



Медицинский вестник Юга России  
Medical Herald of the South of Russia

ROSTOV STATE MEDICAL UNIVERSITY | РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



Ростов-на-Дону

ISSN 2219-8075



Том 8 № 4 /2017  
Vol. 8 № 4 /2017

**Научно-практический медицинский журнал**  
**Медицинский вестник Юга России**

**Учредитель – ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России**  
**Издание выходит ежеквартально**

**Т. 8 № 4 2017**  
**(октябрь–декабрь)**

**Scientific and practical medical journal**  
**Medical Herald of the South of Russia**

**Founder – Rostov State Medical University**  
**Publication Frequency: Quarterly**

**Vol. 8 № 4 2017**  
**(october–december)**

Адрес редакции и издателя:  
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29  
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Postal address:  
29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022 Russia  
E-mail: rostgmu-journal@rambler.ru

Цена свободная.  
Подписной индекс 43783 в каталоге «Пресса  
России».

Дизайн, верстка, печать – типография  
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017 г.  
344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

Дата выхода в свет 26.12.2017 г. Зак. 441.  
Тираж 1000.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС77-44694 от 21 апреля 2011 года

©ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 2017

*Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.*

***Журнал рекомендован ВАК Министерства образования и науки РФ для опубликования основных результатов на соискание учёной степени доктора и кандидата медицинских наук. Все статьи публикуются бесплатно.***

***Материалы представленных статей рецензируются согласно требованиям к публикациям, регламентированным ВАК.***

**Главный редактор**

Д.м.н., проф. Шлык С.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

**Заместители главного редактора:**

Д.м.н., проф. Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Набока Ю.Л. (Ростов-на-Дону, Россия)

**Члены редакционной коллегии:**

Д.м.н. проф., Амбалов Ю.М. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Балязин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Волков А.Г. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Домбровский В.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Дроботя Н.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Елисеев Д.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Женило В.М. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Иванишко Ю.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кастанаян А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Коган М.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Кондратенко Т.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Лебеденко А.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Макляков Ю.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Максюков С.Ю. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Рымашевский А.Н. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Сизякина Л.П. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Сикилинда В.Д. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., доц. Солдаткин В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н. Хоронько Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Черкасов М.Ф. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шамик В.Б. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Шатохин Ю.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

M.D., Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

M.D., Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

M.D., Prof. Kurt G. Naber, (Munich, Germany)

**Редакционный совет:**

Д.м.н., проф. Аметов А.С. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Арутюнов Г.П. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Бойцов С.А. (Москва, Россия)

Член-корр РАН, д.м.н., проф. Брико Н.И. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Вёрткин А.Л. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Гинтер Е.К. (Москва, Россия)

Член-корр. НАМН Украины, д.м.н., проф. Думанский Ю.В. (Донецк, Украина)

Академик МАИ, д.м.н., проф. Загородний Н.В. (Москва, Россия)

Академик НАМН Украины, д.м.н., проф. Запорожан В.М. (Одесса, Украина)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Кит О.И. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Линде В.А. (Ростов-на-Дону, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Лоран О.Б. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Мухин Н.А. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Петров В.И. (Волгоград, Россия)

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. Радзинский В.Е. (Москва, Россия)

Академик РАЕН, РАН, д.м.н., проф. Румянцев А.Г. (Москва, Россия)

Академик РАН, д.м.н., проф. Сидоренко Ю.С. (Ростов-на-Дону, Россия)

Д.м.н., проф. Фомин В.В. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Царегородцев А.Д. (Москва, Россия)

Д.м.н., проф. Шестопапов А.В. (Ростов-на-Дону, Россия)

**Технический редактор**

Соколова А.В.

**Ответственный секретарь**

Богданова Д.П.

**Editor-in-chief**

Sergey V. Shlyk, MD, Professor - Rector of The Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Deputy Chief Editor**

Natalya I. Volkova, MD, Prof., Rostov-on-Don, Russia

Yulia L. Naboka, MD, associate professor, Rostov-on-Don, Russia

**Editorial Office**

MD, Prof. Ambalov Y.M. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Balyazin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Batyushin M.M. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Volkov A.G. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Dombrovskiy V.I. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Drobotya N.V. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Eliseev D.N. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Zhenilo V.M. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Ivanishko Y.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Kastanayan A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Kogan M.I. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Kondratenko T.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, associate professor Lebedenko A.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Maklyakov Y.S. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, associate professor Maksyukov S.Y. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Rymashevskiy A.N (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Sizyakina L.P. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Sikilinda V.D. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, associate professor Soldatkin V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Khoronko Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Cherkasov M.F. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Shamik V.B. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Shatokhin Y.V. (Rostov-on-Don, Russia)

M.D., Prof. Beckurts K.T.E. (Cologne, Germany)

M.D., Prof. Herbert Pfister. (Cologne, Germany)

M.D., Prof. Kurt G. Naber, (Munich, Germany)

**Consulting Editors**

MD, Prof. Ametov A.S. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Arutyunov G.P. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Boytsov S.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, Prof. Briko N.I. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Vertkin A.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Ginter E.K. (Moscow, Russia)

Corresponding Member NAMSU MD, Prof. Dumanskiy Y.V. (Donetsk, Ukraine)

MD, Prof. Zagorodniy M.V. (Moscow, Russia)

Academician of NAMU, MD, Prof. Zaporozhan V.M. (Odessa, Ukraine)

Academician of RAS, MD, Prof. Kit O.I. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Linde V.A. (Rostov-on-Don, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Loran O.B. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Mukhin N.A. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Petrov V.I. (Volgograd, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Radzinskiy V.E. (Moscow, Russia)

Academician of RAS, MD, Prof. Sidorenko Y.S. (Rostov-on-Don, Russia)

MD, Prof. Fomin V.V. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Tsaregorotsev A.D. (Moscow, Russia)

MD, Prof. Shestopalov A.V. (Rostov-on-Don, Russia)

**Technical editor**

Anastasia V. Sokolova

**Executive Secretary**

Dina P. Bogdanova

## СОДЕРЖАНИЕ:

### Обзоры

- ▶ Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Бодня В.Н., Ширяев Р.П.  
МЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЁГКОГО ..... 6–13
- ▶ Ожерельева М.В., Овчинников А.Г.  
ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ..... 14–22
- ▶ Сидоров Р.В., Талалаев Е.П., Щетко В.Н., Шлык И.Ф., Ерошенко О.Л.  
ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ  
ДИАБЕТОМ ..... 23–27

### Оригинальные статьи

- ▶ Вишнякова М. В.  
ЗНАЧЕНИЕ КТ-АНГИОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ  
С ОККЛЮЗИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ ..... 28–35
- ▶ Гривенко С.Г., Изосимов В.В., Умеров Э.Э.  
ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ  
ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ОЦЕНКИ ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ..... 36–46
- ▶ Ерошенко А.Ю., Иванов А.О., Степанов В.А., Линченко С.Н., Бугаян С.Э., Кочубейник Н.В.,  
Скляр В.Н., Грошили С.М.  
АЭРОКРИОТЕРМИЧЕСКИЕ ТРЕНИРОВКИ КАК МЕТОД ЭКСТРЕННОГО ПОВЫШЕНИЯ УСТОЙЧИВОСТИ  
ЧЕЛОВЕКА К ВОЗДЕЙСТВИЮ НИЗКИХ ТЕМПЕРАТУР ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ..... 47–52
- ▶ Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Забанова Е.А., Дмитриева М.П., Беспалая А.В.  
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БЕРЕМЕННЫХ С РЕТРОХОРИАЛЬНЫМИ  
ГЕМАТОМАМИ ..... 53–60
- ▶ Куценко И.И., Авакимян В.А., Кравцова Е.И., Томина О.В.  
ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОКОРРЕКЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ПРЕДГВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКЕ  
К ЭКО У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ 1-2 СТЕПЕНИ ..... 61–67
- ▶ Пономаренко И.В., Чурносов М.И.  
ОЦЕНКА ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В РАЗВИТИИ СОЧЕТАНИЯ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ  
ЭНДОМЕТРИЯ И МИОМЫ МАТКИ..... 68–73
- ▶ Романова Е.Б., Амбалов Ю.М., Сизякин Д.В., Хоменко И.Ю., Хоменко О.И., Титирян К.Р.  
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АСУНАПРЕВИРА В КОМБИНАЦИИ  
С ДАКЛАТАСВИРОМ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С: ПРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ  
ИССЛЕДОВАНИЕ ..... 74–81
- ▶ Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е., Донников А.Е.  
РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ ММР И ТИМР В ГЕНЕЗЕ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ ..... 82–87

### Обмен опытом

- ▶ Геворкян А.Р.  
МУНИЦИПАЛЬНО-ЧАСТНОЕ ПАРТНЕРСТВО – ЭФФЕКТИВНЫЙ ПУТЬ РАЗВИТИЯ АМБУЛАТОРНОЙ  
УРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ..... 88–92
- ▶ Логвин Ф.В., Кондратенко Т.А., Водяницкая С.Ю., Рыжова А.А., Водопьянов А.С., Жилин В.Г.,  
Тютюнькова Н.Г.  
РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ТЕРРИТОРИИ РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ  
ПО СТЕПЕНИ ЭПИЗООТОЛОГО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ ..... 93–98

---

# CONTENTS:

## Review

- ▶ Bakhmutsky N.G., Porkhanov V.A., Bodnya V.N., Schiryayev R.P.  
SMALL-CELL LUNG CANCER .....6–13
- ▶ Ozhereleva M.V. , Ovchinnikov A.G.  
SPECIAL ASPECTS OF REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN HYPERTENSIVE DISEASE ..... 14–22
- ▶ Sidorov R.V., Talalaev E.P., Shchetko V.N., Shlyk I.F., Eroshenko O.L.  
SURGICAL TREATMENT OF ISCHEMIC HEART DISEASE IN PATIENTS WITH DIABETES ..... 23–27

## Origin

- ▶ Vishnyakova M.V. (jr.)  
COMPUTED ANGIOGRAPHY FOR PLANNING CAROTID SURGERY ..... 28–35
- ▶ Grivenko S.G., Izosimov V.V., Umerov E.E.  
ALTERNATIVES OPTIONS TO IMPROVE INTEGRATED TREATMENT OF TROPIC ULCERS OF  
VENOUS ETIOLOGY AND ASSESSMENT OF ITS EFFECTIVENESS ..... 36–46
- ▶ Eroshenko A.Yu., Ivanov A.O., Stepanov V.A., Linchenko S.N., Bugayan S.E., Kochubeynik N.V.,  
Sklyarov V.N., Groshilin S.M..  
AEROCRYOTHERMAL TRAINING AS A METHOD OF EMERGENCY INCREASE OF HUMAN RESISTANCE  
TO EXPOSURE TO LOW AMBIENT TEMPERATURES ..... 47–52
- ▶ Kuznetsova N.B., Bushtyрева I.O., Zabanova E.A., Dmitrieva M.P., Bespalaya A.V.  
CLINICAL AND ANAMNESTIC FEATURES OF PREGNANT WOMEN THAT HAVE SUBCHORIONIC  
HEMATOMAS ..... 53–60
- ▶ Kucenko I.I., Avakimyan V.A., Kravcova E.I., Tomina O.V.  
APPLICATION OF IMMUNOCORRECTION IN COMPLEX PREGNOVATIVE PREPARATION FOR IVF  
IN PATIENTS WITH ADENOMIOSIS 1-2 DEGREES ..... 61–67
- ▶ Ponomarenko I.V., Churnosov M.I.  
ESTIMATION OF CANDIDATE GENES IN THE DEVELOPMENT OF A COMBINATION OF ENDOMETRIAL  
HYPERPLASIA AND UTERINE FIBROIDS ..... 68–73
- ▶ Romanova E.B., Ambalov Yu.M., Sizyakin D.V., Khomenko I.Yu., Khomenko O.I., Titiryаn K.R.  
EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF THE USE OF ASUNAPREVIR IN COMBINATION WITH  
DACLATASVIR IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C: A PROSPECTIVE COHORT STUDY ..... 74–81
- ▶ Khanzadyan M.L., Radzinskiy V.E., Donnikov A.E.  
THE ROLE OF MMP AND TIMP GENETIC POLYMORPHISMS IN GENITAL PROLAPSE GENESIS ..... 82–87

## Experience exchange

- ▶ Gevorkyan A.R.  
MUNICIPAL-PRIVATE PARTNERSHIP — EFFECTIVE WAY OF DEVELOPMENT OF AMBULATORY  
UROLOGICAL ASSISTANCE ..... 88–92
- ▶ Logvin F.V., Kondratenko T.A., Vodyanitskaya S.Yu., Ryzhova A.A., Vodopyanov A.S., Zhilin V.G.,  
Tyutyunkova N.G.  
COMPLEX ASSESSMENT RESULTS OF THE ROSTOV REGION TERRITORIES ON ANTHRAX EPIZOOTIC  
AND EPIDEMIOLOGICAL DANGER DEGREE ..... 93–98

©Коллектив авторов, 2017

УДК 616.-006.699

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13

## Мелкоклеточный рак лёгкого

Н.Г. Бахмутский, В.А. Порханов, В.Н. Бодня, Р.П. Ширяев

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия*

Рак лёгкого – одно из самых распространённых злокачественных новообразований в мире. В настоящее время отечественных публикаций, рассматривающих вопросы классификации, клиники, диагностики, лечения мелкоклеточного рака, одной из форм рака лёгкого, крайне мало. Представленный обзор литературы посвящён мелкоклеточному раку лёгкого, опухоли, имеющей агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз. В обзоре рассмотрены вопросы эпидемиологии, клинической и морфологической классификации мелкоклеточного рака лёгкого, рекомендуется наиболее приемлемая клиническая классификация, которая подразделяет опухоль на две формы (локальную, или ограниченную, и распространённую). В работе уделяется внимание стандартным вариантам лечения локальной и распространённой форм мелкоклеточного рака лёгкого. В лечении локальной формы подтверждена основная роль химиотерапии с лучевой терапией, комбинированной химиотерапии, хирургического лечения с последующей химиотерапией или химиолучевым лечением. Для лечения распространённой формы указаны такие варианты лечения, как комбинированная химиотерапия и лучевая терапия. Отмечены успехи и недостатки в лечении этой опухоли полихимиотерапией, лучевой терапией и комбинированной терапией, а также указывается на разработку новых схем и комбинаций лечения с большей эффективностью и меньшей токсичностью для больных. Отдельно рассмотрены вопросы терапии рецидивов мелкоклеточного рака лёгкого, отмечена основная роль в лечении химиотерапии и паллиативного лечения. Показано значение облучения головного мозга в плане снижения рецидивирования и увеличения продолжительности жизни при этой патологии.

**Ключевые слова:** обзор, рак лёгкого, мелкоклеточный рак лёгкого, химиотерапия, лучевая терапия.

**Для цитирования:** Бахмутский Н.Г., Порханов В.А., Бодня В.Н., Ширяев Р.П. Мелкоклеточный рак лёгкого. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13

**Контактное лицо:** Бахмутский Николай Георгиевич, bachnik@mail.ru.

## Small-cell lung cancer

N.G. Bakhmutsky, V.A. Porkhanov, V.N. Bodnya, R.P. Schiryayev

*Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia*

Lung cancer – one of the most common malignancies in the world. Currently, domestic publications addressing issues of classification, clinic, diagnosis, treatment, a form of lung cancer - non-small cell cancer, is extremely small. Therefore, our work makes up to some extent this gap. This review of literature devoted to small-cell lung cancer, the tumor has an aggressive clinical course and poor prognosis. The review considers the epidemiology, clinical and morphological classification of small cell lung cancer; it is recommended the most appropriate clinical classification, which classifies tumors into two forms — limited or local and extensive. The paper focuses on the standard options of treatment of limited form and extensive form of non-small cell lung cancer. In the treatment of limited form confirmed the primary role of chemotherapy with radiation therapy, combination chemotherapy, surgery followed by chemotherapy or chemoradiotherapy. For the treatment of extensive form shown in the use of such treatment options as combination chemotherapy and radiotherapy. It noted the successes and shortcomings in the treatment of this tumor chemotherapy, radiation therapy, and combination therapy, and also points to the development of new schemes and treatment combinations with greater efficiency and less toxicity for patients. Separately, the issues of treatment of small cell lung cancer recurrence and noted the major role in the treatment of chemotherapy and palliative care. The importance of brain irradiation in reducing recurrence and increase survival in this pathology.

**Keywords:** review, lung cancer, small-cell lung cancer, chemotherapy, radiotherapy.

**For citation:** Bakhmutsky NG, Porkhanov VA, Bodnya VN, Schiryayev RP. Small-cell lung cancer. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):6-13. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-6-13

**Corresponding author:** Nicolay G. Bakhmutsky, bachnik@mail.ru.

В России рак лёгкого (РЛ) в структуре злокачественных новообразований мужского населения составляет 17,6%, женского – 3,7% со средним возрастом больных 62,0 года. В 2014 г. в России зарегистрировано 57685 случаев РЛ, 49730 больных умерли от этого заболевания. В США в 2015 г. вновь выявлено 221200 случаев РЛ, 158040 человек умерли от этого заболевания [1,2].

РЛ делится на две основные гистологические формы – немелкоклеточный (НМРЛ) и мелкоклеточный (МРЛ). За последние несколько десятилетий среди подтипов РЛ превалировал МРЛ, составляя 20%, но в настоящее время этот процесс снизился, возможно, из-за уменьшения числа курильщиков и распространения сигарет с низким содержанием смол. В настоящее время эта доля составляет 10-15% [3].

Для МРЛ было предложено несколько систем стадирования [4]. Наиболее часто среди МРЛ выделяют локальную или ограниченную и распространённую формы. При локальной форме опухоль распространяется на один гемиторакс или ограничивается одним легким, регионарными медиастинальными лимфоузлами и ипсилатеральными надключичными лимфоузлами. Такое распространение и объём являются приемлемыми для проведения лучевой терапии. Пациенты с наличием гидроторакса, массивной лёгочной опухоли с поражением контрлатеральных надключичных лимфоузлов исключаются из локальных форм болезни. Распространённая форма МРЛ выходит за пределы надключичных областей и имеет широкое распространение. У пациентов с отдалёнными метастазами (M1) всегда выставляется распространённая форма заболевания. TNM-классификация определяет локальную форму как форму с T1-2, исключая T3-4 из-за множественных узлов в лёгких, что не вписывается в допустимый объём облучения при любом значении N и M0. Это соответствует I-III стадиям. Распространённая форма по TNM — это IV стадия с отдалёнными метастазами (M1), включая плевральный выпот [5]. Установление стадии для МРЛ является важным для выделения группы больных, у которых распространение опухоли ограничено только лёгкими, и группы пациентов, имеющих отдалённые метастазы. Также определение стадии позволяет оценить прогноз и определить тактику лечения, особенно когда облучение грудной клетки или хирургическое иссечение опухоли будет добавлено к химиотерапии для пациентов с локальной формой. Если подтверждается распространённая форма, дальнейшее обследование должно быть индивидуализировано в зависимости от признаков и симптомов, характеризующих каждого пациента.

Перед началом лечения пациента с МРЛ опытный патологоанатом должен пересмотреть для уточнения диагноза его биопсийный материал. Современная морфологическая классификация МРЛ включает следующие подтипы: мелкоклеточный рак, смешанный мелкоклеточный рак (то есть сочетание мелкоклеточного рака с плоскоклеточным и/или железистым). МРЛ, образующийся из нейроэндокринных клеточных форм, включает низкодифференцированный типичный карциноид, умереннодифференцированный атипичный карциноид и высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли,

включающие крупноклеточную нейроэндокринную карциному. МРЛ представляет пролиферацию мелких клеток со следующими морфологическими особенностями: скудной цитоплазмой, чёткими границами клеток, мелкогранулированным хроматином («соль и перец»), отсутствием или труднозаметными клеточными ядрышками, высокой митотической активностью. Смешанный мелкоклеточный рак включает смесь мелких, крупных клеток или любой другой немелкоклеточный компонент. Почти весь МРЛ является иммунореактивным по кератину, тиреоидному транскрипционному фактору I и эпидермальному мембранному антигену. Нейроэндокринная и нервная дифференцировка выражается в экспрессии допадекарбоксилазы, кальцитонина, нейронспецифической энolahзы, хромогранина A, CD 56, гастрин-рилизинг пептида и инсулиноподобного фактора роста I [6].

