скорейшем возвращении пациента к труду, актуальность вопроса выбора метода лечения заболевания все еще сохраняется [3]. Перед нейрохирургом после верификации дискорадикалярного конфликта и резистентности его к консервативному лечению возникает вопрос о методе оперативного лечения [4].

Американская медицинская организация (American Medical Organization) разделила все существующие доступы на 4 принципиально различные техники [5, 6]:

1) перкутанная – выполняется инструментами, непосредственно проходящими через кожу под рентгеновским контролем или любым другим видом не прямой 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. 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 зрительным контролем с применением скелетирования мышц. Доступ включает удаление костного и связочного аппарата в области хирургического интереса.

На сегодняшний день предпочтение отдается минимально инвазивным, перкутаным или эндоскопическим методам лечения [7, 8].

Задачами нейрохирурга при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника представляются [9, 10]:

1. Устранение компрессионного воздействия на невральные структуры;

2. Снижение интенсивности болевого синдрома

3. Воздействие на весь комплекс дегенеративных процессов;

4. Минимизирование травматичности оперативного вмешательства.

Холодноплазменная нуклеопластика – это перкутанный метод хирургического лечения. Выполняется электродом, непосредственно проходящим через иглу под рентген-навигацией [11]. Показанием для нуклеопластики является дискогенный болевой синдром при размерах грыжи межпозвонкового диска (МПД) не более 5-6 мм, без тенденции к секвестрации [12, 13].

Дискэктомия является одной из самых эффективных операций при разрешении диско-радикалярного конфликта [14]. В последние десятилетия она стала самой частой нейрохирургической процедурой [15]. В США ежегодно выполняется около 200000–300000 таких операций [15, 16].

Микрохирургическое удаление грыжи МПД. Операция производится через разрез кожи около 3–3,5 см под контролем зрения через микроскоп, доступ осуществляется со скелетированием мышц, резекцией связочных и костных структур в зоне хирургического интереса [17, 18].

Эффективным методом удаления грыж является трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи 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, субартикулярные, парамедианные грыжи МПД, фораминальный стеноз с гипертрофией желтой связки и дугоотростчатых суставов [1, 22].

В зависимости от локализации грыжи МПД, степени дегенерации МПД, выраженности дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника, возраста пациента, неврологической симптоматики, сопутствующей патологии и характера труда производится выбор того или иного метода нейрохирургического вмешательства [3, 4].

Цель исследования – сравнить результаты различных методов лечения диско-радикалярного конфликта.

Материалы и методы

Медицинский центр «МИРТ» г. Костромы был основан в 2005 г. Данный центр работает в системе ОМС, ДМС и оказывает высокотехнологичную медицинскую помощь. В медицинском центре «МИРТ» г. Костромы применяются следующие методы лечения вертеброгенного болевого синдрома: холодноплазменная нуклеопластика, трансфораминальное эндоскопическое (TESSYS) и микрохирургическое удаление грыжи МПД. В исследование были включены 120 пациентов с диско-радикалярным конфликтом, со сроком наблюдения до 1 года. 36 из них

выполнено трансфораминальное эндоскопическое удаление грыжи МПД (TESSYS), 44 холодноплазменная нуклеопластика, 40 микрохирургическое удаление грыжи МПД. Все пациенты были людьми трудоспособного возраста от 28 до 60 лет, самых различных профессий (включая работников тяжелого физического труда). Критерии исключения из исследования – наличие деформации и аномалий развития позвоночника, присутствие нейрогенной перемежающейся хромоты, нестабильности 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-радикалярный конфликт установлен на основании жалоб, неврологической симптоматики и инструментальных методов обследования (компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии, функциональной спондилографии, тепловизионного исследования, электронейромиографии).

Нуклеопластика выполнялась под рентген-контролем. Проецирование иглы в сагиттальной и фронтальной проекциях (рисунок 1).

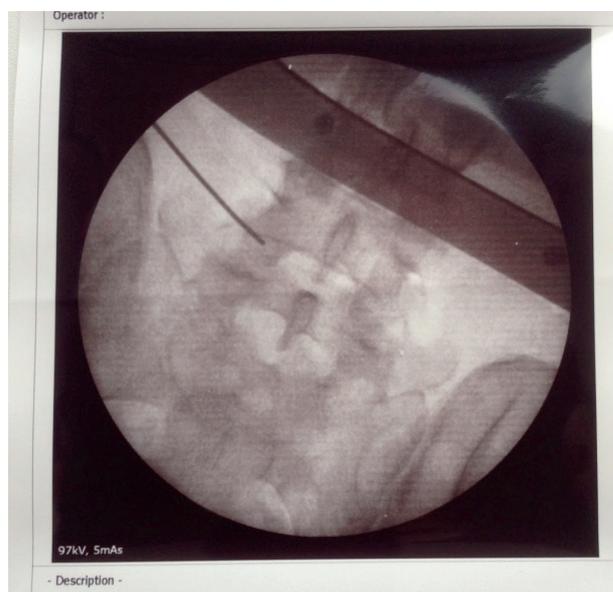


Рисунок 1 – Введение иглы для нуклеопластики.