Процедуры, используемые для определения наличия МРЛ, включают анамнез заболевания, физикальные и лабораторные методы диагностики, обзорную рентгенограмму органов грудной клетки, компьютерную контрастную томограмму, биопсию [7].

Независимо от стадии, прогноз для пациентов с МРЛ является чаще неудовлетворительным. Без лечения МРЛ имеет агрессивное клиническое течение с медианой выживаемости от 2 до 4 месяцев. Несмотря на улучшение в диагностике и лечении МРЛ, достигнутое за последние 25 лет, только у 10% больных с этой патологией отмечается безрецидивный период в течение 2 лет с момента начала терапии. Общая 5-летняя выживаемость составляет от 5% до 10% [8].

Важным прогностическим фактором для МРЛ является стадия заболевания. Пациенты с локальной формой имеют лучший прогноз, чем пациенты с распространённой формой. При локальной форме МРЛ, если используются современные схемы лечения, медиана выживаемости составляет от 16 до 24 месяцев, а 5-летняя выживаемость — 14%, [9].

Долгосрочная выживаемость больных с локальной формой МРЛ выше при комбинированном лечении. Увеличение выживаемости было зарегистрировано среди пациентов после радикальной операции либо после полихимиотерапии. Но всё же химиотерапия в сочетании с лучевой терапией (ЛТ) в настоящее время считается стандартом лечения для МРЛ. Добавление ЛТ увеличивает показатель абсолютного выживания на 5% по сравнению с применением только химиотерапии. Оптимальные сроки ЛТ по отношению к химиотерапии были оценены в нескольких исследованиях, доказывающих, что прогноз улучшается при раннем проведении ЛТ [10,11].

У пациентов с распространённой формой МРЛ медиана выживаемости составляет от 6 до 12 месяцев при использовании современных методов лечения, но долгосрочная выживаемость, без признаков заболевания, встречается при этой форме крайне редко [7,12].

Профилактическое облучение головного мозга предотвращает метастазирование в центральную нервную систему и может улучшить выживаемость у пациентов, которые хорошо реагировали на химиолучевое лечение [13]. Лучевая терапия, направленная непосредственно на первичный очаг и лимфоколлекторы грудной клетки, может также улучшить результаты лечения [14].

### Обзор вариантов лечения МРЛ

Химиотерапия увеличивает выживаемость пациентов, как с локализованной формой, так и с распространённой формой МРЛ, но данная терапия возможна не у всех больных. Поскольку у пациентов с МРЛ имеется тенденция к развитию отдалённых метастазов, местные формы лечения, такие как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, редко улучшают выживаемость. С введением современных режимов химиотерапии в лечебные программы, выживаемость у больных с МРЛ увеличивается в 4-5 раз, по сравнению с пациентами, которые не получали химиотерапию [12].

Сочетание платины и этопозида является наиболее широко используемым и эффективным стандартным режимом химиотерапии. Не привело к улучшению выживаемости ни применение неплатиновых комбинаций химиопрепаратов, ни увеличение интенсивности введения препарата или увеличение дозы или изменение способа введения [15, 16].

МРЛ является высоко радиочувствительным, и облучение первичной опухоли, корня лёгкого и средостения улучшает выживаемость пациентов с локальной и распространённой формами [14]. Профилактическое облучение головного мозга предотвращает возможное метастазирование в центральную нервную систему (ЦНС) и может улучшить долгосрочную выживаемость пациентов с хорошим ответом на химиолучевую терапию [13], а также может временно облегчить состояние больных с метастатическим поражением головного мозга.

### Лечение локальной формы МРЛ

Стандартными вариантами лечения пациентов с локальной формой МРЛ являются химиотерапия с лучевой терапией, комбинированная химиотерапия, хирургическое лечение с последующей химиотерапией или химиолучевым лечением, профилактическое облучение головного мозга.

Сочетание химиотерапии (этопозид и цисплатин) с лучевой терапией является наиболее широко используемым вариантом для лечения пациентов с локальной формой МРЛ [7]. Результаты некоторых проспективных рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что комбинированная терапия увеличивает выживаемость на 5% за трёхлетний период, по сравнению с химиотерапией. Медиана выживаемости при этом увеличивается с 18 до 24 месяцев, а двухлетняя выживаемость — с 40% до 50%, с менее чем 3% смертностью, связанной с лечением [11].

Оптимальная продолжительность химиотерапии для пациентов с локальной формой МРЛ четко не определена, но выживаемость не улучшается после того, как продолжительность приема препаратов увеличивается от 3 до 6 месяцев. Имеющиеся доказательства рандомизированных исследований показывают, что поддерживающая химиотерапия не увеличивает выживаемость для пациентов с локальной формой МРЛ [17,18,19].

Нет доказательств и в улучшении результатов лечения при раннем выполнении облучения первичной опухоли, корня лёгкого и средостения, а нужно начинать

процедуры лучевой терапии после первого или второго цикла введения химиопрепаратов [20,21]. Продолжительность времени от начала до завершения облучения при локальной стадии МРЛ может также влиять на общую выживаемость. Завершение терапии менее, чем за 30 дней, ассоциируется с улучшением пятилетней выживаемости [22,23]. Не доказано преимущества двухразового ежедневного облучения перед одноразовым, а также одноразовых фракций в более высоких дозах для выживаемости больных [3,5,24,25].

Пациентов, имеющих противопоказания к проведению лучевой терапии, можно лечить только с применением химиотерапии. Лечение больных с синдромом верхней полой вены начинают с комбинированных схем химиотерапии, лучевой терапии или с помощью этих двух методов совместно, в зависимости от тяжести состояния пациентов.

Роль хирургии в лечении больных с МРЛ является недоказанной. Встречаются редкие случаи благоприятных результатов хирургического лечения у небольшого числа пациентов с локальной формой и незначительным распространением заболевания. Эти больные чаще всего имеют небольшие опухоли в лёгком с единичными метастатическими внутригрудными ипсилатеральными лимфатическими узлами. Поэтому для них имеется возможность в выполнении хирургической резекции лёгкого с последующей адъювантной химиотерапией [10, 26]. Пациенты, у которых после операции был установлен диагноз МРЛ, обычно получают адъювантную химиотерапию с проведением или без проведения лучевой терапии. Не отмечено увеличения выживаемости у пациентов, которые получали химиорадиотерапию с дальнейшим хирургическим иссечением опухоли. Учитывая отсутствие данных рандомизированных исследований, роль хирургии в лечении отдельных пациентов с МРЛ должна быть рассмотрена как с точки зрения улучшения результатов лечения, так и с рисками от хирургического вмешательства. Рандомизированное исследование, включающее наблюдения за 328 пациентами с МРЛ и оценивающее роль хирургии в дополнение к химиорадиотерапии, не выявило увеличения выживаемости от добавления резекции лёгкого [10].

Пациенты, у которых была отмечена полная ремиссия, могут быть рассмотрены как кандидаты для проведения облучения головного мозга. Больные с достигнутым контролем МРЛ после лечения в 60% случаев имеют риск метастатического поражения центральной нервной системы в пределах от 2 до 3 лет после начала терапии. Риск развития таких метастазов может быть уменьшен более, чем на 50%, при проведении облучения головного мозга. Ретроспективные исследования показали, что пациенты с хорошей выживаемостью (> 2 лет от начала лечения) имеют высокую вероятность поражения центральной нервной системы. Проспективные исследования выявили, что пациенты, проходившие облучение головного мозга, не имели значительных неврологических и психических нарушений, в отличие от пациентов, у которых облучение не проводилось. Достоверно доказано, что облучение головного мозга не способствует снижению интеллектуальной функции [13].

### Лечение распространённой формы МРЛ

Стандартные варианты лечения у пациентов с распространённой формой МРЛ включают комбинированную химиотерапию и лучевую терапию.

Химиотерапия больным с распространённой формой МРЛ обычно выполняется двумя препаратами — препаратом платины и этопозидом в дозах с умеренным токсическим эффектом (как и при локальной форме МРЛ). Применение цисплатина связано со значительными токсическими проявлениями и требует инфузии электролитов, введение которых может быть проблематичным у пациентов с сердечнососудистыми заболеваниями. Карбоплатин активен в отношении МРЛ, его доза регулируется в зависимости от функции почек и ассоциируется с меньшими негематологическими токсическими эффектами. Разные дозы и варианты введения этих препаратов у пациентов с распространённой формой МРЛ имеют общий уровень ответа от 50% до 80%, а полный ответ — от 0% до 30% [27]. Метастазы в головной мозг так же реагируют на химиотерапию, как и метастазы в другие органы.

Мета-анализ 19 исследований указал на существенное преимущество в выживаемости пациентов, получавших химиотерапию на основе препаратов платины, по сравнению с пациентами, не получавшими такие препараты [28,29]. Схемы использования иринотекана и цисплатина или иринотекана с этопозидом обеспечивали эквивалентную клиническую пользу с различной степенью токсичности [21, 30, 31, 32]. Не показано превосходства перорального применения топотекана в комбинации с цисплатином над схемой, включающей цисплатин и этопозид [33]. Применение паклитаксела в комбинации с этопозидом и цисплатином не привело к изменению выживаемости [34].

Оптимальная продолжительность химиотерапии чётко не определена, но явного улучшения в течении заболевания не происходит, если длительность приёма препаратов превышает 6 месяцев. Роль увеличения дозы у больных с МРЛ остаётся неясной. В некоторых клинических исследованиях изучали использование колониестимулирующих факторов для поддержки пациентов с увеличенной дозой химиопрепаратов при лечении МРЛ, [35, 36, 37]. Эти исследования дали противоречивые результаты.

Большинство пациентов с распространённой стадией МРЛ имеют низкий функциональный статус во время установления диагноза, в сравнении с пациентами с локальной стадией МРЛ. Такие больные имеют худший прогноз и переносят агрессивную химиотерапию или комбинированную терапию плохо. Для них предлагается использовать интравенозную и оральную монохимиотерапию, низкие дозы препаратов с режимом приёма один раз в две недели [8]. Проспективные рандомизированные исследования показали, что пациенты с плохим прогнозом, которые лечатся обычными режимами химиотерапии, живут дольше, чем те, которые получают монохимиотерапию, режимы со сниженными или сокращёнными дозами. Схемы стандартной химиотерапии для обычной популяции могут быть применены и к пожилым пациентам с хорошим общим состоянием (функциональный

статус 0-1, нормальное функционирование органов и отсутствие коморбидности). Нет доказательств в ответе, безрецидивной выживаемости или общей выживаемости у пожилых пациентов в сравнении с молодыми [8].

Пациенты с распространённой формой МРЛ, леченные химиотерапией с хорошим ответом на лечение, могут быть рекомендованы для проведения лучевой терапии. В рандомизированном исследовании 498 пациентов, у которых наблюдался хороший ответ после получения 4-6 циклов химиотерапии, сравнивали в группах с лучевой терапией в дозе 30 Gy за 10 фракций и без неё. Всем больным проводили облучение головного мозга. Общая выживаемость в двух группах статистически не отличалась. Однако двухлетняя выживаемость составила 13% в группе с облучением и только 3% в группе без облучения. Лучевая терапия привела к увеличению процента безрецидивной шестимесячной выживаемости в группе, где пациентам проводили облучение. Лучевая терапия переносилась больными хорошо [14].

Пациентов с распространённой формой МРЛ, получивших химиотерапию с достижением хорошего ответа, можно рассматривать в качестве претендентов на проведение облучения головного мозга. Рандомизированное исследование 286 пациентов, которым провели 4-6 циклов химиотерапии с эффектом с последующим облучением головного мозга, сравнивали с группой больных, которым облучение не проводилось. Кумулятивный риск метастазов в головной мозг в течение 1 года составил 14,6% в группе с облучением головного мозга, 40,4% — в группе без облучения [13, 38].

### Лечение рецидивов МРЛ

Стандартные схемы лечения у пациентов с рецидивами МРЛ включают химиотерапию и паллиативную терапию. С выявлением рецидива многие пациенты с МРЛ являются потенциальными кандидатами для дальнейшей терапии.

Было показано, что химиотерапия второй линии приводит к регрессии опухоли, но ремиссия бывает кратковременной при медиане выживаемости, редко превышающей 12 месяцев, а обычно — меньше, чем 6 месяцев. Ответ на первую линию химиотерапии говорит о возможном ответе и на вторую линию химиотерапии [39].

Топотекан является стандартом химиотерапии при рецидиве МРЛ. Пациенты с чувствительными опухолями могут достигать ответа на ряд препаратов, включая топотекан, иринотекан, таксаны, винорельбин, паклитаксел и гемцитабин [40, 41]. Скорость откликов на комбинацию препаратов обычно выше, чем при использовании одного, однако во многих исследованиях не отмечено разницы в эффекте лечения у пациентов с чувствительными и резистентными к терапии опухолями [42, 43].

Пациенты с рецидивами в центральную нервную систему часто могут получить временное облегчение симптомов при дополнительном проведении химиотерапии и/или лучевой терапии. Ретроспективный анализ показал, что 43% больных, получавших дополнительную химиотерапию при метастазировании в головной мозг, ответили на вторую линию химиотерапии. Некоторые пациенты с внутренними эндобронхиальными пораже-

ниями или внешней компрессией, вызванной опухолью, достигли успешного паллиативного эффекта при помощи эндобронхиальной лазерной терапии (только для эндобронхиальных опухолей) и/или брахитерапии. Для облегчения симптомов и улучшения легочной функции у пациентов с обструкцией дыхательных путей опухолевыми массами могут быть безопасно использованы рас-

ширяемые металлические стенты, которые вводятся под местной анестезией при помощи бронхоскопа [13].

*Работа была поддержана грантом РФФИ (договор №16-04-01146).*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (Заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2016.
2. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61 (2). – P. 69-90. doi: 10.3322/caac.20107
3. Kelley M.J., Bogart J.A., Hodgson L.D., Ansari R.H., Atkins J.N., Pang H. et al. Phase II study of induction cisplatin and irinotecan followed by concurrent carboplatin, etoposide and thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer, CALGB 30206 // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – Vol. 8 (1). – P.102-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827628e1
4. Bradley J.D., Dehdashti F., Mintun M.A., Govindan R., Trinkaus K., Siegel B.A. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – V. 22 (16). – P. - 3248-54. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.089
5. Salama J.K., Hodgson L., Pang H., Urbanic J.J., Blackstock A.W., Schild S.E., et al. A pooled analysis of limited-stage small-cell lung cancer patients treated with induction chemotherapy followed by concurrent platinum-based chemotherapy and 70 Gy daily radiotherapy CALGB 30904 // *J. Thorac. Oncol.* – 2013. – Vol. 8 (8). – P. 1043-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e318293d8a4
6. Lung. In: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C. et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer. – 2010. – P. 253-70.
7. Aynaci O., Canyilmaz E., Serdar L., Kandaz M., Bahat Z.M., Yoney A. Survival and prognostic factors in limited stage small cell lung cancer: A retrospective study from northeast Turkey // *Cancer Res.* – 2016. – V. 12(1). – P. 238-243. doi: 10.4103/0973-1482.151446
8. Sekine I., Yamamoto N., Kunitoh H., Ohe Y., Tamura T., Kodama T., et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials // *Cancer Treat. Rev.* – 2004. – V. 30(4). – P. 359-68. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.12.006
9. Videtic G.M., Stitt L.W., Dar A.R., Kocha W.I., Tomiak A.T., Truong P.T. et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – V. 21 (8). – P. 1544-9. doi: 10.1200/JCO.2003.10.089
10. Chandra V., Allen M.S., Nichols F.C., Deschamps C., Cassivi S.D., Pairolero P.C. The role of pulmonary resection in small cell lung cancer // *Mayo Clin. Proc.* – 2006. – V. 81 (5). – P. 619-24. doi: 10.4065/81.5.619
11. Takada M., Fukuoka M., Kawahara M. et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – V. 20 (14). – P. 3054-60.
12. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак лёгкого // *Практическая онкология.* – 2005. – Том 6, №4. – С. 213-219.

## REFERENCES

1. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (Zabolevaemost' i smertnost'). Moscow, 2016. (In Russ.)
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011;61(2):69-90. doi: 10.3322/caac.20107
3. Kelley MJ, Bogart JA, Hodgson LD, Ansari RH, Atkins JN, Pang H, et al. Phase II study of induction cisplatin and irinotecan followed by concurrent carboplatin, etoposide and thoracic radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer, CALGB 30206. *J. Thorac. Oncol.* 2013;8(1):102-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e31827628e1
4. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J. Clin. Oncol.* 2004;22(16):3248-54. DOI: 10.1200/JCO.2004.11.089
5. Salama JK, Hodgson L, Pang H, Urbanic JJ, Blackstock AW, Schild SE, et al. A pooled analysis of limited-stage small-cell lung cancer patients treated with induction chemotherapy followed by concurrent platinum-based chemotherapy and 70 Gy daily radiotherapy CALGB 30904. *J. Thorac. Oncol.* 2013;8(8):1043-9. doi: 10.1097/JTO.0b013e318293d8a4
6. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
7. Aynaci O, Canyilmaz E, Serdar L, Kandaz M, Bahat ZM, Yoney A. Survival and prognostic factors in limited stage small cell lung cancer: A retrospective study from northeast Turkey. *Cancer Res.* 2016;12(1):238-243. doi: 10.4103/0973-1482.151446
8. Sekine I, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Tamura T, Kodama T, et al. Treatment of small cell lung cancer in the elderly based on a critical literature review of clinical trials. *Cancer Treat. Rev.* 2004;30(4):359-68. doi: 10.1016/j.ctrv.2003.12.006
9. Videtic GM, Stitt LW, Dar AR, Kocha WI, Tomiak AT, Truong PT, et al. Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer is associated with decreased survival. *J. Clin. Oncol.* 2003;21(8):1544-9. doi: 10.1200/JCO.2003.10.089
10. Chandra V, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, Cassivi SD, Pairolero PC. The role of pulmonary resection in small cell lung cancer. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81(5):619-24. doi: 10.4065/81.5.619
11. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J. Clin. Oncol.* 2002;20(14):3054-60. DOI: 10.1200/JCO.2002.12.071
12. Bychkov MB, Dgebuadze EN, Bol'shakova SA. Melkokletochnyi rak legkogoyu *Prakticheskaya onkologiya.* 2005;6(4):213-219. (In Russ.)
13. Slotman BJ, Faivre-Finn C, Kramer G, Rankin E, Snee M, Hatton M, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(7):664-72. DOI: 10.1056/NEJMoa071780
14. Slotman BJ, van Tinteren H, Praag JO, Kneijens JL, El Sharouni SY, Hatton M, et al. Use of thoracic radiotherapy for

13. Slotman B. J., Faivre-Finn C., Kramer G. et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – V. 357 (7). – P. 664-72.
14. Slotman B. J., van Tinteren H., Praag J.O. et al. Use of thoracic radiotherapy for extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial // *Lancet.* – 2015. – V. 385 (9962). – P. 36-42.
15. Amarasena I.U., Walters J.A., Wood-Baker R. et al.: Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* (4): CD006849, 2008.
16. Багрова С.Г., Бычков М.Б., Горбунова В.А. и др. Сравнительная оценка различных платиносодержащих режимов химиотерапии в лечении распространённого мелкоклеточного рака лёгкого (опыт отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН) // *Рос. онкол. журнал.* – 2013. - №2. – С. 4-10.
17. Spiro S.G., James L.E., Rudd R.M. et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis // *J.Clin.Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (24). – P. 3823-30.
18. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Vansteenkiste J. et al. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited stage, small-lung cancer // *Ann. Oncol.* – 2006. – V. 17 (4). – P. 543-52.
19. Fried D.B., Morris D.E., Poole C. et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer // *J.Clin.Oncol.* – 2004. – Vol. 22 (23). – P. 4837-45.
20. Huncharek M., McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer // *Oncologist.* – 2004. – Vol. 9 (6). – P. 665-72.
21. Pijls-Johannesma M., De Ruyscher D., Lambin P. et al. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst. Rev.* - (1).- CD004700 – 2005.
22. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M. et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // *J.Clin.Oncol.* – 2006. – P. 1057-63.
23. Гулидов И.А., Золотков А.Г., Мардынский Ю.С. и др. Сравнение традиционной лучевой терапии с методикой ускоренного гиперфракционирования в химиолучевом лечении локализованного мелкоклеточного рака лёгкого // *Сибирский онкологический журнал.* – 2013. - №1 (55). – С. 12-15.
24. Bogart J.A., Herndon J.T., Lyss A.P. et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer; analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808 // *Int.J.Radiat.Oncol.Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 59 (2). – P. 460-8.
25. Miller A.A., Wang X.F., Bogart J.A. et al. Phase II trial of paclitaxel-topotecan-etoposide followed by consolidation chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: CALGB 30002 // *J.Thorac.Oncol.* – 2007. – Vol. 2 (7). – P. 645-51.
26. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. Возможности хирургии при резектабельном мелкоклеточном раке лёгкого // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* – 2017. – Т.6, №3. – С. 67-75.
27. Okamoto H., Watanabe K., Kunikane H. et al. Randomised phase III trial of carboplatin plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive stage small-cell lung cancer: a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9962):36-42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61085-0
15. Amarasena IU, Chatterjee S, Walters JA, Wood-Baker R, Fong KM. Platinum versus non-platinum chemotherapy regimens for small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* (4):CD006849, 2008. doi: 10.1002/14651858.CD006849.pub3
16. Bagrova SG, Bychkov MB, Gorbunova VA, Kuzminov AE, Naskhletashvili DR. Comparative evaluation of different regimen of platinum-based chemotherapy in treatment of advanced small cell lung cancer (experience of chemotherapy department N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS). *Russian Journal of Oncology.* 2013;(2):4-10. (In Russ.)
17. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J.Clin.Oncol.* 2006;24(24):3823-30. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.3181
18. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited stage, small-lung cancer. *Ann. Oncol.* 2006;17(4):543-52. DOI: 10.1093/annonc/mdj094
19. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Dettterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(23):4837-45. DOI: 10.1200/JCO.2004.01.178
20. Huncharek M, McGarry R. A meta-analysis of the timing of chest irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. *Oncologist.* 2004;9(6):665-72. DOI: 10.1634/theoncologist.9-6-665
21. Pijls-Johannesma M, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005;(1):CD004700. DOI: 10.1002/14651858.CD004700.pub2
22. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J.Clin.Oncol.* 2006;24(7):1057-63. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.9793
23. Gulidov IA, Zolotkov AG, Mardynsky YS, Ivanova IN, Kursova LV, et al. Comparison of conventional radiotherapy and accelerated hyperfractionated radiotherapy in chemoradiation treatment for small cell lung cancer. *Siberian journal of oncology.* 2013;(1):12-15. (In Russ.)
24. Bogart JA, Herndon JT, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-disease small-cell lung cancer; analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 2004;59(2):460-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.10.021
25. Miller AA, Wang XF, Bogart JA, Hodgson LD, Rocha Lima CM, Radford JE, et al. Phase II trial of paclitaxel-topotecan-etoposide followed by consolidation chemoradiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: CALGB 30002. *J.Thorac.Oncol.* 2007;2(7):645-51. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318074bbf5
26. Kolbanov KI, Trakhtenberg AKh, Pikin OV. Vozmozhnosti khirurgii pri rezektabel'nom melkokletochnom rake legkogo. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena.* 2017;6(3):67-75. (in Russ.)
27. Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of carboplatin

- extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702 // *Br. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 97 (2). – P. 162-9.
28. Hanna N., Bunn P.A., Langer C. et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (13). – P. 2038-43.
29. Lara P.N., Natale R., Crowley J. et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124 // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27 (15). – P. 2530-5.
30. Schmittl A., Sebastian M., Fischer von Weikersthal L. et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* – 2011. – Vol. 22 (8). – P. 1798-804.
31. Zatloucal P., Cardenal F., Szczesna A. et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease // *Ann. Oncol.* – 2010. – Vol. 21 (9). – P. 1810-6.
32. Jiang J., Liang X., Zhou X. et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5 (6). – P. 867-73.
33. Guo S., Liang Y., Zhou Q. Complement and correction for meta-analysis of patients with extensive-stage small cell lung cancer managed with irinotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as first-line chemotherapy // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6 (2). – P. 406-8.
34. Eckardt J.R., von Pawel J., Pujol J.L. et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25 (15). – P. 2086-92.
35. Niell H.B., Herndon J.E., Miller A.A. et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732 // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23 (16). – P. 3752-9.
36. Thatcher N., Girling D.J., Hopwood P. et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18 (2). – P. 395-404.
37. Lorigan P., Woll P.J., O'Brien M.E. et al. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97 (9). – P. 666-74.
38. Buchholz E., Manegold C., Pilz L. et al. Standard versus dose-intensified chemotherapy with sequential reinfusion of hematopoietic progenitor cells in small cell lung cancer patients with favorable prognosis // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – Vol. 2 (1). – P. 51-8.
39. Shivnani A.T. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357 (19). – P. 30-34. Shivnani AT: Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 357 (19): 1977; author reply 1978, 2007.
40. Davies A.M., Ewans W.K., Mackay J.A. et al. Treatment of recurrent small cell lung cancer // *Hematol. Oncol. Clin. Noth. Am.* – 2004. – Vol. 18 (2). – P. 387-416.
- plus etoposide vs split doses of cisplatin plus etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br. J. Cancer.* 2007;97(2):162-9. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603810
28. Hanna N, Bunn PA, Langer C, Einhorn L, Guthrie T Jr, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(13):2038-43. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.8595
29. Lara PN, Natale R, Crowley J, Lenz HJ, Redman MW, Carleton JE, et al. Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J. Clin. Oncol.* 2009;27(15):2530-5. doi: 10.1200/JCO.2008.20.1061
30. Schmittl A, Sebastian M, Fischer von Weikersthal L, Martus P, Gauler TC, Kaufmann C, et al. A German multicenter, randomized phase III trial comparing irinotecan-carboplatin with etoposide-carboplatin as first-line therapy for extensive-disease small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2011;22(8):1798-804. doi: 10.1093/annonc/mdq652
31. Zatloucal P, Cardenal F, Szczesna A, Gorbunova V, Moiseyenko V, Zhang X, et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann. Oncol.* 2010;21(9):1810-6. doi: 10.1093/annonc/mdq036
32. Jiang J, Liang X, Zhou X, Huang L, Huang R, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing irinotecan/platinum with etoposide/platinum in patients with previously untreated extensive-stage small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2010;5(6):867-73.
33. Guo S, Liang Y, Zhou Q. Complement and correction for meta-analysis of patients with extensive-stage small cell lung cancer managed with irinotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as first-line chemotherapy. *J. Thorac. Oncol.* 2011;6(2):406-8. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182061d8c
34. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL, Papai Z, Quoix E, Ardizzone A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2007;25(15):2086-92. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.3998
35. Niell HB, Herndon JE, Miller AA, Watson DM, Sandler AB, Kelly K, et al. Randomized phase III intergroup trial of etoposide and cisplatin with or without paclitaxel and granulocyte colony-stimulating factor in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Trial 9732. *J. Clin. Oncol.* 2005;23(16):3752-9. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.071
36. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, Sambrook RJ, Qian W, Stephens RJ. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: results of a British Medical Research Council Multicenter Randomized Trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(2):395-404. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.2.395
37. Lorigan P, Woll PJ, O'Brien ME, Ashcroft LF, Sampson MR, Thatcher N. Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005;97(9):666-74. DOI: 10.1093/jnci/dji114
38. Buchholz E, Manegold C, Pilz L, Thatcher N, Drings P. Standard versus dose-intensified chemotherapy with sequential reinfusion of hematopoietic progenitor cells in small cell lung cancer patients with favorable prognosis. *J. Thorac. Oncol.* 2007;2(1):51-8. DOI: 10.1097/JTO.0b013e31802baf9d

41. van der Lee I., Smit E.F., van Putten J.W. et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12 (4). – P. 557-61.
42. Eckardt J.R., von Pawel J., Papai Z. et al. Open-label, multicenter, randomized phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-native patients with extensive-disease small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24 (13). – P. 2044-51.
43. Rocha-Lima C.M., Herndon J.E., Lee M.E. et al. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902 // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18 (2). – P. 331-7.
39. Shivnani AT. Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007;357(19):30-34. DOI: 10.1056/NEJMc072691
40. Davies AM, Ewans WK, Mackay JA, Shepherd FA. Treatment of recurrent small cell lung cancer. *Hematol. Oncol. Clin. Noth. Am.* 2004;18(2):387-416. DOI: 10.1016/j.hoc.2003.12.010
41. van der Lee I, Smit EF, van Putten JW, Groen HJ, Schlösser NJ, et al. Single-agent gemcitabine in patients with resistant small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* 2001;12(4):557-61.
42. Eckardt JR, von Pawel J, Papai Z, Tomova A, Tzekova V, et al. Open-label, multicenter, randomized phase III study comparing oral topotecan/cisplatin versus etoposide/cisplatin as treatment for chemotherapy-native patients with extensive-disease small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2006;24(13):2044-51. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3332
43. Rocha-Lima CM, Herndon JE, Lee ME, Atkins JN, Mauer A, et al. Phase II trial of irinotecan/gemcitabine as second-line therapy for relapsed and refractory small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 39902. *Ann. Oncol.* 2007;18(2):331-7. DOI: 10.1093/annonc/mdl375

#### Информация об авторах

**Бахмутский Николай Георгиевич** – д.м.н., профессор, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. e-mail: bachnik@mail.ru

**Порханов Владимир Алексеевич** – д.м.н., профессор, академик РАН; заведующий кафедрой, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

**Бодня Вадим Николаевич** – д.м.н., кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии, доцент кафедры; Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

**Ширяев Ростислав Павлович** – ассистент, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

#### Information about the author

**Nicolay G. Bakhmutsky** – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. e-mail: bachnik@mail.ru

**Vladimir A. Porkhanov** – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

**Vadim N. Bodnya** – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

**Rostislav P. Schiryayev** – Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Получено / Received 24.03.2017

Принято к печати / Accepted: 17.10.2017

©Ожерельева М.В., Овчинников А.Г., 2017  
УДК 616.12-008.331.1:616.127-005.4  
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22

## Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни

М.В. Ожерельева<sup>1</sup>, А.Г. Овчинников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт хирургии им А.В. Вишневского, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва, Россия

Артериальная гипертония остаётся лидирующей причиной смерти в мире и одной из глобальных проблем мирового здравоохранения. Частым осложнением артериальной гипертонии является гипертрофия левого желудочка, что является мощным независимым предиктором заболеваемости и смертности. Ремоделирование левого желудочка при длительном течении заболевания происходит по нескольким моделям. В данном обзоре литературы представлены различные точки зрения на проблему, а также направления для дальнейших фундаментальных и практических исследований.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, систолическая дисфункция левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка, сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Ожерельева М.В., Овчинников А.Г. Особенности ремоделирования левого желудочка при гипертонической болезни. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):14-22. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22

**Контактное лицо:** Мария Валерьевна Ожерельева, shimona12@yandex.ru.

## Special aspects of remodeling of the left ventricle in hypertensive disease

M. V. Ozhereleva<sup>1</sup>, A. G. Ovchinnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A. V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Russian Cardiology Scientific-Production Complex, Moscow, Russia

Arterial hypertension remains the leading cause of death in the world and one of the global problems of the world healthcare. Left ventricular hypertrophy is a frequent complication of arterial hypertension, which in turn is a powerful independent predictor of morbidity and mortality. With a prolonged course of the disease, there are several models of remodeling the left ventricle. In this connection, this literature review presents different points of view on the problem, as well as directions for further fundamental and practical research.

**Keywords:** arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, left ventricular systolic dysfunction, left ventricular diastolic dysfunction, heart failure.

**For citation:** Ozhereleva M.V., Ovchinnikov A.G. Special aspects of remodeling of the left ventricle in hypertensive disease. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):14-22. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-14-22

**Corresponding author:** Mariya V. Ozhereleva, shimona12@yandex.ru.

### Введение

Артериальная гипертония остаётся лидирующей причиной смерти в мире и одной из глобальных проблем мирового здравоохранения [1]. Артериальной гипертонией страдает 25% взрослого населения; по данным Фреймингемского исследования, у 90% людей, достигших 55-65 лет, уже есть или вскоре появится артериальная гипертония [2]. Течение артериальной гипертонии часто осложняется развитием гипертрофии левого желудочка, которая обнаруживается у

30% больных с любой артериальной гипертонией и у 90% лиц с тяжелой формой заболевания [3]. Гипертрофия левого желудочка служит мощным независимым предиктором заболеваемости и смертности, способствующим развитию сердечной недостаточности, желудочковых аритмий, мерцательной аритмии, инфаркта миокарда [4]. Несмотря на то что артериальная гипертония уже давно приобрела характер пандемии, до сих пор мало что известно о структурно-функциональных особенностях течения гипертонической гипертрофии левого желудочка (или гипертонического сердца, *hypertensive heart disease*).

При длительном течении гипертонической болезни левый желудочек преодолевает высокий уровень постнагрузки за счёт утолщения стенок миокарда (концентрической гипертрофии) [5]. Согласно классической модели развития гипертрофии левого желудочка, связанной с перегрузкой давлением, утолщение миокарда на начальных стадиях носит адаптационный вид, так как за счёт этого сердцу удается снизить систолическую нагрузку, которое было изначально повышено за счёт высокого систолического давления. Благодаря данной адаптации сердце избегает расширения и снижения своей сократимости. Исходя из данной модели, в 80х гг. патофизиолог Феликс Залманович Меерзон создал свою концепцию формирования гипертрофического процесса [6]. Согласно данной концепции, на первой стадии заболевания, когда сердце начинает бороться с высокой и длительной гемодинамической нагрузкой оно не способно быстро и адекватно реагировать на поменявшиеся условия своего функционирования, происходит дисбаланс между гемодинамической нагрузкой и сократительной способностью миокарда. Возникают множественные ростовые сигналы, главная функция которых — усилить миокард (увеличить его сократительную способность) и этим самым устранить дисбаланс (стадию развития гипертрофии). По мере того как миокард утолщается, разница между сократительной работой и нагрузкой становится минимальной, и сердце переходит в новую стадию компенсаторной гипертрофии.

Уже на стадии компенсаторной (концентрической) гипертрофии левого желудочка в утолщенном миокарде есть серьезные отклонения от нормы (замедление расслабления и фиброз миокарда [6], уменьшение скорости укорочения миокардиальных волокон, несмотря на нормальную фракцию выброса левого желудочка [7], снижение коронарного резерва [5] и изменения интрамиокардиальных коронарных артерий (гипертрофия меди и периваскулярный фиброз [8] (рис. 1)). В итоге все данные процессы приводят к тому, что сердце всё меньше и меньше нагнетает кровь в систолу и всё меньше заполняется кровью в диастолу, возникает сердечная недостаточность [5]. Таким образом, гипертрофия левого желудочка — это изначально патологический процесс, о чём красноречиво свидетельствуют данные многочисленных эпидемиологических исследований, согласно которым концентрическая гипертрофия левого желудочка является мощным и независимым фактором неблагоприятного прогноза [9].

### Основные типы гипертрофии

Масса миокарда левого желудочка может быть увеличена двумя способами: за счёт утолщения стенок или за счёт увеличения размера полости. При длительном течении гипертонической болезни левый желудочек справляется с высокой степенью постнагрузки, это происходит за счёт равномерного утолщения стенок левого желудочка (концентрической гипертрофии). При данном утолщении стенок миокарда объём левого желудочка по-прежнему остается неизменным. Кардиомиоциты, находясь в постоянной перегрузке давлением, также утолщаются. При длительной перегрузке объёмом (например, при митральной регургитации) возникает не утолщение,

а удлинение кардиомиоцитов. В данном случае это приводит к эксцентрической гипертрофии, при которой возникает расширение левого желудочка.

### Особенности структурной перестройки левого желудочка при артериальной гипертонии

Считается, что при артериальной гипертонии гипертрофия левого желудочка изначально формируется исключительно по концентрическому типу, и это вполне естественно. В противном случае не было бы никакого физиологического смысла в этой реакции, которая во многом носит компенсаторный характер и является направленной на нормализацию систолического напряжения на стенку левого желудочка. Как показали данные одномоментного исследования, среди 204 больных с бессимптомной гипертрофией левого желудочка не было выявлено ни одного случая перестройки желудочка по эксцентрическому типу [10].

### Нарушение диастолической функции при гипертрофии левого желудочка

У больных с гипертоническим сердцем толерантность к физическим нагрузкам снижается из-за возникновения диастолической дисфункции. Гипертоническое сердце — основная причина развития сердечной недостаточности при сохранной фракции выброса (или диастолической сердечной недостаточности). Рассмотрим стадии возникновения диастолической дисфункции при гипертрофии миокарда.

**Нарушение расслабления миокарда.** Расслабление миокарда происходит за счет достаточно большого энергетического механизма, который возникает при высоком уровне поступления ионов кальция в саркоплазматический ретикулум клетки при диастоле. В зависимости от того, как быстро возникнет процесс расслабления, будет зависеть скорость, с которой происходит снижение внутриклеточной концентрации ионов кальция, которая, в свою очередь, определяется способностью перекачивать ионы кальция из цитозоля клетки внутрь ретикулума специальной кальциевой АТФ-азы, которая находится на поверхности саркоплазматического ретикулума, [11].

Также при гипертрофии миокарда возникает ряд изменений функционирования ядерного аппарата клеток в направлении экспрессии генов, имевших весомое значение во время зародышевого развития. Одной из наиболее значимых модификаций подобного рода является снижение плотности на мембране саркоплазматического ретикулума молекул кальциевой АТФ-азы [12], что возникает на стадии компенсаторной гипертрофии [13]. Этот вариант модификации имеет и обратимый механизм, и при улучшении гемодинамических условий процесс экстракции ионов кальция из цитозоля клетки внутрь саркоплазматического ретикулума может нормализоваться [14].

**Повышение жёсткости миокарда.** Жёсткость — это пассивная сторона миокарда, которая определяется, главным образом, механизмами его компонентов интерстициального пространства. Главным процессом гипертрофии является большое образование соединительной

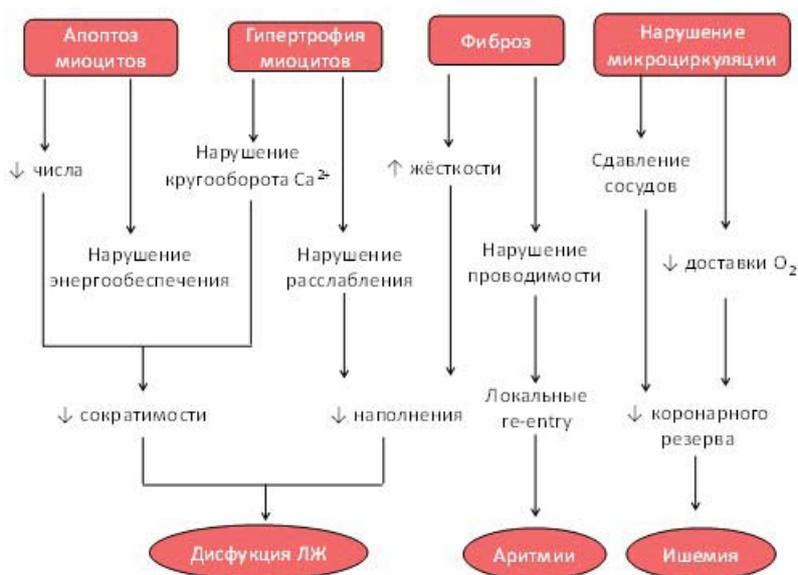


Рисунок 1. Механизмы развития нарушений в миокарде при гипертоническом сердце (Díez 2010).  
Figure 1. Mechanisms of development of disturbances in the myocardium in hypertensive heart disease (Díez 2010).

ткани в интерстициальном пространстве миокарда. Так как у пациентов с гипертоническим сердцем возникает повышение жёсткости миокарда, что является причиной повышения давления заполнения левого желудочка. Так возникает сердечная недостаточность. Теперь рассмотрим основные механизмы перестройки внеклеточного пространства миокарда при длительном течении артериальной гипертензии.