Затем дискография с целью контроля положения иглы и контроля внутридисковых изменений (рисунок 2).

Контроль положения электрода в полости МПД (рисунок 3).

Удаление грыж МПД производили трансфораминально с применением системы TESSYS. Под рентген-контролем во фронтальной (рисунок 4) и сагиттальной (рисунок 5) проекциях контролируют установку рабочего канала эндоскопа.

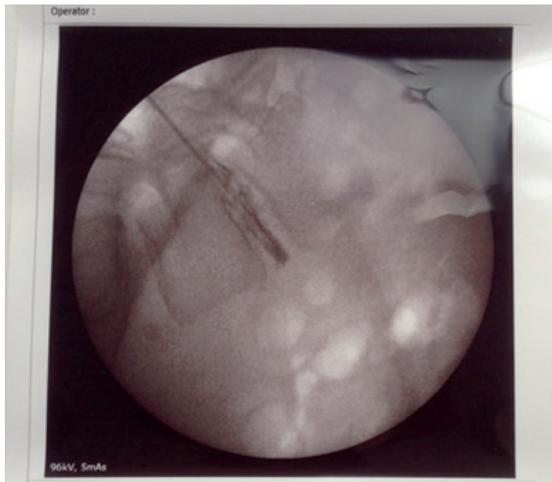


Рисунок 2 – Дискография.



Рисунок 3 – Контроль положения электрода в МПД.

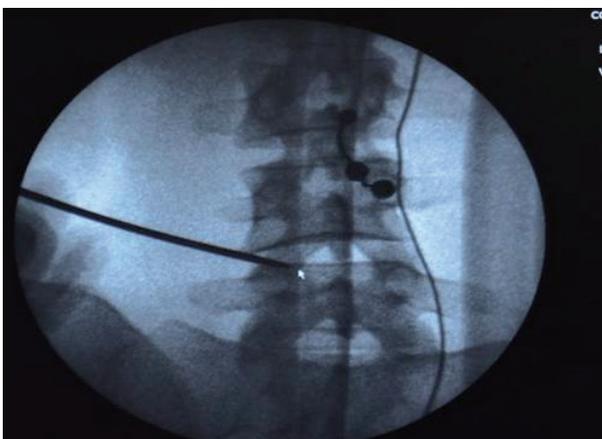


Рисунок 4 – Интраоперационная спондилограмма. Контроль установки рабочего канала эндоскопа во фронтальной проекции.

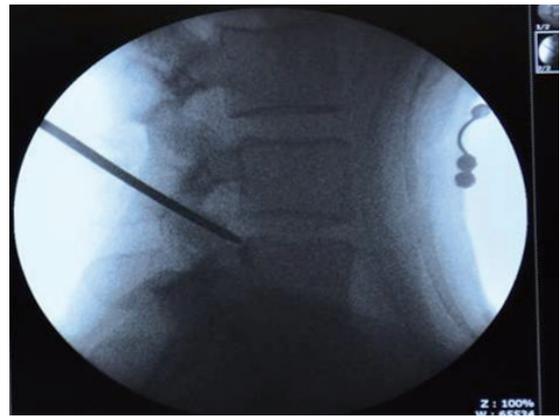


Рисунок 5 – Интраоперационная спондилограмма. Контроль установки рабочего канала эндоскопа в сагиттальной проекции.

Через последний устанавливается эндоскоп, и под контролем оптики происходит удаление грыжи МПД (рисунок 6 и 7).



Рисунок 6 – Начало эндоскопического удаления грыжи МПД.