На стадии компенсации мышечный и интерстициальный компоненты увеличиваются в одинаковой степени [15]; при прогрессировании заболевания интерстициальный компонент набирает рост быстрее, чем мышечный [3]. Считается, что до тех пор, пока гипертрофия миокарда сопровождается пропорциональным увеличением обоих компонентов, она носит адаптивный характер, и при устранении гемодинамической перегрузки возможна полная нормализация структуры миокарда. Однако, как только возникает рост интерстициального компонента, гипертрофия переходит в стадию патологического процесса с развитием в начале этапа диастолической недостаточности, а затем и систолической сердечной [16].

Увеличение массы миокарда при длительном течении артериальной гипертензии во многом зависит от пролиферативных механизмов ангиотензина II. Ангиотензин II образуется в ответ на механическое повреждение мышечных клеток и стимулирует не только их рост, но и запускает механизм выработки ряда гормонов и ростовых факторов, таких как эндотелин, который высвобождается из эндотелиальных клеток. Эндотелин трансформирует ростовой фактор-β из гладкомышечных клеток сосудистой стенки, фактор роста фибробластов из фибробластов и др. В настоящий момент имеются убедительные доказательства того, что ангиотензин II является главным медиатором пролиферации сердечных фибробластов и синтеза компонентов внеклеточного матрикса

[17]. В механизме образования гипертрофии миокарда ангиотензин II играет как положительную, так и отрицательную роль. К положительным свойствам можно отнести его пролиферативные эффекты, ко отрицательным — фибротический эффект, что также служит важным доказательством против предположения об исключительно адаптивном и приспособительном характере гипертрофии. Таким образом, гипертрофия левого желудочка у больных с длительным течением артериальной гипертензии ассоциируется с неблагоприятным прогнозом.

В мышечном и интерстициальном компоненте миокарда имеются временные различия, что послужило поводом задуматься о различии в их трофических стимулах. Именно данное обстоятельство указывает на факт обнаружения фиброза правого желудочка при артериальной гипертензии, который при этом заболевании не затрагивается гемодинамической перегрузкой [18]. Основной причиной для развития гипертрофии кардиомиоцитов считается гемодинамическая перегрузка, которая приводит к растяжению клеточной мембраны и активизации сигнальных путей, связанных со структурами цитоскелета. В ремоделировании внеклеточного пространства главную роль играют не гемодинамическая перегрузка, а нейрогуморальные факторы, среди которых наибольшее значение имеют ангиотензин II и альдостерон [16]. Ангиотензин II стимулирует рост фиброз как напрямую, так и опосредованно, через влияние на уровень трансформирующего ростового фактора-β, фактора роста фибробластов и альдостерона [6]. Ангиотензин II образуется через трансформирующий ростовой фактор-β, однако в условиях гемодинамической перегрузки ангиотензин II способен напрямую стимулировать фибробласты, а также индуцировать экспрессию генов коллагена [4]. Ангиотензин II блокирует активность матриксных металлопротеаз, главным образом, за счёт увеличения выработки

фибробластами ингибитора активатора плазминогена-1, а клетками эндотелия — тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 [19].

Также одним из главных факторов фиброгенеза является альдостерон. Альдостерон, как и ангиотензином II усиливает рост и пролиферацию фибробластов, а также синтез фибробластами коллагена I и III типов [12]. Кроме того, альдостерон увеличивает выработку эндотелиальными клетками тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ-1 [9], а фибробластами — ингибитора активатора плазминогена-1 и трансформирующего ростового фактора- $\beta$  как мощных стимуляторов синтеза коллагена и блокаторов активности металлопротеиназ [19]. В настоящее время есть много работ, в которых надпочечники обособленно представлены источниками образования альдостерона. Одним из таких источников являются кардиомиоциты больных с сердечной недостаточностью, в которых обнаружено повышение экспрессии гена альдостерон-синтазы, что доказывает возможность локального синтеза альдостерона в сердце [18].

Гипертрофия миокарда опасна, и её необходимо лечить.

В ходе больших эпидемиологических исследований было доказано, что гипертрофия левого желудочка является главным и независимым фактором риска развития сердечнососудистых осложнений. [20]. В настоящее время доказано, что снижение массы левого желудочка у больных с артериальной гипертонией сопровождается уменьшением риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшением прогноза [21]. Главным положительным моментом для прогноза является регресс гипертрофии левого желудочка и улучшение его систолической функции [16], а также уменьшение фиброза миокарда и улучшение диастолической функции. Приостановить гипертрофический процесс и/или добиться его регресса возможно несколькими способами: 1) устранить «пусковой сигнал» гипертрофии, то есть снизить (нормализовать) артериальное давление; 2) заблокировать рецепторы к ангиотензину II.

Для запуска гипертрофического ответа миокарда необходимо повышение механического стресса на кардиомиоциты, в то время как активация ренин-ангиотензиновой системы представляется следствием этого процесса. Это было наглядно продемонстрировано в опыте, где кардиомиоциты подвергались гемодинамической перегрузке в условиях фармакологической блокады  $AT_1$ -рецепторов [22]. Несмотря на подавление ростовых сигналов, связанных со стимуляцией ангиотензиновых рецепторов, общий внутриклеточный синтез белка (косвенный признак увеличения клетки) неуклонно возрастал.

### Течение гипертонического сердца

**Переход от гипертрофии левого желудочка к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса.** По всей видимости, самым частым осложнением гипертонического сердца является сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса (или диастолическая сердечная недостаточность), которая рано или поздно должна возникать у большинства больных с бессимптомной концентрической гипертрофией левого желудочка. Счи-

тается, что в основе этой формы сердечной недостаточности лежит нарушение диастолической функции левого желудочка, поэтому её часто называют диастолической сердечной недостаточностью. Гемодинамической сутью сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса является повышение среднего давления в левом предсердии. Практически любое заболевание сердца сопровождается теми или иными диастолическими нарушениями, но чаще всего они встречаются именно при гипертоническом сердце.

Недавние эпидемиологические и популяционные исследования убедительно показали, что сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса — это заболевание не менее тяжёлое, чем систолическая недостаточность: пятилетняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 месяцев после выписки [23]. Более того, у больных с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса, в отличие от больных с систолической недостаточностью, прогноз на протяжении двух последних десятилетий несколько не улучшается, что связано с отсутствием эффективных средств лечения этого заболевания [7]. На сегодняшний день ни один класс препаратов, улучшающих прогноз при систолической сердечной недостаточности, в силу разных причин не доказал свою состоятельность при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса [18].

Ранее исследовательской группой был достаточно подробно охарактеризован переход от бессимптомной гипертрофии левого желудочка к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с точки зрения патофизиологических изменений. При этом переходе нарастают фиброз миокарда и диастолическая дисфункция и смещается тип структурной перестройки от концентрической к эксцентрической гипертрофии левого желудочка [10]. Однако малоизвестно, насколько часто этот переход случается и у каких больных риск подобного перехода наиболее высок. Возможно, этот риск зависит от характера медикаментозной терапии, возраста больного, тяжести подлежащей диастолической дисфункции, сопутствующих заболеваний, тяжести и продолжительности перегрузки давлением, а также от состояния левого предсердия [11]. С учётом того, что прогноз при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса такой же неблагоприятный, что и при систолической сердечной недостаточности, выявление таких факторов будет иметь принципиальное значение в прогнозировании течения заболевания и, возможно, в улучшении его прогноза.

**Переход от гипертрофии левого желудочка к систолической сердечной недостаточности.** То, что концентрическая гипертрофия левого желудочка «способна» прогрессировать до систолической сердечной недостаточности, было наглядно продемонстрировано в ряде экспериментальных моделей [24]. Однако, как уже было сказано, на сегодняшний день мало что известно об естественном течении гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертонии у людей [24]. До сих пор этому вопросу были посвящены лишь единичные малочисленные когортные исследования, к тому же, выполненные, в основном, на чернокожих больных [11]. Согласно этим

исследованиям, систолическая сердечная недостаточность при гипертонической концентрической гипертрофии левого желудочка возникает достаточно редко (у 20% больных при наблюдении до 7,5 лет [11]). Из-за ограниченности информации по естественному течению концентрической гипертрофии мало что известно и о предикторах прогрессирования заболевания. Возможно, здесь имеют значение такие факторы, как характер медикаментозной терапии, возраст больного, тяжесть подлежащей диастолической дисфункции, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть и продолжительность перегрузки давлением и т.д. Однако вопрос о том, насколько можно по исходным характеристикам предугадать, у кого из больных в последующем разовьётся сердечная недостаточность и как быстро это произойдёт, ещё лишь предстоит выяснить.

Требуют уточнения и механизмы, посредством которых происходит прогрессирование концентрической гипертрофии левого желудочка до систолической дисфункции. Теоретически это может происходить или через развитие инфаркта миокарда («внешний» механизм) или через развитие систолической дисфункции левого желудочка вследствие утраты компенсаторной способности кардиомиоцитов противостоять продолжительной перегрузки давлением (формирование так называемого «изношенного» [«burned-out»] миокарда – «внутренний» механизм (рис. 3)). Считается, что в ходе естественного течения концентрической гипертрофии левого желудочка систолическая дисфункция формируется за счёт перенесённого инфаркта миокарда. Что же касается внутреннего механизма (через «изношенность» миокарда), то его значимость в подобном прогрессировании ещё лишь предстоит доказать [25].

Давно известно, что концентрическая гипертрофия левого желудочка ассоциируется с высоким риском ин-

фаркта миокарда [20]. Точный механизм подобной связи не установлен; однако у больных с гипертрофией левого желудочка часто можно выявить субклинический атеросклероз коронарных артерий [11], и у них отмечается повышенный риск разрыва бляшек. Практически ничего не известно о факторах, предрасполагающих к развитию систолической дисфункции через второй механизм – «изношенность» миокарда. Возможно, существует ещё один «внутренний» механизм прогрессирования концентрической гипертрофии левого желудочка до систолической дисфункции – через фиброз миокарда (рис. 3). Обнаружение же факторов прогрессии гипертрофии до систолической сердечной недостаточности позволит не только прогнозировать течение концентрической гипертрофии левого желудочка, но и, через целенаправленное и своевременное воздействие на эти факторы, замедлить прогрессирование заболевания и тем самым улучшить прогноз.

**Так ли уж необходима гипертрофия чтобы избежать систолической сердечной недостаточности?** В своё время концепция о компенсаторной природе гипертрофии левого желудочка Ф.З. Меерсона была подтверждена экспериментами с перевязкой аорты и клиническими исследованиями, выполненными у больных с аортальным стенозом [13]. Тем не менее, в эпидемиологических исследованиях было показано, что гипертрофия левого желудочка, несмотря на, казалось бы, свой компенсаторный характер, ассоциируется с риском сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятным прогнозом [9]. Более того, в опытах с перевязкой аорты было показано, что предотвращение гипертрофии левого желудочка с помощью фармакологических вмешательств либо генных манипуляций необязательно приводит к систолической сердечной недостаточности в условиях перегрузки давлением [9]. Так, блокада кальциневрина

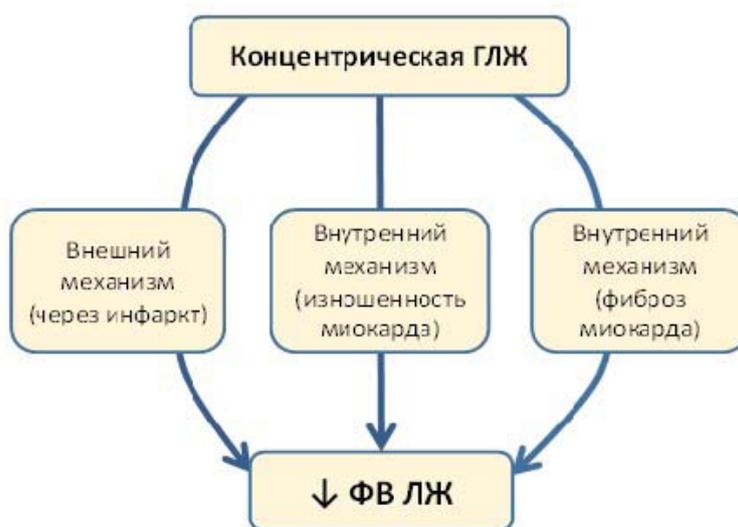
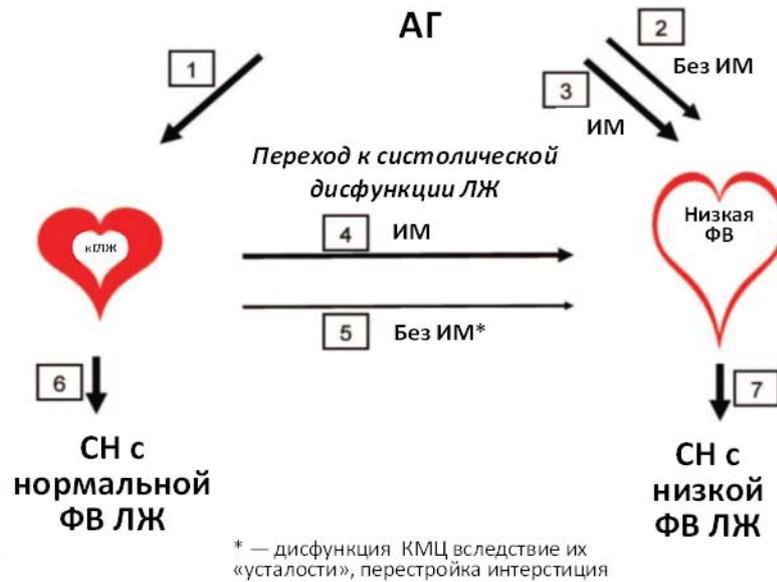


Рисунок 2. Механизмы формирования систолической дисфункции левого желудочка при гипертоническом сердце.  
Figure 2. Mechanisms of formation of systolic dysfunction of the left ventricle in hypertensive heart disease.



**Рисунок 3.** Пути прогрессирования артериальной гипертензии до сердечной недостаточности. Толщина стрелок соответствует предполагаемой относительной роли данного пути развития заболевания (Drazner 2011).  
**Figure 3.** Ways of progression from arterial hypertension to heart failure. The thickness of the arrows corresponds to the assumed relative role of this progression of disease (Drazner 2011).

(ключевого белка сигнального пути, участвующего во внутриклеточной передаче гипертрофических сигналов) с помощью циклоспорина [9] или гиперэкспрессии связывающего кальциневрин белка-1 (эндогенного ингибитора кальциневрина) сопровождалась достоверно меньшим увеличением массы левого желудочка у животных с перевязкой аорты, что не привело к расширению левого желудочка или снижению его сократимости. Подавление развития концентрической гипертрофии левого желудочка у двух линий трансгенных животных (в первом эксперименте был заблокирован сигнальный путь, связанный с мембранным белком Gq, во втором эксперименте был разрушен ген, кодирующий фермент допамингидроксилаз, из-за чего организм переставал вырабатывать катехоламины), также не сопровождалось расширением левого желудочка или снижением его сократимости, несмотря на повышенное систолическое напряжение на стенку левого желудочка [12]. Эти экспериментальные данные позволяют надеяться, что предотвращение развития концентрической гипертрофии левого желудочка с помощью фармакологических вмешательств (например, ингибиторов кальциневрина) откроет новые горизонты в лечении больных с перегрузкой левого желудочка давлением, что требует тщательной проверки в клинических испытаниях.

**Может ли систолическая дисфункция левого желудочка возникнуть, минуя стадию концентрической гипертрофии?** Согласно классической парадигме естественного течения гипертонического сердца, такой переход невозможен (стрелка 2 на рис. 4). Однако, как показали эхокардиографические исследования, у больных с артериальной гипертензией достаточно часто встречается эксцентрическая гипертрофия левого желудочка, край-

ним проявлением которой является расширение желудочка с тонкими стенками (хотя и нельзя исключить, что все эти больные до этого имели концентрическую гипертрофию [26]). Кроме того, у негров артериальная гипертензия часто осложняется развитием тяжелой кардиомиопатии, причём в сравнительно молодом возрасте, из-за чего маловероятно её развитие в результате истощения резервных возможностей миокарда (по «внутреннему» механизму). Наконец, в исследовании по оценке риска коронарных осложнений у молодых людей (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) спустя 15 лет наблюдения развитие систолической сердечной недостаточности ассоциировалось с изначально эксцентрической, а не с концентрической гипертрофией левого желудочка [15]. Таким образом, на основании этих данных нельзя исключать возможность перехода к систолической дисфункции левого желудочка минуя стадию концентрической гипертрофии (стрелка 2 на рис. 4). Если это действительно так, важно понять с чем это связано: с генетическим ли дефектом, из-за которого желудочек не способен утолщать свои стенки, или с предрасположенностью к расширению левого желудочка, например, в результате подлежащих нарушений в интерстициальном пространстве миокарда. В любом случае, необходимо определить, как часто больные с артериальной гипертензией развивают концентрическую гипертрофию левого желудочка (стрелка 1 на рис. 4) и как часто они переходят в систолическую сердечную недостаточность напрямую (стрелка 2 на рис. 4). Поскольку переход от концентрической гипертрофии к систолической дисфункции без «помощи» инфаркта миокарда, по-видимому, случается редко (стрелка 5 на рис. 4), обнаружение факторов, предрасполагающих утолщение стенок левого желудочка или,

наоборот, их расширения, будет иметь важнейшее клиническое значение, поскольку позволит предсказывать риск развития сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса в первом случае и систолической сердечной недостаточности во втором.

Как известно, сердечная недостаточность может наблюдаться в условиях как сниженной (стрелка 7 на рис. 4), так и нормальной фракции выброса левого желудочка (стрелка 6 на рис. 4). И если прогрессия бессимптомной систолической дисфункции левого желудочка в клинически очевидную систолическую сердечную недостаточность (стрелка 7 на рис. 4) изучена подробно, то этого нельзя сказать о переходе от бессимптомной концентрической гипертрофии к сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса (стрелка 6 на рис. 4).

Ключевым фактором развития сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у больных с гипертрофией левого желудочка является фиброз миокарда — патологическое состояние, сопровождаемое избыточным отложением в миокарде коллагена за счёт преобладания процессов его синтеза над распадом. Основным следствием фиброза является снижение податливости желудочков. Податливость отражает растяжимость желудочков при их заполнении кровью и является ключевым фактором их диастолического наполнения. Податливость может уменьшаться за счет нескольких причин, таких как увеличения числа волокон коллагена, и за счет нарушения его свойств [21]. Кроме того, в гипертрофированном миокарде уменьшается содержание «эластичного» коллагена III типа и увеличивается содержание «жесткого» коллагена I типа.

Ключевым моментом перехода от бессимптомной диастолической дисфункции к диастолической сердечной недостаточности, и также прогрессирование диастолической дисфункции у больных с диастолической сердечной недостаточностью является фиброз миокарда [10]. Доказано, при уменьшении фиброза миокарда, уменьшается жесткость миокарда [16]. При этом важное значение в прогрессии фиброза миокарда имеет активация минералокортикоидных рецепторов. Так, введение минералокортикоидов пожилым собакам с артериальной гипертонией ассоциировалось с развитием фиброза миокарда и повышением жесткости левого желудочка. У больных с гипертрофией левого желудочка и сердечной недостаточностью уровень ингибитора матриксных металлопротеиназ-1, указывающий на смещение баланса коллагена в сторону фиброза, был выше, чем у больных с гипертрофией левого желудочка, но без сердечной недостаточности [5].

**Реверсия гипертрофии.** Для того чтобы снизить гипертрофию левого желудочка, нужно нормализовать артериальное давление, уменьшить величину механического стресса как ключевого ростового фактора гипертрофического процесса. И это можно видеть на практике. Таким образом, при назначении пациенту гипотензивный препарат может уменьшить массу миокарда левого желудочка (за исключением определенных групп препаратов; [27]).

Переход от артериальной гипертонии к гипертрофии левого желудочка не является движением в одном на-

правлении (стрелка 1 на рис. 3). При надлежащем медикаментозном контроле за артериальным давлением удастся добиться реверсии гипертрофии левого желудочка, что ассоциируется со снижением риска сердечно-сосудистых осложнений, прежде всего смерти из-за сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и инсульта [24].

### Заключение

Больные с гипертоническим сердцем значительно различаются между собой по выраженности гипертрофии левого желудочка и его геометрии. Эти различия можно объяснить не только различиями по перегрузке давлением, но и наличием сопутствующих заболеваний и степени нейрогормональной активации. По всей видимости, значение имеют и определённые генетические влияния, однако это ещё лишь предстоит выяснить. При описании естественного течения гипертонического сердца обычно используют классическую парадигму, согласно которой в ответ на перегрузку давлением развивается адаптивная гипертрофия левого желудочка, направленная на поддержание насосной функции левого желудочка. Однако со временем адаптационные резервы левого желудочка истощаются, развивается систолическая дисфункция. В основу этой парадигмы легли экспериментальные данные, которые в дальнейшем были подтверждены и клинически, но с рядом оговорок. Так, у животных с перегрузкой давлением с помощью фармакологических вмешательств или генных манипуляций можно предотвратить развитие концентрической гипертрофии левого желудочка, что далеко не всегда приводит к сердечной недостаточности несмотря на сохраняющуюся перегрузку давлением. Исходя из этого, медикаментозные вмешательства, тормозящие развитие гипертрофии левого желудочка (например, ингибиторы кальциневрина), в будущем могут оказаться весьма эффективными средствами лечения артериальной гипертонии. Кроме того, переход бессимптомной концентрической гипертрофии левого желудочка в систолическую сердечную недостаточность (в отсутствие инфаркта миокарда), по всей видимости, случается крайне редко. Наконец, у больных с артериальной гипертонией систолическая сердечная недостаточность может возникать, минуя стадию предшествующей концентрической гипертрофии левого желудочка. Пока неясно, как часто это случается и что является триггером подобного перехода; знание же пусковых механизмов структурной перестройки левого желудочка по тому или иному типу позволит уже на этапе артериальной гипертонии прогнозировать дальнейшее течение заболевания (а именно, разовьётся ли у больного гипертрофия или у него сразу произойдёт расширение левого желудочка со снижением его сократимости), и, соответственно, своевременно использовать надлежащие профилактические меры. Что же касается прогрессии от бессимптомного течения гипертрофии до сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, то здесь за последнее время достигнут значительный прогресс в выяснении тонких механизмов, ответственных за эту прогрессию, среди которых наибольшее значение, по всей видимости, имеет фиброз миокарда.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Campanini B. *The World Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life*. - Geneva, World Health Organization; 2002.
2. Kaplan N, Opie L. Controversies in hypertension. // *Lancet*. - 2006. - V.367. - P.168-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)67965-8
3. Schmieder R, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized studies. // *JAMA*. - 1996. - V.275. - P.1507-13.
4. Lavie C., Milani R., Ventura H., Messerli F. Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. // *Am J Cardiol*. - 2006. - V.98. - P.1396-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.037
5. Frohlich E., Apstein C., Chobanian A., Devereux R.B., Dustan H.P., Dzau V., et al. The heart in hypertension. // *N Engl J Med*. - 1992. - V.327. - P.998-1008. DOI: 10.1056/NEJM199210013271406
6. Meerson F. The failing heart. In: Katz A., ed. *Adaptation and de-adaptation*. - New York: Raven Press, 1983.
7. Aurigemma G., Silver K., Priest M., Gaasch W. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. // *J Am Coll Cardiol*. - 1995. - V.26. - P.195-202.
8. Kozáková M., de Simone G., Morizzo C., Palombo C. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. // *Hypertension*. - 2003. - V.41. - P.224.
9. Schwartzberg S., Redfield M.M., From A.M., Sorajja P., Nishimura R.A., Borlaug B.A. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. // *J Am Coll Cardiol*. - 2012. - V.59. - P.442-51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
10. Levy D, Garrison R., Savage D., Kannel W.B., Castelli W.P. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. // *Ann Intern Med*. - 1989. - V.110. - P.101-7.
11. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. // *Сердечная недостаточность*. - 2012. - V.13. - P.287-310. DOI: 10.18087/rhfj.2012.5.1748
12. Cory C., Grange R., Houston M. Role of sarcoplasmic reticulum in loss of load sensitive relaxation in pressure overload cardiac hypertrophy. // *Am J Physiol*. - 1994. - V.266. - P.H68-H78.
13. Arai M., Matsui H., Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. // *Circ Res*. - 1994. - V.74. - P.555-64.
14. De la Bastie D., Levitsky D., Rappaport L., et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca<sup>2+</sup> ATPase gene in pressure-overloaded cardiac hypertrophy in the rat. // *Circ Res*. - 1990. - V.66. - P.554-64.
15. Weber K., Brilla C., Janicki J. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. // *Cardiovasc Res*. - 1993. - V.27. - P.341-8.
16. Palmieri V., Bella J., Arnett D., Liu J.E., Oberman A., Schuck M.Y., et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. // *Circulation*. - 2001. - V.103. - P.102-7.
17. Kim S., Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. // *Pharmacol Rev*. - 2000. - V.52. - P.11-34.

## REFERENCES

1. Campanini B. *The World Health Report: Reducing Risk, Promoting Healthy Life*. - Geneva, World Health Organization; 2002.
2. Kaplan N, Opie L. Controversies in hypertension. *Lancet*. 2006;367:168-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)67965-8
3. Schmieder R, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension: meta-analysis of randomized studies. *JAMA*. 1996;275:1507-13.
4. Lavie C., Milani R., Ventura H., Messerli F. Left ventricular geometry and mortality in patients >70 years of age with normal ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;98:1396-9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.06.037
5. Frohlich E, Apstein C, Chobanian A, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:998-1008. DOI: 10.1056/NEJM199210013271406
6. Meerson F. The failing heart. In: Katz A., ed. *Adaptation and de-adaptation*. New York: Raven Press, 1983.
7. Aurigemma G., Silver K., Priest M., Gaasch W. Geometric changes allow normal ejection fraction despite depressed myocardial shortening in hypertensive left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26: 195-202.
8. Kozáková M., de Simone G., Morizzo C., Palombo C. Coronary vasodilator capacity and hypertension-induced increase in left ventricular mass. *Hypertension*. 2003;41:224.
9. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, Sorajja P, Nishimura RA, Borlaug BA. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:442-51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.062
10. Levy D, Garrison R, Savage D, Kannel WB, Castelli WP. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1989;110:101-7.
11. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Left ventricular filling pressure: pathogenesis and ultrasonic assessment. *Russian Heart Failure Journal*. 2012;13(5):287-309. (in Russ.) DOI: 10.18087/rhfj.2012.5.1748
12. Cory C., Grange R., Houston M. Role of sarcoplasmic reticulum in loss of load sensitive relaxation in pressure overload cardiac hypertrophy. *Am J Physiol*. 1994;266:H68-H78.
13. Arai M., Matsui H., Periasamy M. Sarcoplasmic reticulum gene expression in cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res*. 1994;74:555-64.
14. De la Bastie D, Levitsky D, Rappaport L, et al. Function of the sarcoplasmic reticulum and expression of its Ca<sup>2+</sup> ATPase gene in pressure-overloaded cardiac hypertrophy in the rat. *Circ Res*. 1990;66:554-64.
15. Weber K, Brilla C, Janicki J. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*. 1993;27:341-8.
16. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK, Liu JE, Oberman A, Schuck MY, et al. Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) study. *Circulation*. 2001;103:102-7.
17. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000;52:11-34.
18. Brilla C, Maisch B. Regulation of the structural remodeling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. *Eur Heart J*. 1994;15 (suppl D):45-52.

18. Brilla C., Maisch B. Regulation of the structural remodeling of the myocardium: from hypertrophy to heart failure. // *Eur Heart J.* – 1994. – V.5 (suppl D). – P.45–52.
19. Kawano H., Do Y., Kawano Y., Starnes V., Barr M., et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblast. // *Circulation.* – 2000. – V.101. – P.1130–7.
20. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. // *J Hypertens.* – 1998. – V.16(Suppl). – P.23.
21. Verdecchia P., Shillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Gattobigio R., Zampi I., et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. // *Circulation.* – 1998. – V.97. – P.48.
22. Kent R., McDermott P.J. Passive load and angiotensin II evoke differential responses of gene expression and protein synthesis in cardi[ac myocytes. // *Cir Res.* – 1996. – V.78. – P.829–38.
23. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C. Jr, Mahoney D.W., Bailey K.R., Rodeheffer R.J. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. // *JAMA.* – 2003. – V.289. – P.194–202.
24. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moyé L.A., Basta L., Brown E.J. Jr, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. // *N Engl J Med.* – 1992. – V.327. – P. 669–77. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001
25. Rame J.E., Ramilo M., Spencer N., Blewett C., Mehta S.K., et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. // *Am J Cardiol.* – 2004. – V.93. – P.234–7.
26. Sehgal S., Drazner M. Left ventricular geometry: does shape matter? // *Am Heart J.* – 2007. – V.153. – P.153–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.10.026
27. Ofili E., Cohen J., St Vrain J., et al. Effect of treatment of isolated systolic hypertension on left ventricular mass. // *JAMA.* – 1998. – V.279. – P.778. doi:10.1001/jama.279.10.778
19. Kawano H., Do Y., Kawano Y., Starnes V., Barr M., et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblast. *Circulation.* 2000;101:1130–7.
20. Kahan T. The importance of left ventricular hypertrophy in human hypertension. *J Hypertens.* 1998;16(Suppl):23.
21. Verdecchia P, Shillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97:48.
22. Kent R, McDermott PJ. Passive load and angiotensin II evoke differential responses of gene expression and protein synthesis in cardi[ac myocytes. *Cir Res.* 1996;78:829–38.
23. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003;289:194–202.
24. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327: 669–77. DOI: 10.1056/NEJM199209033271001
25. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, Blewett C, Mehta SK, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2004;93:234–7.
26. Sehgal S., Drazner M. Left ventricular geometry: does shape matter? // *Am Heart J.* – 2007. – V.153. – P.153–5. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.10.026
27. Ofili E., Cohen J., St Vrain J., et al. Effect of treatment of isolated systolic hypertension on left ventricular mass. *JAMA.* 1998;279:778. doi:10.1001/jama.279.10.778

#### Информация об авторах

**Мария Валерьевна Ожерельева** — врач кардиолог-аритмолог, ФГБУ Институт хирургии им А.В. Вишневского, Москва, Россия. E-mail: shimona12@yandex.ru.

**Артём Германович Овчинников** — д.м.н., заведующий лабораторией функциональной диагностики ФГБУ «Национальный диагностический исследовательский центр кардиологии», Москва, artcardio@mail.ru.

#### Information about the author

**Mariya V. Ozhereleva** – A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Moscow, Russia. E-mail: shimona12@yandex.ru.

**Artem G. Ovchinnikov** — Ph.D., Russian Cardiology Scientific-Production Complex, Moscow, Russia, artcardio@mail.ru.

Получено / Received: 01.11.2017

Принято к печати / Accepted: 02.12.2017

© Коллектив авторов, 2017  
УДК 616.12-005.4+616.379-008.64]-089  
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-23-27

## Тактика хирургического лечения ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом

Р.В. Сидоров<sup>1</sup>, Е.П. Талалаев<sup>1</sup>, В.Н. Щетко<sup>1</sup>, И.Ф. Шлык<sup>2</sup>, О.Л. Ерошенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия

Известно, что коронарный атеросклероз имеет более тяжелые последствия при наличии у больного сахарным диабетом (СД), так как сочетание этих двух факторов существенно увеличивает риск развития проявлений ишемических болезней сердца (ИБС), часто сочетающихся с пролонгированными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях, многососудистым поражением, поражением левой коронарной артерии. В связи с этим все большее число больных становятся кандидатами на проведение реваскуляризации миокарда. Несмотря на значительные достижения в эндоваскулярной хирургии, результаты коронарного стентирования у больных СД остаются хуже, чем у больных ИБС без диабета. Результаты крупномасштабных исследований свидетельствуют о несомненных преимуществах проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) у больных СД при характерном для них многососудистом поражении коронарных артерий.

**Ключевые слова:** обзор, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, коронарное стентирование, коронарное шунтирование.

**Для цитирования:** Сидоров Р.В., Талалаев Е.П., Щетко В.Н., Шлык И.Ф., Ерошенко О.Л. Тактика хирургического лечения ишемической болезни сердца у пациентов с сахарным диабетом. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):23-27. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-23-27.

**Контакты:** Сидоров Роман Валентинович, romas-64@mail.ru.

## Surgical treatment of ischemic heart disease in patients with diabetes

R.V. Sidorov<sup>1</sup>, E.P. Talalaev<sup>1</sup>, V.N. Shchetko<sup>1</sup>, I.F. Shlyk<sup>2</sup>, O.L. Eroshenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia

It is known that coronary atherosclerosis has more severe consequences if there is a patient of diabetes, as the combination of these two factors significantly increases the risk of manifestations of CHD, often combined with prolonged atherosclerotic plaques in the coronary artery, multivessel coronary artery disease, lesions of the left coronary artery. In this regard, an increasing number of patients are becoming candidates for a revascularization of a myocardium. Despite significant advances in endovascular surgery, the results of coronary stenting in diabetic patients remain worse than in CHD patients without diabetes. The results of large-scale studies testify to the undoubted benefits of carrying out coronary artery bypass grafting (CABG) in diabetic patients, with their characteristic multi-vessel lesion of coronary arteries.

**Key words:** review; coronary artery disease; diabetes; coronary stenting; coronary artery bypass surgery.

**For citation:** Sidorov R.V., Talalaev E.P., Shchetko V.N., Shlyk I.F., Eroshenko O.L. Surgical treatment of ischemic heart disease in patients with diabetes (review). Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):23-27. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-23-27.

**Corresponding author:** Sidorov Roman Valentinovich, romas-64@mail.ru.

Известно, что доля диабетиков среди всех пациентов кардиологических клиник составляет не менее 50%, а среди пациентов кардиохирургических клиник — от 15 до 40%. С другой стороны, именно сердечно-сосудистые заболевания и, прежде всего, ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляют подавляющее большинство в структуре смертности больных диабетом (до 75%, по Brownwald). Вот почему изучение проблем диабета не только кардиологами, но и кардиохирургами стало сегодня требованием времени.

Результаты лечения ИБС у пациентов с сахарным диабетом сравнивались с таковыми у пациентов без диабета в исследованиях 80-90х гг. В настоящее время не вызывает сомнения, что сопутствующий диагноз сахарный диабет (СД) значительно ухудшает показатели заболеваемости и смертности как ближайшие, так и отдаленные, несмотря на выбранный вид лечения (медикаментозный, эндоваскулярный, КШ) [1].

Известно, что коронарный атеросклероз имеет более тяжелые последствия при наличии у больного СД, так как сочетание этих двух факторов значительно увеличивает риск развития более ранних и острых проявлений ИБС, часто сочетающихся с пролонгированными атеросклеротическими бляшками в коронарных артериях, многососудистым поражением, поражением левой коронарной артерии [2,3,4].

Выбор оптимальной стратегии реваскуляризации у больных СД имеет решающее значение для этих пациентов. По мнению большинства исследователей, несмотря на достижения в коронарной хирургии и кардиологии, по-прежнему наблюдаются более неблагоприятные ранние и отдаленные результаты реваскуляризации миокарда у больных СД, по сравнению с больными без СД. Наличие сопутствующего СД у больного, перенесшего аортокоронарное шунтирование (АКШ) или чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), сопровождается повышенным риском развития послеоперационных осложнений и смерти [5,6].

#### Результаты АКШ и ЧКВ со стентированием у больных СД CASS (Coronary Artery Surgery Study, 1994)

В исследовании сравнивались эффективность медикаментозной терапии с эффективностью КШ. Показано, что хирургическое лечение больных СД сочеталось со снижением смертности на 44% по сравнению с таковой при медикаментозном лечении [1].

BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation)

Исследование реваскуляризации КШ и ангиопластики, посвященное сопоставлению результатов КШ и ТЛБАП у больных с многососудистым поражением коронарного русла. Результаты семилетней смертности больных СД, перенесших КШ, по сравнению с таковой у пациентов, которым проводилась ТЛБАП, соответственно 23,6 и 44,3% ( $p=0,001$ ). Среди больных, получающих инсулинотерапию, риск общей смертности был выше в 1,78 раза, а риск сердечной смертности — в 2,63 раза после ТЛБАП, чем после КШ [7]. Общая смертность в контрольной группе достоверно не отличалась при обо-

их методах реваскуляризации и составила 13%, а среди нерандомизированных пациентов, имеющих СД, — 26% [8]. Более низкой была смертность больных СД, которым проведено МКШ, — 16,8%, по сравнению с таковой у пациентов после АКШ — 45,5%. У пациентов, подвергшихся КШ, реже возникали инфаркты миокарда с формированием зубца Q, по сравнению с теми, кому проведена ТЛБАП.

#### EAST (Emory Angioplasty Versus Surgery Trial)

Исследование результатов ангиопластики и хирургического вмешательства в университете Emory, в котором сопоставлялись отдаленные результаты КШ и ТЛБАП у больных с многососудистым поражением коронарных артерий [9,10]. Смертность составила 24,5 и 39,9% ( $p=0,003$ ) соответственно, что позволило авторам исследования сделать вывод о преимуществе КШ над ТЛБАП у больных ИБС в сочетании с СД.

#### Рандомизированное исследование (ARTS)

Посвящено сравнению результатов стентирования и КШ, в которое включены 1205 пациентов [11]. 600 пациентам выполнена многососудистая имплантация стентов, 605 пациентам — операция коронарного шунтирования. Дизайн работы по многим характеристикам был аналогичен исследованию BARI, в исследовании ARTS также проведен подгрупповой анализ результатов лечения у больных сахарным диабетом (112 больных в группе стентирования и 96 — в хирургической группе). В госпитальном периоде не было выявлено достоверных различий по количеству летальных исходов, частоте острого инфаркта миокарда в исследуемых группах, в том числе, при сравнении подгрупп больных СД и без него. У пациентов с сахарным диабетом наблюдалось более частое развитие острых нарушений мозгового кровообращения после операции шунтирования (4,2%), чем у пациентов после стентирования (0%;  $p=0,041$ ). Через 1 год после лечения также не было выявлено достоверных различий по летальности и развитию кардиоваскулярных осложнений в группе стентирования и хирургической группе. При анализе подгрупп с сахарным диабетом у пациентов с данным заболеванием отмечалось большее число летальных исходов (6,3%) и трансмуральных инфарктов миокарда (5,4%) после имплантации стентов, чем после операции коронарного шунтирования (аналогичные показатели в хирургической группе составили 3,1 и 2,1%). Через 3 года после операции не наблюдалось достоверной разницы по уровню выживаемости среди больных СД-II в группах АКШ и коронарных интервенций. В исследовании не зарегистрировано принципиальной разницы по показателю смертности через 1 и 3 года после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) со стентированием и КШ [12,13]. Рецидив стенокардии и необходимость в повторной реваскуляризации через год после лечения наблюдались чаще у больных после стентирования многососудистых поражений: у больных сахарным диабетом после операции шунтирования необходимость в повторной реваскуляризации возникла в 3,1%, после

стендерования — в 22,3% случаев ( $p < 0,001$ ), у больных без сахарного диабета после операции повторная реваскуляризация проведена в 3,5%, после стентирования — в 15,6% случаев ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов, перенесших имплантацию стентов, при сравнении подгрупп с СД и без него необходимость в повторной реваскуляризации через год была достоверно выше у больных с данным заболеванием ( $p < 0,04$ ) [13].

### Исследование ARTS-II

Проведено сравнение ретроспективных исходов хирургического лечения 600 пациентов (наблюдавшихся в ARTS-I) с исходами 600 проспективно пролеченных при помощи ЧКВ пациентов, каждому из которых было имплантировано несколько стентов, выделяющих сиролimus (СВС). Судя по предварительным данным, в группе, где применялись стенты, выделяющие сиролimus, наблюдался более низкий уровень периоперационного ИМ. В группе КШ по-прежнему сохранялся более низкий процент повторных реваскуляризаций. Следует отметить, что в исследование ARTS-I, в котором сравнивались исходы ЧКВ с использованием металлических стентов и КШ, разница в частоте повторной реваскуляризации была гораздо больше.