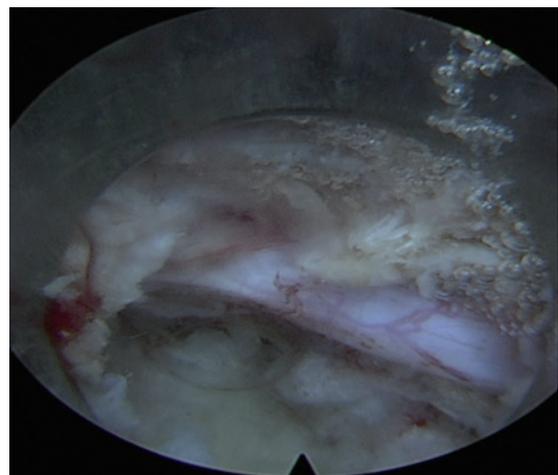


Рисунок 7 – Грыжа МПД удалена эндоскопически, визуализирован декомпримированный нервный корешок.

МРТ поясничного отдела позвоночника до и после эндоскопического удаления грыжи МПД представлены на рисунках 8 и 9.



Рисунок 8 – МРТ перед операцией. Парамедианно-субартикулярная грыжа МПД L4-5.

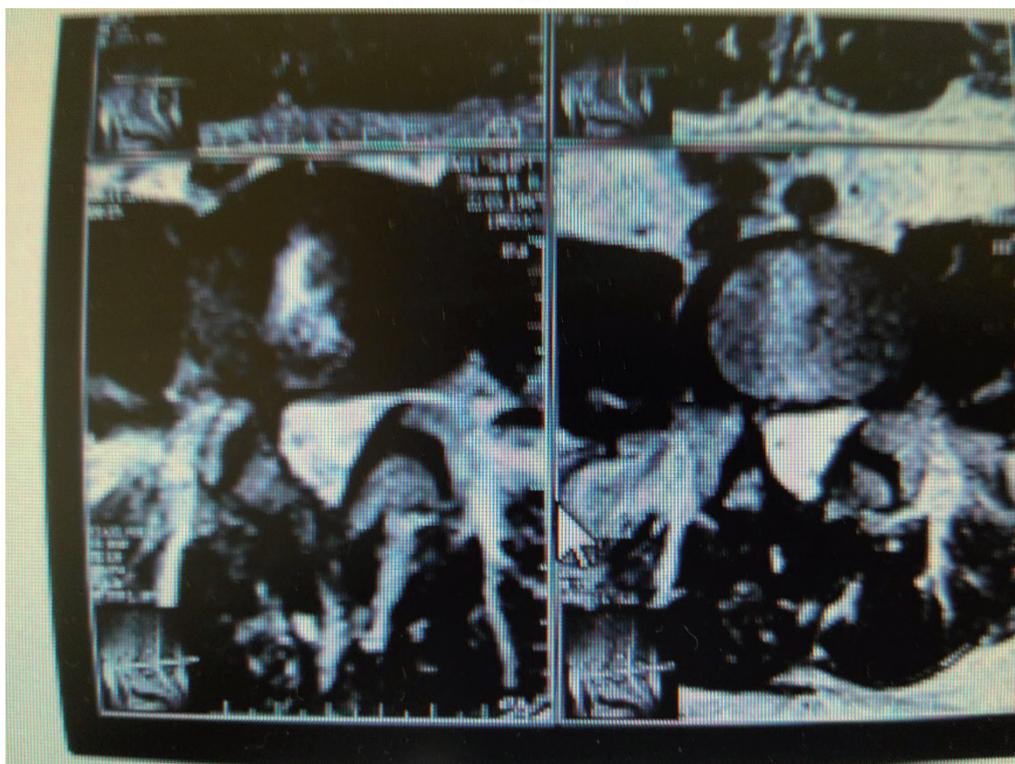


Рисунок 9 – МРТ после операции. Грыжа МПД L4-5 удалена эндоскопически.

Нами проанализирован опыт активного применения эндоскопического трансфораминального перкутанного и микрохирургического методов удаления грыжи МПД за 2-летний период. Эффективность проведенного оперативного лечения оценивалась по шкале MacNab и срокам возвращения к труду:

1. отлично – это полный регресс симптоматики;
2. хорошо – умеренные боли полностью регрессировали к выписке из стационара;
3. удовлетворительно – умеренные боли тянущего характера, исчезнувшие через 2 недели после выписки из стационара;

4. неудовлетворительно – рецидив грыжи межпозвонкового диска, потребовавший повторной операции.