ASCERT (American College of Cardiology Foundation — The Society of Thoracic Surgeon collaboration on the Comparative Effectiveness of Revascularizations Strategies)

Исследование объединило несколько баз данных, сравнивались результаты АКШ и ЧКВ, выполненных в период с 2004 по 2007 гг.; отдаленные результаты оценивались на основании данных CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) [14]. В исследование были включены 190 000 пациентов, из которых 1/3 страдали СД (примерно 10% больных в каждой группе были инсулинозависимыми). Среди больных, перенесших ЧКВ, 80% имплантированы стенты с ЛП, 15% — МС, 5% выполнена только баллонная ангиопластика (без стента). По результатам исследования смертность после АКШ оказалась на 20% ниже, чем после ЧКВ. Преимущество АКШ сохранялось и после поправок на дополнительные факторы риска (пол, возраст, индекс массы тела, хронические заболевания легких, низкая фракция выброса левого желудочка, почечная недостаточность, наличие или отсутствие СД).

### CARDia (The Coronary Artery Revascularization in Diabetes)

В рандомизированном исследовании сравнивали результаты АКШ и ЧКВ (71% стентов с лекарственным покрытием) среди пациентов с СД. Достоверных различий в отношении достижения комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) в группах ЧКВ и АКШ за первый год не наблюдалось (11,6 и 10,2% соответственно,  $p=0,63$ ). Существенных различий в показателях смертности (ЧКВ — 3,2%, АКШ — 3,3%,  $p=0,83$ ), развития ИМ (ЧКВ — 8,4%, АКШ — 5,7%,  $p=0,25$ ) и инсультов (ЧКВ — 0,4%, АКШ — 2,5%,  $p=0,09$ ) не выявлены. Повторные реваскуляризации были более частыми в группе ЧКВ (9,9%), по сравнению с АКШ (2,0%,  $p < 0,001$ ).

### SYNTAX (SYnergy between PCI with TAXus and Cardiac Surgery)

В крупном многоцентровом рандомизированном исследовании [15,16] оценивали результаты АКШ и ЧКВ с ЛС у больных с многососудистым коронарным поражением или поражением ствола левой коронарной артерии. В ходе проведения исследования была разработана SYNTAX Score — шкала для оценки тяжести поражения коронарного русла при использовании различных тактик реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий [17]. В настоящее время SYNTAX Score является стандартом оценки тяжести коронарного атеросклероза при ИБС. По результатам исследования, четырехлетняя смертность от всех причин и сердечная смертность были значительно ниже после АКШ, особенно у больных со средним и высоким риском развития осложнений по шкале SYNTAX. В группе больных СД ( $n=452$ ) пятилетняя сердечная смертность была значительно выше после ЧКВ, по сравнению с АКШ (12,7 против 6,5% соответственно,  $p=0,037$ ). Показания к повторной реваскуляризации целевого стеноза также чаще были у больных СД после ЧКВ, по сравнению с АКШ (35,3 против 14,6% соответственно,  $p < 0,001$ ). Пятилетняя частота развития инсульта после АКШ составила 4,7%, что статистически значительно не различалось с результатами в группе после ЧКВ — 3,0% ( $p=0,34$ ). Частота развития инфаркта миокарда также оказалась достоверно выше у больных СД после ЧКВ (ОР — 1,62; 95% ДИ — 0,77 — 3,4) [16]. Таким образом, пятилетняя частота достижения первичных конечных точек среди больных СД, перенесших ЧКВ, была достоверно выше, по сравнению с больными СД после АКШ (26,6 против 18,7% соответственно,  $p=0,005$ ). Важно отметить, что частота осложнений после ЧКВ у больных с инсулинозависимым СД оказалась значительно выше, чем после АКШ, частота развития «больших» кардиоваскулярных и неврологических событий возрас- тала в 2 раза, а смертность — в 3 раза (12,6 против 4,5% соответственно) [15].

### FREEDOM (Freedom Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease)

Исследование было исходно спланировано для выявления оптимальной стратегии реваскуляризации у больных ИБС с многососудистым коронарным поражением и СД. Среди 1900 больных, включенных в исследование, 17% имели двухсосудистое и 83% — трехсосудистое поражение коронарных артерий. Всем больным выполнялась операция АКШ или ЧКВ со стентированием (94% — стенты с ЛП). Средний возраст больных составил  $63 \pm 9,1$  года, средний уровень гликированного гемоглобина — 7,8%. Большинство больных имели сохранную фракцию выброса (средняя общая фракция левого желудочка — 68%). Средний период наблюдения составил 3,8 года. Первичными точками являлись смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. В первые 30 дней послеоперационного наблюдения преимущественно (снижение частоты данных осложнений) зафиксированы в группе после ЧКВ, однако в более поздние

сроки наблюдения частота возникновения первичных точек в группе после АКШ была достоверно ниже, чем в группе после ЧКВ (18,7 и 26,6% соответственно). За исследуемый период в группе после АКШ отмечалось снижение относительного риска наступления первичных точек на 30%. Полученные результаты, в первую очередь, были обусловлены различиями в частоте возникновения инфаркта миокарда (после ЧКВ — 13,9%, после АКШ — 6,0,  $p < 0,0001$ ) и смертности от всех причин (после ЧКВ — 16,3%, после АКШ — 10,9%,  $p < 0,049$ ) [18]. Таким образом, по результатам исследования выполнение операции АКШ у больных СД с многососудистым коронарным поражением, по сравнению с ЧКВ с ЛС, приводит к снижению частоты пятилетней смертности и развития инфаркта миокарда. Частота инсульта достоверно не различалась в первый год наблюдения. Но за пятилетний период частота инсульта оказалась достоверно выше в группе после АКШ, чем после ЧКВ (5,2 против 2,4% соответственно,  $p = 0,03$ ).

Подводя итог сказанному выше, следует отметить, что проведение АКШ способствует улучшению отда-

ленной выживаемости, снижению частоты развития инфаркта миокарда и повторных реваскуляризации у больных СД с многососудистым поражением коронарных артерий по сравнению с таковыми показателями при проведении ЧКВ, однако после выполнения АКШ возрастает риск развития нефатального инсульта. Таким образом, в настоящее время операция АКШ удерживает свои позиции в качестве стандарта лечения больных с многососудистым поражением коронарных артерий и сахарным диабетом. Вполне вероятно, что в скором времени при прогрессирующей ИБС у пациентов, страдающих сахарным диабетом, лечение во многих случаях будет основано на комбинированном применении ЧКВ и хирургических методов. Это позволит соединить низкий процент осложнений ЧКВ и подтвержденный многочисленными данными благоприятный отдаленный исход КШ.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акчурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца // *Вестник РАМН*. – 2012. – №1. – С.14-19.
2. Silva J.A., Escobar A., Collins T.J., Ramee S.R., White C.J. Unstable angina: a comparison of angioscopic findings between diabetic and non-diabetic patients. // *Circulation*. – 1995. – V.92 (7). – P.1731–36.
3. Rask-Madsen C., King G.L. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – V.3(1). – P.46–56. doi: 10.1038/ncpendmet0366
4. Сидоров Р.В., Петяев А.А., Петяев А.М., Поспелов Д.Ю., Долтмурзиева Н.С., Щетко В.Н. Временное внутрикоронарное шунтирование при реваскуляризации миокарда в условиях параллельного искусственного кровообращения // *Медицинский вестник юга России*. – 2016. – №1. – С.72-76.
5. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007. – V.49(15). – P. 1600–6. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.048
6. Kip K.E., Faxon D.P., Detre K.M., Yeh W., Kelsey S.F., Currier J.W. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. // *Circulation*. – 1996. – V.94 (8). – P. 1818–25.
7. Brooks M.M., Jones R.H., Bach R.G., Chaitman B.R., Kern M.J., Orszulak T.A. et al. Predictors of mortality and mortality from cardiac causes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Randomized Trial and Registry // *Circulation*. – 2000. – Vol.101, № 23. – P. 2682–2689.
8. Feher M.D., Elkeles R.S. Lipid modification and coronary heart disease in type 2 diabetes: different the general population // *Heart*. – 1999. – Vol. 81. – P. 10–11.
9. King H., Aubert R.E., Herman W.H. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections // *Diabetes Care*. – 1998. – Vol. 21. – P. 1414–1431.
10. Weintraub W.S., Stein B., Kosinski A., Douglas J.S. Jr., Ghazzal Z.M., Jones E.L., et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. // *JACC*. – 1998. – Vol. 31. – P. 10–19.

#### REFERENCES

1. Akchurin RS, Vlasova EE, Mershin KV. Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary heart disease. *Vestnik RAMN*. 2012;(1):14-19. (In Russ).
2. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ. Unstable angina: a comparison of angioscopic findings between diabetic and non-diabetic patients. *Circulation*. 1995;92(7):1731–36.
3. Rask-Madsen C, King GL. Mechanisms of disease: endothelial dysfunction in insulin resistance and diabetes. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab*. 2007;3(1):46–56. doi: 10.1038/ncpendmet0366
4. Sidorov RV, Petyaev AA, Petyaev AM, Pospelov DY, Doltmurzieva NS, Shchetko VN. Temporary interluminal shunting under conditions of a parallel cardiopulmonary bypass. *Meditinskii vestnik yuga Rossii*. 2016;(1):72-76. (in Russ.)
5. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;49(15):1600–6. doi: 10.1016/j.jacc.2006.11.048
6. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation*. 1996;94(8):1818–25.
7. Brooks MM, Jones RH, Bach RG, Chaitman BR, Kern MJ, Orszulak TA, et al. Predictors of mortality and mortality from cardiac causes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Randomized Trial and Registry. *Circulation*. 2000;101(23):2682–2689.
8. Feher MD, Elkeles RS. Lipid modification and coronary heart disease in type 2 diabetes: different the general population. *Heart*. 1999;81:10–11.
9. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21:1414–1431.
10. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS Jr, Ghazzal ZM, Jones EL, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *JACC*. 1998;31:10–19.
11. Timmis AD. Diabetes. *Brit. Med*. 2001;59:159–172.

11. Timmis A.D. Diabetes. // *Brit. Med.* – 2001. – Vol. 59. – P. 159–172.
12. Legrand V.M., Serruys P.W., Unger F, van Hout B.A., Vrolix M.C., Fransen G.M., et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. // *Ibid.* – 2004. – Vol. 109(9). – P. 1114–1120. doi: 10.1161/01.CIR.0000118504.61212.4B
13. Serruys P.W., Unger F, Sousa J.E., Jatene A., Bonnier H.J., Schönberger J.P., et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. // *N Engl J Med.* – 2001. – V.344(15). – P.1117–24. doi: 10.1056/NEJM200104123441502
14. Weintraub W.S., Grau-Sepulveda M.V., Weiss J.M., O'Brien S.M., Peterson E.D., Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – V.366(16). – P.1467–76. doi: 10.1056/NEJMoa1110717
15. Kappetein P, Head S.J., Morice M.C., Banning A.P., Serruys P.W., Mohr F.W., et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – V.43(5). – P. 1006–13. doi: 10.1093/ejcts/ezt017
16. Banning A.P., Westaby S, Morice M.C., Kappetein A.P., Mohr F.W., Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxeluting stents. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – V.55(11). – P.1067–75. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.057
17. Conroy R.M., Pyorala K., Fitzgerald A.P., Sans S, Menotti A., De Backer G., et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. // *Eur. Heart J.* – 2003. – V.24. – P.987–1003.
18. Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A., Siami F.S., Dangas G., Mack M., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – V.367(25). – P.2375–84. doi: 10.1056/NEJMoa1211585
12. Legrand VM, Serruys PW, Unger F, van Hout BA, Vrolix MC, Fransen GM, et al. Three-year outcome after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *Ibid.* 2004;109(9):1114–1120. doi: 10.1161/01.CIR.0000118504.61212.4B
13. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1117–24. doi: 10.1056/NEJM200104123441502
14. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(16):1467–76. doi: 10.1056/NEJMoa1110717
15. Kappetein P, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013;43(5):1006–13. doi: 10.1093/ejcts/ezt017
16. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxeluting stents. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(11):1067–75. doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.057
17. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003;24:987–1003.
18. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(25):2375–84. doi: 10.1056/NEJMoa1211585

## Информация об авторах

**Сидоров Роман Валентинович**, д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: romas-64@mail.ru.

**Талалаев Егор Павлович**, аспирант кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: talalaev.egor@list.ru.

**Щетко Виталий Николаевич**, аспирант кафедры хирургических болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: vit-rnd@yandex.ru.

**Шлык Ирина Федоровна**, к.м.н., Ростовская областная клиническая больница, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sushkinaif@mail.ru.

**Ерошенко Ольга Леонидовна**, к.м.н., доцент, кафедра ультразвуковой диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: uzi-kafedra@rambler.ru

Получено/Received: 19.06.2017

Принято к печати / Accepted: 07.11.2017

## Information about the authors

**Roman V. Sidorov**, PhD, associate Professor of the surgical diseases chair №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: romas-64@mail.ru.

**Egor P. Talalaev**, post-graduate student of the surgical diseases chair №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: talalaev.egor@list.ru.

**Vitaly N. Shchetko**, post-graduate student of the surgical diseases chair №2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vit-rnd@yandex.ru.

**Shlyk Irina Feodorovna**, PhD, Rostov regional clinical hospital, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sushkinaif@mail.ru.

**Olga L. Eroshenko**, PhD, assistant professor, Department of Ultrasound Diagnostics of the Faculty of Training and Retraining of Specialists, Rostov State Medical University, Rostov-on-don, Russia. E-mail: uzi-kafedra@rambler.ru

© Вишнякова М.В., 2017

УДК 616.133

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-28-35

## Значение КТ-ангиографии в определении тактики лечения пациентов с окклюзирующим поражением внутренней сонной артерии

М.В. Вишнякова (мл.)

*Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия.*

**Цель:** определить информативность КТ-ангиографии в планировании реконструктивных операций при окклюзирующем поражении внутренних сонных артерий. **Материалы и методы:** в 2013-2016 гг. в отделении КТ и МРТ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского обследованы 256 пациентов в рамках предоперационной подготовки при помощи ультразвуковых методов диагностики (исследование брахиоцефальных артерий, оценка кровотока по виллизиевому кругу) и компьютерно-томографической ангиографии (КТА). В ходе анализа степени стеноза ВСА по данным КТА были использованы критерии NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) и ECST (European Carotid Surgery Trial). **Результаты:** было выявлено одностороннее поражение ВСА. У большинства пациентов окклюзирующее поражение в бассейне ВСА сочеталось со стенозами и окклюзиями других локализаций. В 29 случаях (11%) при КТА у пациентов с субокклюзией отмечено дальнейшее выраженное уменьшение просвета артерии на всем протяжении. Из сопутствующих заболеваний, повлиявших на тактику лечения, выявлены аневризмы сосудов головного мозга (4%), образования гортани и глотки (1%), рак легкого (1%). **Выводы:** КТ-ангиографии должна быть включена в обязательный протокол предоперационного обследования пациентов при окклюзирующем поражении ВСА.

**Ключевые слова:** КТ-ангиография, окклюзирующее поражение, внутренняя сонная артерия, хирургическое лечение.

**Для цитирования:** Вишнякова М.В. (мл.) Значение КТ-ангиографии в определении тактики лечения пациентов с окклюзирующим поражением внутренней сонной артерии. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):28-35. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-28-35.

**Контактное лицо:** Вишнякова Марина Валентиновна, cherridra@mail.ru.

## Computed angiography for planning carotid surgery

M.V. Vishnyakova (jr.)

*M.F. Vladimirkii Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia*

**Objective:** to evaluate accuracy of computed angiography in preoperative assessment of carotid occlusive disease. **Material and Method:** During 2013-2016 years 256 patients underwent preoperative examinations, that included ultrasound (study of brachiocephalic arteries (BCA), transcranial Doppler and computed angiography (CTA). Received with computed angiography data were analyzed with criteria NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) and ECST (European Carotid Surgery Trial). **Results:** Unilateral occlusive disease was observed in majority of patients, occlusive lesions in carotid arteries was usually accompanied with changes in other vascular territories. In 29 cases (11%) in patients with internal carotid subocclusion (ICA) a distal diffuse narrowing of lumen was observed. Comorbid diseases that affect management of our patients were: intracranial aneurysms (4%), lesions of larynx and pharynx (1%), lung cancer (1%). **Conclusion:** Computed angiography is necessary for carotid surgery planning.

**Keywords:** computed angiography, occlusive disease, carotid artery, surgical treatment.

**For citation:** Vishnyakova M.V. (jr.) Computed angiography for planning carotid surgery. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):28-35. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-28-35

**Corresponding author:** Marina V. Vishnyakov, cherridra@mail.ru.

## Введение

**Н**арушения мозгового кровообращения (НМК) по ишемическому типу являются одной из самых актуальных проблем современной медицины, до 50% их случаев вызвано окклюзирующим атеросклеротическим поражением брахиоцефальных артерий [1-4].

Для профилактики развития НМК выполняются реконструктивные операции на сонных артериях. По данным международных и российских рекомендаций, показаниями к реваскуляризации являются сужение ВСА более 50% у пациентов с неврологической симптоматикой и более 60% у асимптомных пациентов [2, 5].

Для планирования операции и уменьшения риска осложнений во время и после операции, проводится детальное обследование пациента, включающее различные методы визуализации экстракраниальных отделов сонных артерий и сосудов головного мозга.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является основным методом определения степени сужения просвета сосуда, характеристики и протяженности атеросклеротической бляшки [6,7]. К недостаткам УЗИ относятся операторозависимость, ограничение возможностей в визуализации труднодоступных участков, недостаточная чувствительность и специфичность при оценке интракраниального кровотока. Затруднена диагностика субокклюзии артерии от ее полной окклюзии [2].

КТ-ангиография (КТА) — это высоко информативный метод оценки состояния сонных артерий, при котором возможно получить изображение сосудов, кровоснабжающих головной мозг, от дуги аорты на всем протяжении, оценить степень стеноза сонных артерий, исключить поражение интракраниальных сосудов [7]. КТА с большой точностью дифференцирует критические поражения ВСА от ее полной окклюзии. В выявлении выраженных

сужений КТА демонстрирует чувствительность и специфичность более 90% и 95%, соответственно [8].

Несмотря на указанные преимущества, КТА не включена в стандартный алгоритм обследования пациентов перед реконструктивной операцией на сонных артериях и используется только в отдельных сложных случаях.

Цель исследования — определить роль КТА при планировании реконструктивных операций на внутренних сонных артериях при их окклюзирующем поражении.

## Материалы и методы

За 2013-2016 гг. в отделении КТ и МРТ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского при предоперационной подготовке было обследовано 256 пациентов с помощью ультразвуковых методов диагностики и рентгеновской компьютерной томографии. УЗИ проведено на аппаратах Philips Ui22 (Нидерланды) и GE Vivid 7 (США) с исследованием брахиоцефальных сосудов, оценкой кровотока по виллизиевому кругу при помощи транскраниального дуплексного сканирования. КТА выполнялась на томографе Philips iCT256 с низкодозовым бесконтрастным исследованием, артериальной и венозной (также низкодозовой) фазам контрастного усиления с в/венным болюсным введением неионного контрастного препарата (в концентрации йода 370, объемом 50-60мл со скоростью 4-4,5мл/сек). КТА выполнялась на всем протяжении БЦА и сосудов головного мозга от дуги аорты до конвекситальных отделов головы. При анализе данных КТА в оценке степени стеноза ВСА на уровне луковицы использовались критерии (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) и ECST (European Carotid Surgery Trial). (Рисунок 1) [9,10]. При КТА выделились стеноз ВСА — более 50%, выраженный, критический стеноз ВСА, субокклюзия и локальная окклюзия ВСА — более 70%.

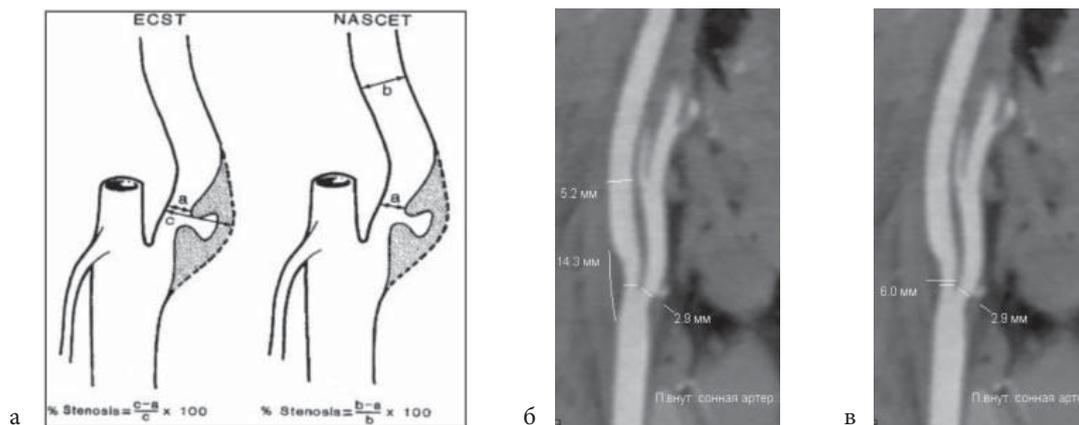


Рисунок 1, а — схема определения степени стеноза по NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) и ECST (European Carotid Surgery Trial) [11]; б, в — КТ-ангиография брахиоцефальных артерий, артериальная фаза болюсного контрастного усиления, использование программы для углубленного анализа сосудистого русла: б — изменение степени стеноза по NASCET — менее 50%, в — изменение степени стеноза по ECST около 50%.

Figure 1, a — assessment of carotid stenosis according to NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) and ECST (European Carotid Surgery Trial) [11]; b, c — CT-angiography of brachiocephalic arteries, arterial phase of bolus contrast enhancement, program for advanced vascular analysis: b — assessment with NASCET criteria — less than 50%, with ECST criteria about 50%.

Таблица/ Table 1.

**Распределение пациентов по выраженности окклюдизирующего поражения на уровне бифуркации ОСА и луковицы ВСА**

*Distribution of patients according to degree of atherosclerotic changes in bifurcation of common carotid artery (CCA) and bulb of internal carotid artery (ICA)*

Атеросклеротическое поражение бифуркации ОСА и луковицы ВСА <i>Degree of atherosclerotic changes in bifurcation of CCA and bulb of ICA</i>	Количество пациентов <i>Amount of patients</i>
Более 60% NASCET <i>More than 60% NASCET</i>	115 (45%)
Более 70% NASCET <i>More than 70% NASCET</i>	52 (20%)
Критическое сужение просвета <i>Critical stenosis</i>	85 (33%)
Локальная окклюзия ОСА или ВСА <i>Local occlusion of CCA or ICA</i>	4 (2%)

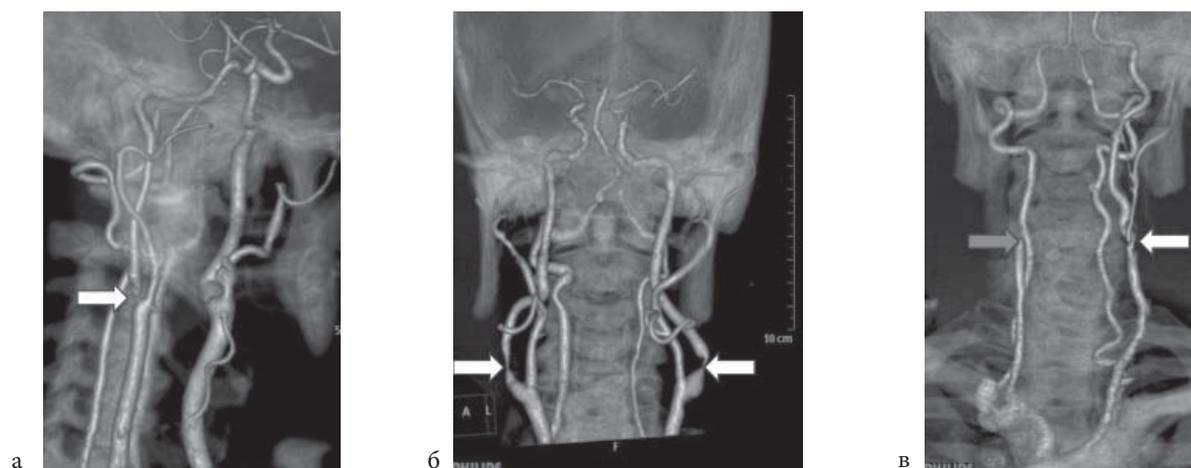
**Результаты**

При оценке выделены следующие варианты (табл. 1):

1. Более 60% NASCET, значения соответствовали 80% степени стеноза по ECST — 115 человек (45% от общего количества пациентов).
2. Более 70% NASCET, значения соответствовали 90% стенозу по ECST — 52 пациента (20% от общего количества пациентов).
3. Критическое сужение просвета ВСА. При данном варианте поражения просвет артерии на уровне атеросклеротической бляшки представлялся суженным до нитевидного уровня, что делало недостоверными попытки измерить его диаметр. Подобные максимально выраженные изменения у пациентов выявлялись в 85 случаях

(33% от общего количества пациентов). В данной группе пациентов можно выделить две подгруппы: пациентов с критическим стенозом ВСА (56 пациентов) и пациентов с субокклюзией ВСА (29 пациентов).

4. Локальная окклюзия артерий. К данной достаточной редкой группе отнесены пациенты двух схожих категорий. У пациентов выявлялась локальная окклюзия ВСА в устье с дальнейшим коллатеральным кровотоком через восходящую глоточную артерию (2 человека — 1% от общего количества пациентов), а также локальная окклюзия общей сонной артерии (ОСА), сопровождавшаяся сохраненным кровотоком по ВСА из коллатеральных ветвей по наружной сонной артерии (НСА), — 2 человека (1% от общего количества пациентов).



**Рисунок 2.** КТ-ангиография брахиоцефальных артерий, артериальная фаза болюсного контрастного усиления, 3D-реконструкции: а — односторонний стеноз правой ВСА (белая стрелка), б — двусторонний стеноз ВСА (белые стрелки), в — сочетание окклюзии правой ВСА (серая стрелка) и стеноза левой ВСА (белая стрелка).

**Figure 2.** CT-angiography of brachiocephalic arteries, arterial phase of bolus contrast enhancement, 3D-reconstruction: a — unilateral stenosis of right ICA (white arrow), b — bilateral stenosis of ICA (white arrows), c — occlusion of one ICA (grey arrow) and stenosis of contralateral ICA (white arrow).

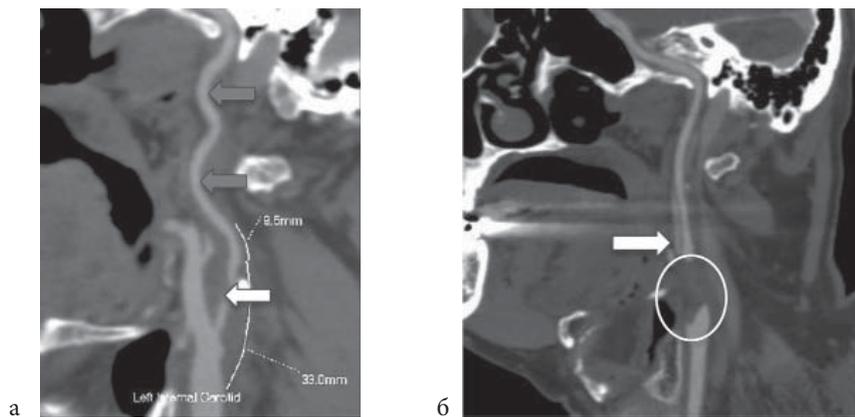


Рисунок 3. КТ-ангиография брахиоцефальных артерий, артериальная фаза болюсного контрастирования, использование программы для углубленного анализа сосудистого русла: а — диффузное пролонгированное уменьшение калибра левой внутренней сонной артерии на всем протяжении (серые стрелки), критический стеноз в луковиче (белая стрелка), б — локальная окклюзия левой внутренней сонной артерии на уровне луковичи (белый овал). Восходящая глоточная артерия отходит от ВСА (белая стрелка). Диффузное пролонгированное уменьшение калибра левой ВСА на всем протяжении.

Figure 3. CT-angiography of brachiocephalic arteries, arterial phase of bolus contrast enhancement, program for advanced vascular analysis: a — diffuse narrowing of ICA (grey arrows), critical stenosis in ostium (white arrow), b — local ICA occlusion in it's bulb (white ellipse). Ascending pharyngeal artery arises from ICA (white arrow). Diffuse narrowing of all segments of ICA.

Таблица/ Table 2.

Варианты сочетанного окклюдизирующего поражения БЦА  
Variants of complex occlusive changes in BSA

Варианты сочетанного поражения БЦА Variants of complex changes in BSA	Количество пациентов Amount of patients
Поражение ОСА и ВСА Changes in CCA and ICA	51
Поражение подключичной артерии и ВСА Changes in subclavian artery and ICA	22
Поражение брахиоцефального ствола, ОСА и ВСА Changes in brachiocephalic trunk, CCA and ICA	1

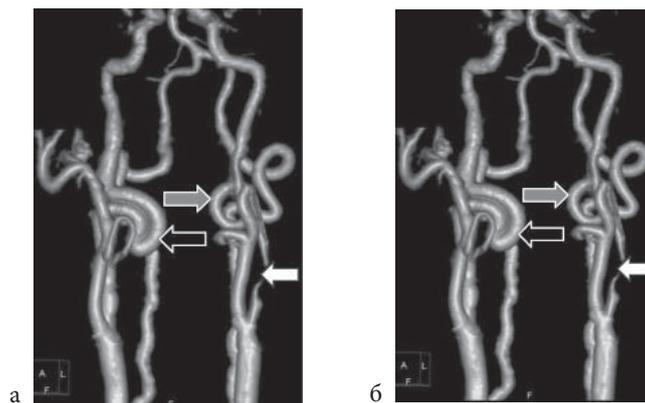


Рисунок 4. КТ-ангиография брахиоцефальных артерий, артериальная фаза болюсного контрастного усиления, 3D-реконструкции: а — сочетание окклюзии брахиоцефального ствола (белый овал), правой общей и внутренней сонных артерий (серая стрелка), критического стеноза левой ОСА в устье (белая стрелка); б — сочетание критического сужения левой ВСА в луковиче (белая стрелка) с петлеобразованием в вышележащих экстракраниальных отделах (серая стрелка). Выраженный С-образный изгиб правой ВСА в экстракраниальных отделах (черная стрелка).

Figure 4. CT-angiography of brachiocephalic arteries, arterial phase of bolus contrast enhancement, 3D-reconstruction: a — combination of brachiocephalic trunk (white ellipse), right common and internal carotid arteries (grey arrow), critical stenosis of left CCA in the ostium (white arrow); b — combination of critical stenosis of left ICA in the bulb (white arrow) with coiling in upper extracranial part (grey arrow). Kinking of right ICA in extracranial part (black arrow).

Изолированное поражение ВСА было выявлено в 71% случаев (182 пациента), сочетание окклюзирующего поражения ВСА с изменениями в других сосудистых бассейнах — в 29% (74 пациента) (табл. 2, рис. 4а).

В 60 случаях была выявлена деформация ВСА с формированием разнообразных вариантов извитости (рис. 4б). Данные изменения принимались в виду в случае планирования оперативного вмешательства и в случае выраженной извитости (подтвержденной изменением гемодинамических показателей при УЗИ), доступной для оперативного вмешательства, ее резекция проводилась 7ми пациентам в данной группе.

Было отмечено практически полное соответствие данных УЗИ и КТ-ангиографии в определении степени стеноза ВСА. В 3х случаях визуализация артерии выше уровня атеросклеротической бляшки была ограничена, в одном случае у пациента локальную окклюзию ВСА с ее дальнейшим коллатеральным кровотоком через восходящую глоточную артерию приняли за протяженную окклюзию (см. рис. 3).

Всего интракраниальное поражение сосудов головного мозга было выявлено в 13 случаях (5% от общего количества пациентов). Схематично распределение патологии представлено в табл. 3. В 3х случаях, по данным транскраниального дуплексного сканирования, были заподозрены выраженные стенозы СМА, которые при проведении КТА не были подтверждены.

Из сопутствующих заболеваний, повлиявших на тактику лечения пациентов, были выявлены аневризмы сосудов головного мозга (4%), образования гортани и глотки (1%), рак легкого (1%). Самыми частыми изменениями, не оказавшими влияния на тактику ведения пациентов, были буллезная эмфизема легких (14%) и заболевания околоносовых пазух (12%).

Все пациенты, включенные в исследование, были прооперированы. По вариантам оперативного вмешательства пациентов разделяли на следующие категории (табл. 4). В одном случае у пациента одномоментно была выполнена операция на сонных артериях и удаление выявленного при КТА образования черпалонадгортанной

Таблица/ Table 3.

**Распределение патологических изменений сосудов Виллизиева круга**  
*Distribution circle of Willis vessels pathological changes*

Вид патологических изменений <i>Type of pathological changes</i>	Количество пациентов
Окклюзия средней мозговой артерии (СМА) <i>Occlusion of middle cerebral artery (MCA)</i>	2
Стеноз СМА/крупных ветвей СМА <i>Stenosis of MCA /it's large branches</i>	7
Окклюзия задней мозговой артерии <i>Occlusion of posterior cerebral artery</i>	2
Стеноз задней мозговой артерии <i>Stenosis of posterior cerebral artery</i>	1
Окклюзия передней мозговой артерии <i>Occlusion of anterior cerebral artery</i>	1

Таблица/ Table 4

**Распределение пациентов в зависимости от выполненной операции**  
*Distribuiion of patients according to surgery type*

Вид оперативного вмешательства <i>Surgery type</i>	Количество пациентов
Эверсионная каротидная эндартерэктомия (в том числе с резекцией патологической деформации ВСА) <i>Eversion carotid endarterectomy (also with resection of ICA deformation)</i>	496 (83,3%)
Классическая каротидная эндартерэктомия <i>Classic carotid endarterectomy</i>	33 (5,6%)
Протезирование ВСА <i>ICA bypass grafting</i>	51 (8,6%)
Протезирование ОСА с эверсионной каротидной эндартерэктомией из ВСА <i>CCA bypass grafting with eversion carotid endarterectomy from ICA</i>	11 (1,8%)
Подключично-сонное шунтирование <i>Subclavian-carotid shunting</i>	3 (0,5%)
Сонно-подключичное шунтирование с эндартерэктомией из ВСА <i>Carotid-subclavian shunting with eversion carotid endarterectomy from ICA</i>	1 (0,2%)

складки, еще в одном случае — реконструкция сонных артерий и клиппирование выявленной аневризмы области ПМА-ПСА (рис. 5,6).

### Обсуждение

На настоящий момент в зарубежных и в российских национальных рекомендациях не представлен единый протокол обследования пациента, которому планируется провести реконструктивную операцию по поводу окклюзирующего поражения внутренних сонных артерий [2,5].

При высокой информативности в оценке атеросклеротического поражения на доступных уровнях, ультразвуковой метод имеет ограничения в визуализации со-

стояния артерий на уровне интраторакальных отделов и под основанием черепа. В нашем исследовании в случае выраженного диффузного поражения сонных артерий оценить вышележащие отделы ВСА при помощи УЗИ не удалось в 3 случаях.

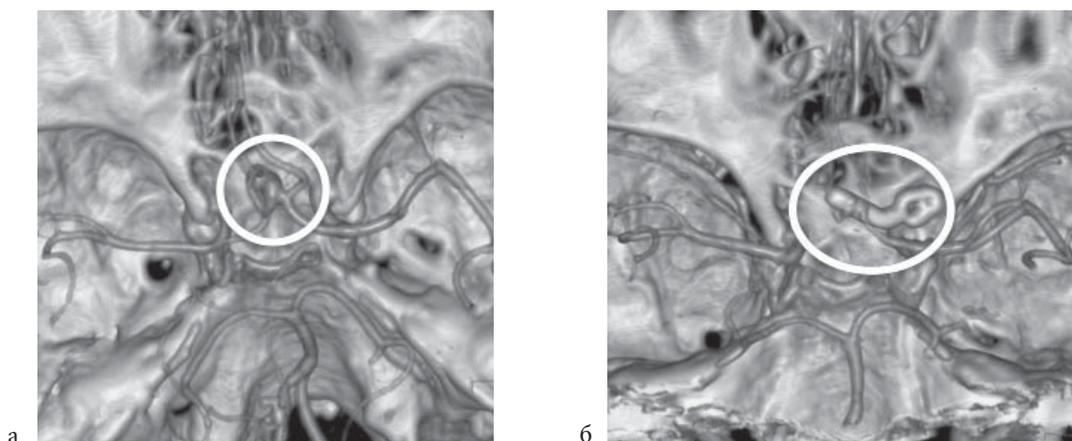
При КТА интракраниальное поражение было отмечено в 5%. Подобные изменения могут повлиять на тактику ведения пациентов, так как у пациентов со стенозами интракраниальных сосудов частота НМК по ишемическому типу может достигать 50-60% [12].

Сложности при УЗИ возникают при субокклюзии с пролонгированным уменьшением просвета сосуда в вышележащих отделах, дифференциации подобных изменений с протяженной окклюзией артерии. Впервые подобные изменения были описаны в 1970 г. Данная ситуация



**Рисунок 5.** КТА брахиоцефальных артерий, артериальная фаза контрастирования, трехмерная реконструкция: а — исследование перед операцией, критический стеноз ОСА (белая стрелка), субокклюзия ВСА (серая стрелка); б — послеоперационное исследование, гомогенное контрастирование реконструированных сонных артерий (зеленые стрелки).

*Figure 5. CT-angiography of brachiocephalic arteries, arterial phase of bolus contrast enhancement, 3D-reconstruction: a — preoperative study, critical stenosis of CCA (white arrow), subocclusion of ICA (grey arrow); b — postoperative study, homogeneous enhancement of reconstructed arteries (green arrows).*



**Рисунок 6.** КТА брахиоцефальных артерий, артериальная фаза контрастирования, трехмерная реконструкция: а — исследование перед операцией, мешотчатая аневризма области ПМА-ПСА (красный круг), б — послеоперационное исследование, состояние после клиппирования аневризмы области ПМА-ПСА (черный овал).

*Figure 6. CT-angiography of brachiocephalic arteries, arterial phase of bolus contrast enhancement, 3D-reconstruction: a — preoperative study, saccular aneurysm in the area of ACA-ACA (white circle), b — postoperative study after aneurysm clipping (white ellipse).*

во всех случаях выявляется в сочетании с субокклюзией ВСА, когда просвет артерии сужен до нитевидного калибра. В современной литературе выделяют субокклюзию с дистальным коллапсом артерии и субокклюзию без дистального коллапса артерии, когда просвет ВСА в вышележащих отделах сохраняет свой калибр [13].

В среднем, частота случайно выявленных интракраниальных аневризм варьирует от 2,3 до 7% [14,15]. По данным исследования, частота аневризм сосудов головного мозга составила 4%, что соответствует средним значениям такого показателя как в популяции в целом (5%), так и значениям в наиболее крупных исследованиях, посвященных сочетанию данных патологий [14,15].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Инсульт: Руководство для врачей* / Под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013.
2. *Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий.* — 2013.
3. Верещагин Н.В. Роль поражений экстракраниальных отделов магистральных отделов головы в патогенезе нарушений мозгового кровообращения // *Сосудистые заболевания нервной системы.* - Смоленск, 1980.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. // *Журн. невропат. и психиатр.* — 2003. - №9. — С.66-70.;
5. Ricotta J.J., Aburahma A., Ascher E., Eskandari M., Faries P., et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease // *J Vasc Surg.* — 2011. — V.54(3). — P.e1-31. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.031
6. Buskens E., Nederkoorn P.J., Buijs-Van Der Woude T., Mali W.P., Kappelle L.J., et al. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. // *Radiology.* — 2004. — V.233. — P.101–112. DOI: 10.1148/radiol.2331030863
7. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P., Bruno A., Connors J.J., et al. Guidelines for the Early Management of Patient With Acute Ischemic Stroke. // *Stroke.* — 2013. — V.44. — P.870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a
8. Gladstone D.J., Kapral M.K., Fang J., Laupacis A., Tu J.V. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. // *CMAJ.* — 2004. — V.170. — P.1099–1104. doi: 10.1503/cmaj.1031349
9. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett H.J.M., Taylor D.W., Haynes R.B., Sackett D.L., et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. // *N Engl J Med.* — 1991. — V.325. — P.445–453. DOI: 10.1056/NEJM199108153250701
10. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). // *Lancet.* — 1998. — V.351 (9113). — P.1379-87.
11. Brott T.G., Halperin J.L., Abbara S., Bacharach J.M., Barr J.D., et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary // *Journal of NeuroInterventional Surgery.* — 2011. — V.3. — P.100-130. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d8d78
12. Choi Y.J., Jung S.C., Lee D.H. Vessel Wall Imaging of the Intracranial and Cervical Carotid Arteries. // *Journal of Stroke.* — 2015. — V.17(3). — P.238-255. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.238

## Вывод

Таким образом, результаты исследования показывают необходимость включения КТ-ангиографии в протокол обязательного предоперационного обследования пациентов с окклюзирующим поражением ВСА. Данный метод позволяет более четко визуализировать изменения, предполагаемые при УЗИ, диагностировать дополнительные поражения сосудов на всем протяжении, а также оценить сопутствующую патологию на уровнях сканирования.