**Результаты и обсуждение**

Сразу после операции у большинства (88%) пациентов наблюдался полный регресс болевого корешкового синдрома. В группе оперированных трансфораминальным эндоскопическим методом (TESSYS) у 5 (13,8%) отмечались боли в течение 2 недель (MacNab – удовлетвори-

тельно), у остальных отмечался полный регресс болевого синдрома с незначительными явлениями остаточной радикулопатии. У 2 (4,4%) пациентов после холодноплазменной нуклеопластики отсутствовал клинический эффект от выполненной операции в раннем послеоперационном периоде, однако через две недели наблюдался почти полный регресс болевого корешкового синдрома. Полные результаты лечения представлены в таблице 1.

Таблица 1

*Результаты нейрохирургических вмешательств в группах*

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

Значительная удовлетворенность хирургическим лечением при холодноплазменной нуклеопластике с нашей точки зрения определяется именно малотравматичностью метода и максимально быстрым восстановлением к труду. Холодноплазменная 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].

Ранее проводилось множество исследований, которые сравнивали результаты эндоскопического трансфораминального удаления грыж МПД и микрохирургического метода [7, 23]. Эти исследования показывали отсутствие разницы в клиническом результате операции, но скорейшее восстановление пациентов, снижение приема анальгетиков, лучший косметический эффект операции и уровень болевого синдрома имели место после эндоскопических дискэктомий [14, 21, 22, 24, 25]. Однако количество рецидивов грыж МПД и доза лучевой нагрузки на медицинский персонал и пациента были выше в группе эндоскопической микродискэктомии [7, 19, 16, 26]. Наши результаты сопоставимы с результатами других исследователей, пользующихся подобной техникой операции [5, 6, 15, 22].

**Заключение**

Все вышеперечисленные методы лечения должны расцениваться как взаимодополняющие и альтернативные друг друга, а не конкурирующие. Трансфораминальная перкутанная эндоскопия (TESSYS) является альтернативой интраламинарному микрохирурги-

ческому доступу при фораминальных, субартикулярных и парамедианных расположенных грыжах МПД. Малотравматичность данного вмешательства способствует быстрому восстановлению пациента и возвращению к труду.

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.

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

**Финансирование.** Работа выполнена без привлечения спонсорских средств.

**Список литературы:**

1. Коновалов Н.А., Прошутинский 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; 80(4): 102-108.
3. Булыщенко Г.Г., Гайворонский А.И., Орлов В.П., Кравцов М.Н., Свистов Д.В., Гайдар Б.В. Основные параметры чрескожного эндо-

скопического трансфораминального доступа с применением TESSYS. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017; 9(1): 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. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017; 9: 36.

5. Росторгуев Э.Е., Кузнецова Н.С., Черкиев И.У., Пандова О.В., Поркшеян Д.Х., Кавицкий С.Э., Ядрышникова Г.Н. Опыт применения перкутанной эндоскопической дискэктомии с использованием интраоперационной навигации. Главный врач Юга России. 2018; 4 (63): 27-29.

6. Волков И.В., Карабаев И.Ш., Пташников Д.А., Коновалов Н.А., Поярков К.А. Результаты трансфораминальной эндоскопической дискэктомии при грыжах межпозвонковых дисков пояснично-крестцового отдела позвоночника. Травматология и ортопедия России. 2017; 23(3): 32-42.

7. Мерзоев А.М., Гуляев Д.А., Сингаевский С.Б., Пришвин А.П. Перкутанное эндоскопическое трансфораминальное удаление грыж верхних поясничных межпозвонковых дисков. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2017; 9(4): 22-29.

8. Гуца А.О., Герасимова Е.В., Полторако Е.Н. Болевой синдром при дегенеративно-дистрофических изменениях позвоночника. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2018; 12(4): 67-75.

9. Волков И.В., Пташников Д.А., Хлебов В.В. Сравнительный анализ результатов открытого и минимальноинвазивного трансфораминального поясничного межтелового спондилодеза. Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2018; 20(8): 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: 17-21.

11. Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Малаховский В.Н., Гайдар Б.В., Свистов Д.В. Сравнительная оценка результатов чрескожной эндоскопической и микрохирургической поясничной дискэктомии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018; 4 (64): 32-37.

12. Ломтатидзе 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; 8(1): 142-149.

13. Худяев А.Т., Люлин С.В., Щурова Е.Н. Метод чрескожной эндоскопической дискэктомии при лечении больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями поясничного отдела позвоночника. Хирургия позвоночника. 2006; 2: 16-21.

14. Коновалов Н.А., Асютин Д.С., Королишин В.А., Черкиев И.У., Закиров Б.А. Опыт применения перкутанной эндоскопической дискэктомии в лечении пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2017; 81(5): 56-62.

15. Борщенок И.А., Мигачев С.Л., Древаль О.Н., Басков А.В. Опыт чрескожной эндоскопической поясничной дискэктомии. Результаты и перспективы. Нейрохирургия. 2009; 4: 25-34.

16. Кравец Л.Я., Боков А.Е. Минимально инвазивные технологии в лечении хронического дискогенного болевого синдрома. Нейрохирургия. 2007; 4: 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; 11(3): 60-66.

18. Арестов С.О., Вершинин А.В., Гуца 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; 78(6): 9-14.

19. Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Завьялов Д.М., Орлов В.П., Гайдар Б.В., Свистов Д.В. Рецидивы грыж межпозвонковых дисков после поясничной микродискэктомии: общие сведения, анализ факторов риска. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. 2018; 10(1): 34-41.

20. Вершинин А.В., Гуца А.О., Арестов С.О. Пункционный эндоскопический метод лечения острого компрессионного корешкового болевого синдрома. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9(2): 16-19.

21. Холодов С.А. Алгоритмы хирургической техники декомпрессии невралгических образований при дегенеративных заболеваниях поясничного отдела позвоночника. Нейрохирургия. 2015; 1: 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 дискэктомии в лечении пациентов с грыжами поясничных межпозвонковых дисков. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2010; 4: 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; 110(3): 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; 3(3): 17-20.

25. Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Егоров А.В., Белых Е.Г., Панасенков С.Ю., Калинин А.А. Различные методики дискэктомии 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): 44-47.

26. Кравцов М.Н., Мирзаметов С.Д., Малаховский В.Н., Алексеева Н.П., Гайдар Б.В., Свиатов Д.В. Ближайшие и отдаленные результаты чрескожной видеоэндоскопической и микрохирургической поясничной дискэктомии: когортное проспективное исследование. Хирургия позвоночника. 2019; 16(2): 27-34.

#### Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Яриков Антон Викторович, к.м.н., нейрохирург/травматолог-ортопед ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России и ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», г. Нижний Новгород. 603001, г. Нижний Новгород, Нижневолжская набережная, 2.  
Тел.: +79506181354.  
E-mail: anton-yarikov@mail.ru

#### Информация об авторах

Павлинов Сергей Евгеньевич, нейрохирург/травматолог-ортопед МЦ «МИРТ», г. Кострома.

156001, г. Кострома, пер. Инженерный, 18.  
Тел.: +79101929512.  
E-mail: Yariw@yandex.ru

Перльмуттер Ольга Александровна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», г. Нижний Новгород. 603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.  
Тел.: (831) 2792011.  
E-mail: gkb39@mail.ru

Бояршинов Алексей Андреевич, нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», г. Нижний Новгород. 603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.  
Тел.: (831) 2792011.  
E-mail: boyarshinov-9696@mail.ru

Чертков Александр Кузьмич, д.м.н., профессор, нейрохирург/травматолог-ортопед МЦ «МИРТ», г. Кострома. 156001, г. Кострома, пер. Инженерный, 18.  
Тел.: (4942) 334911.  
E-mail: info@mirt-med.ru

Кибирев Андрей Борисович, к.м.н., нейрохирург МЦ «МИРТ», г. Кострома. 156001, г. Кострома, пер. Инженерный, 18.  
Тел.: (4942) 334911.  
E-mail: info@mirt-med.ru

Фраерман Александр Петрович, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», г. Нижний Новгород. 603028, г. Нижний Новгород, Московское шоссе, 144.  
Тел.: (831) 2792011.  
E-mail: gkb39@mail.ru

## ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

### ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах,

необходимо последние перевести в систему СИ с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желателен готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подписанные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних вели-

чин. Обязательно указывается принцип разбиения на группы пациентов, а также дизайн исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде  $M \pm a$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $a$  – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение  $p$  ( $p=...$ , а не  $p<...$ ). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением  $p$ , например ( $r=0,435$ ;  $p=0,006$ ).

12. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье. Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном спи-

ске данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе Word (текст набирается без абзацных отступов, без переносов) присылать на CD-диске и (или) E-mail редакции с отметкой «Для «Медицинского обозрения». Каждый рисунок / фото формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате Excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата Word.

14. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Рецензии на статьи будут отправлены авторам при наличии письменного запроса.

15. За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи обратно не возвращаются.

**Контактные данные редакции:**

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул,  
пр. Ленина, 40, кабинет 220.

Телефон: +7(3852) 566869.

E-mail: [bmn@agmu.ru](mailto:bmn@agmu.ru) [www.bmn.asmu.ru](http://www.bmn.asmu.ru)