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## REFERENCES

1. Stakhovskaya LV, Kotova SV. (Eds.) *Stroke: A guideline for doctors.* Moscow; 2013 (in Russ.).
2. *National guidelines for management of patients with brachiocephalic artery disease.* Moscow; 2013 (in Russ.).
3. Vereshchagin NV. The role of extracranial divisions of the main arteries of the head in the pathogenesis of disorders of cerebral circulation. In: *Vascular diseases of the nervous system.* Smolensk; 1980; 23–6 (in Russ.).
4. Gusev E.I., Skvorcova V.I. Cerebral ischemia. *Zhurn. nevropat. i psihiatr.* 2003;(9):66-70. (in Russ.).
5. Ricotta JJ, Aburahma A, Ascher E, Eskandari M, Faries P, et al. Updated Society for Vascular Surgery guidelines for management of extracranial carotid disease. *J Vasc Surg.* 2011;54(3):e1-31. doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.031
6. Buskens E, Nederkoorn PJ, Buijs-Van Der Woude T, Mali WP, Kappelle LJ, et al. Imaging of carotid arteries in symptomatic patients: cost-effectiveness of diagnostic strategies. *Radiology.* 2004;233:101–112. DOI: 10.1148/radiol.2331030863
7. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, et al. Guidelines for the Early Management of Patient With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2013;44:870-947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a
8. Gladstone DJ, Kapral MK, Fang J, Laupacis A, Tu JV. Management and outcomes of transient ischemic attacks in Ontario. *CMAJ.* 2004;170:1099–1104. doi: 10.1503/cmaj.1031349
9. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, et al. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445–453. DOI: 10.1056/NEJM199108153250701
10. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet.* 1998;351(9113):1379-87.
11. Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Journal of NeuroInterventional Surgery.* 2011;3:100-130. doi: 10.1161/CIR.0b013e31820d8d78
12. Choi YJ, Jung SC, Lee DH. Vessel Wall Imaging of the Intracranial and Cervical Carotid Arteries. *Journal of Stroke.* 2015;17(3):238-255. doi: 10.5853/jos.2015.17.3.238

13. Johansson E., Fox A.J. Carotid Near-Occlusion: A Comprehensive Review, Part 1—Definition, Terminology, and Diagnosis. // *Am J Neuroradiol.* – 2016. – V.37. – P.2-10. DOI: 10.3174/ajnr.A4432
14. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical interventions. // *N. Engl. J. Med.* - 1998. - Vol.339, N.24. - P.1725-1733. DOI: 10.1056/NEJM199812103392401
15. Крылов В.В., Годков И.М. Эпидемиология и этиопатогенез аневризм и субарахноидальных кровоизлияний. // *Хирургия аневризм головного мозга: в 3-х т.* – М.: Изд-во Т.А. Алексеева, 2011.
13. Johansson E, Fox AJ. Carotid Near-Occlusion: A Comprehensive Review, Part 1—Definition, Terminology, and Diagnosis. *Am J Neuroradiol.* 2016;37:2-10. DOI: 10.3174/ajnr.A4432
14. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical interventions. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(24):1725-1733. DOI: 10.1056/NEJM199812103392401
15. Krylov VV, Godkov IM. Epidemiology and etiopathogenesis of aneurysms and subarachnoid hemorrhages. In: *Hirurgija anevrizm golovnogogo mozga: v 3-h t.* M.: Izd-vo T.A. Alekseeva, 2011.

#### Информация об авторе

**Вишнякова Марина Валентиновна** — к.м.н., старший научный сотрудник, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия. ORCID: 0000-0003-3838-636X. E-mail: cherridra@mail.ru

#### Information about the author

**Marina V. Vishnyakova (jr.)** – PhD, M.F. Vladimirskii Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia. ORCID: 0000-0003-3838-636X. E-mail: cherridra@mail.ru

Поступила/Received: 01.12.2017

Принята к публикации/Accepted: 11.12.2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.14-074-08

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-36-46

## Возможные пути совершенствования комплексного лечения трофических язв венозной этиологии и оценки ее эффективности

С.Г. Гривенко, В.В. Изосимов, Э.Э. Умеров

*Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета  
им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия*

**Цель:** улучшение результатов комплексного лечения больных с венозными трофическими язвами нижних конечностей путем разработки и внедрения новых методов фармакотерапии с морфологической, иммуногистохимической и биохимической оценкой репаративных процессов. **Материалы и методы:** обследованы две клинические группы (72 пациента с хронической венозной недостаточностью С6 класса по СЕАР). Проведено комплексное лечение с изучением морфологических особенностей биоптатов трофических язв и мониторингом уровня неоптерина. В обеих группах применяли многокомпонентные антибактериальные водорастворимые мази, дополняемые компрессионной терапией и назначением флеботонизирующих препаратов. Первая группа — 52 пациента, у которых в комплексном лечении трофических язв применялись оротат магния и энтеросорбция диоктаэдрическим смектитом, вторую — 20 больных, не получавших предлагаемую дополнительную терапию. **Результаты:** доказана эффективность сочетанного применения препаратов магния и энтеросорбции. **Выводы:** включение в комплексное лечение трофических язв венозного генеза препаратов органического магния и энтеросорбции позволяет ускорить процесс заживления и сократить сроки пребывания больных в стационаре.

**Ключевые слова:** трофические язвы, макрофаги, неоптерин, комплексное лечение

**Для цитирования:** Гривенко С.Г., Изосимов В.В., Умеров Э.Э. Возможные пути совершенствования комплексного лечения трофических язв венозной этиологии и оценки ее эффективности. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):36-46. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-36-46

**Контактное лицо:** Гривенко Сергей Геннадиевич, hryva@mail.ru.

## Alternatives options to improve integrated treatment of trophic ulcers of venous etiology and assessment of its effectiveness

S.G. Grivenko, V.V. Izosimov, E.E. Umerov

*S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia*

**Objective:** to improve the results of complex treatment of patients with trophic venous ulcers of the lower extremities by developing and introducing new methods of pharmacotherapy with morphological, immunohistochemical and biochemical evaluation of the reparative processes. **Materials and methods:** 72 patients with chronic venous insufficiency of C6 class under CEAP, in two clinical groups, underwent complex treatment and morphological features of trophic ulcers biopsies and monitoring of neopterin level were prospectively studied. In both groups, multicomponent antibacterial water-soluble ointments were used for topical treatment, which was supplemented with compression therapy and use of phlebotonics. The first group consisted of 52 patients who additionally received magnesium orotate and enterosorption with dioctahedral smectite in the complex treatment of trophic ulcers, and the second group included 20 patients who did not receive the proposed additional therapy. **Results:** The effectiveness of the combined use of magnesium preparations and enterosorption has been proved. **Conclusion:** The inclusion of preparations of organic magnesium and enterosorption in complex treatment of trophic ulcers of venous etiology allows the acceleration of the healing process and shorten the period of stay of patients in the hospital.

**Key words:** trophic ulcers, macrophages, neopterin, complex treatment

**For citation:** Grivenko SG, Izosimov VV, Umerov EE. Alternatives options to improve integrated treatment of trophic ulcers of venous etiology and assessment of its effectiveness. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):36-46. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-36-46

**Corresponding author:** Sergei G. Grivenko, hryva@mail.ru

### Введение

**П**роблема лечения длительно незаживающих ран, к которым относятся трофические язвы (ТЯ), постоянно находится в поле зрения специалистов различных медицинских специальностей, но до настоящего времени представляет одну из сложнейших проблем [1]. Высокая распространенность длительно незаживающих ран приходится на экономически развитые страны. В США хроническими язвами различной этиологии страдают до 6,5 млн пациентов. Частота заболевания в России и Западной Европе составляет от 1 до 4% населения и остается неизменной многие годы. Среди российских граждан насчитывается более 2,5 млн пациентов с ТЯ нижних конечностей [2]. ТЯ венозной этиологии составляют более 52% от всех язв нижних конечностей [3]. В России ежегодно образуется до 700 тыс. новых ТЯ на фоне хронической венозной недостаточности (ХВН) [4].

Современные стратегия и тактика лечения венозных ТЯ предполагают дифференцированный подход и комбинацию разных методов консервативного и оперативных вмешательств [5,6]. В последнее время появились работы, доказывающие положительную роль энтеросорбентов в лечении осложненных форм варикозной болезни [7]. Лечебная эффективность энтеросорбции зависит от ряда факторов, в том числе от направленности лечебного действия сорбента, который используется. Особый интерес представляет диоктаэдрический смектит (ДЭС). ДЭС относится к числу сорбентов, высоко стандартизированных по сырью, из которого его получают; имеет прочную полимерную кремнеорганическую основу, содержащую в качестве гетероатомов алюминий и магний, координирующих вокруг себя ОН-группы. Пористая структура обеспечивает «мягкость» действия ДЭС и совместимость при контакте с биологическими средами [8]. Содержащийся в ДЭС магний также важен для процессов репарации. Магний является модулятором роста соединительной ткани, а препараты магния могут быть весьма полезны для оптимизации процессов ранозаживления [9].

Однако, несмотря на очевидный прогресс современных методов комплексного лечения, большинство ТЯ рецидивирует в течение 2 месяцев после выписки из стационара, причем рецидивирование не зависит от метода лечения и причины изъязвления [10]. Очевидно, что на современном этапе развития хирургии прогресс в этом вопросе невозможен без выявления морфологических особенностей хронических ран [1].

Заживление тканевого дефекта представляет собой многокомпонентный процесс с участием различных типов клеток, имеющих сложные взаимоотношения в различные временные периоды. В области длительно существующего раневого дефекта изменяются межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия [11]. Правильное понимание особенностей, свойственных каждому типу клеток, участвующих в восстановительных процессах, обеспечивает успех в выборе метода лечения и по-

зволяет оптимизировать течение раневого процесса [12]. Ключевую роль в репаративных процессах хронических ран отводят макрофагам (МФ) [13]. МФ индуцируют миграцию фибробластов, синтез коллагена и ангиогенез, секретируют множество цитокинов и ростовых факторов, таких как TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, ILGF-1, PDGF, VEGF, TGF $\alpha$ , TGF $\beta$  и CSF1 [14,15]. МФ также являются основным источником неоптерина — одного из надежных лабораторных показателей, отражающего активность воспаления и активацию клеточного иммунитета [15,16]. Понимание этих морфологических и биохимических особенностей создает фундаментальные предпосылки для разработки перспективных методов лечения [1].

Цель исследования — улучшение результатов комплексного лечения больных с венозными ТЯ нижних конечностей путем разработки и внедрения новых методов фармакотерапии с морфологической, иммуногистохимической и биохимической оценкой репаративных процессов.

### Материал и методы

Материалы исследования базируются на проспективном анализе результатов обследования и комплексного лечения 72 пациентов с ХВН С6 класса по СЕАР, находившихся на лечении в хирургических отделениях клинических баз Медицинской академии им. С.И. Георгиевского КФУ им. В.И. Вернадского в период с 2012 по 2016 гг.

Критериями включения пациентов в исследование были возраст старше 18 лет, пол любой, отсутствие беременности, подтвержденная ХВН С6 клинического класса, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения — отказ пациента от участия на любом этапе лечения, невозможность сотрудничать с пациентом, наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации и остром периоде, период лактации, беременность в ходе исследования, наличие сахарного диабета, наличие клинически значимой артериальной патологии нижних конечностей.

Все больные были разделены на две группы. Первую (основную) группу составили 52 пациента, у которых дополнительно в комплексном лечении ТЯ применялись оротат магния и энтеросорбция ДЭС<sup>1,2</sup>. При назначении базисной терапии, а именно препаратов диосминного ряда, дезагрегантов, против отежной терапии и компрессионного трикотажа больным дополнительно назначали оротат магния. Последний больные принимали по 2 таблетки (1000 мг) 3 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 1 таблетке (500 мг) 2-3 раза в день. Продолжительность курса составляла не менее 4-6 недель. Исходя из состояния больного возможно назначение повторных курсов лечения. В качестве препарата, содержащего ДЭС, использовали диоктаэдрический смектит (энтеросорбент «Бента»), разработанный на основе Крымской голубой глины. Он обладает адсорбционными, мукопротекторными и цитопротекторными свойствами.

<sup>1</sup> Патент України на корисну модель №89297/ 10.04.14. Бюл. №7. Гривенко С.Г., Изосімов В.В.

<sup>2</sup> Патент України на корисну модель №112033/ 25.11.16. Бюл. №22. Дзюбановський І.Я., Гривенко С.Г., Изосімов В.В. Спосіб лікування ускладненої варикозної хвороби нижніх кінцівок. Спосіб консервативного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок

Мукопротективный эффект диасмектита обусловлен его способностью защищать слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, образуя поливалентные связи с гликопротеидами слизи, связываясь с поврежденными участками, восстанавливая целостность надэпителиального слизистого слоя, увеличивая его массу, вязкость и защитные свойства [17]. Диоктаэдрический смектит назначали в комплексной терапии в дозе 3 грамма трижды в день за 30 минут до приема пищи. Для этого больные диоктаэдрический смектит растворяли в 100 мл теплой питьевой воды, тщательно перемешивали и принимали внутрь. Курс приема составлял 7 дней. Средний возраст пациентов этой группы составил  $62,80 \pm 1,52$  лет. Вторую (контрольную) группу, составили 20 больных, не получавших предлагаемую дополнительную терапию. Средний возраст пациентов этой группы составил  $61,58 \pm 2,07$  лет. По демографическим показателям между основной и контрольной группами пациентов статистические различия отсутствовали. В обеих группах преобладали женщины — 42 (58,33%). Также исследуемые группы больных были сопоставимы по наличию у пациентов сопутствующих заболеваний. Причиной развития ХВН у 47 (65,28%) пациентов была варикозная болезнь, а у 25 (34,72%) — посттромбофлебитическая болезнь. В обеих группах для местного лечения применяли многокомпонентные антибактериальные водорастворимые мази. Эффективность проводимого лечения оценивали по клиническим параметрам, а именно по срокам очищения ТЯ, появлением грануляций, эпителизации, изменением интенсивности болевого синдрома, регистрировали наличие или отсутствие побочных эффектов лечения.

Морфологическое исследование биоптатов кожи нижних конечностей, взятых по краю ТЯ, проведено у 12 больных обеих клинических групп: 6 больных первой клинической и 6 больных второй клинической групп. В качестве контроля морфологических исследований исследовали здоровую кожу умерших пациентов, без сосудистой патологии и язвенных дефектов нижних конечностей ( $n=5$ ).

Забор материала для исследования проводился методом пункционной биопсии, пробойником диаметром 4 мм (Biopsy Punch 4,0 mm) с использованием инфильтрационной анестезии 2% раствором лидокаина. Материал биоптатов кожи больных размерами 0,4см x 0,4см x 0,5см фиксировали в 10% нейтральном формалине. Минимальный срок фиксации составлял 10 дней, в течение которых фиксирующая жидкость сменялась дважды. Фиксатор отмывали в проточной водопроводной воде 24 часа. Ткань обезжовивали в батарее спиртов восходящей концентрации (50%, 60%, 70%, 80%, 96% — 1, 96% — 2 и абсолютный спирт), просветляли в ксилоле, выдерживали в насыщенном при  $+37^{\circ}\text{C}$  в растворе парафина в ксилоле, помещали в парафин при  $+56^{\circ}\text{C}$ , с последующей заливкой в смесь парафина и пчелиного воска и изготовлением парафиновых блоков. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. С целью обзорной окраски гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) кожи проводили по стандартизированной методике [18] с использованием серийных парафиновых срезов толщиной

5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полизином («Menzel-Glaser», Германия) и реактивов компании DAKO с моноклональными антителами CD68 (Clone PG-M1, разведение — 1:50) на автостейнере DAKO. Моноклональное антитело CD68 представляет собой гомолог мышинового макросиалина — протеина, — локализуемого в мембранах лизосом [18]. Система визуализации EnVision™ FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнере фирмы DAKO.

Морфометрическое исследование включало подсчет позитивных клеток в 3 полях зрения при увеличении 200 с помощью программы Software DP-SOFT. Интенсивность цитоплазматической экспрессии CD68 оценивали полуколичественным методом на основании выраженности окраски и количества гранул в цитоплазме по следующей схеме: слабая экспрессия (СЭ) и выраженная (ВЭ).

Содержание неоптерина изучали с помощью тест-систем «Neopterin ELISA» для иммуноферментного количественного его определения в человеческой сыворотке и плазме, производства IBL Internatoinal GMBH, Germany. Тест-набор «Neopterin ELISA» предназначен для анализа методом конкурентного иммуноферментного анализа. Антиген, конъюгированный с пероксидазой, и неконъюгированный антиген конкурируют между собой за ограниченное число мест связывания при взаимодействии с антигенами кролика к неоптерина человека. Оба комплекса антиген-антитело связываются с поверхностью лунок на стрипе для микротитрования, покрытых антигенами козы к антигенам кролика. Не связавшийся антиген удаляется из лунок на стадии промывания. Интенсивность развившегося цвета после инкубации с субстратом обратно пропорциональна количеству антигена в образце. Результаты образцов могут быть прямо определены по стандартной кривой.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладного программного обеспечения Statistica 7.0. Данные представлены в виде  $M \pm m$  ( $M$  - средняя величина,  $m$  - стандартная ошибка средней величины). О достоверности различия свидетельствовала величина  $p < 0,05$ .

## Результаты

В результате применения предложенного комплексного лечения раневого процесса на нижних конечностях у больных с ХВН показатели клинической эффективности существенно улучшились. Они представлены на диаграмме 1 (рис. 1).

Так, в основной клинической группе наблюдалось наиболее быстрое очищение ран по отношению к контрольной ( $6,17 \pm 0,24$  против  $8,95 \pm 0,80$ ). Аналогичные тенденции наблюдались и в дальнейшем. Так, средние сроки появления грануляций с наиболее ранними терминами отмечались в основной клинической группе и составили  $9,52 \pm 0,33$  против  $14,20 \pm 0,50$  у больных контрольной группы.

Аналогичные тенденции сохранялись в основной клинической группе ( $13,06 \pm 0,37$ ). У больных контрольной группы данный показатель составил  $17,20 \pm 0,45$ . Полученные результаты позволили уменьшить средний койко-день у больных основной клинической группы

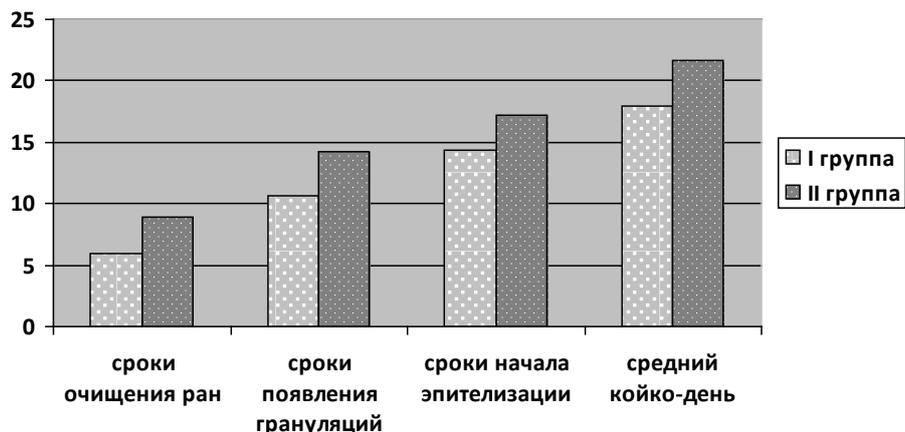


Рис. 1. Лечебная эффективность комплексного лечения трофических язв при хронической венозной недостаточности.

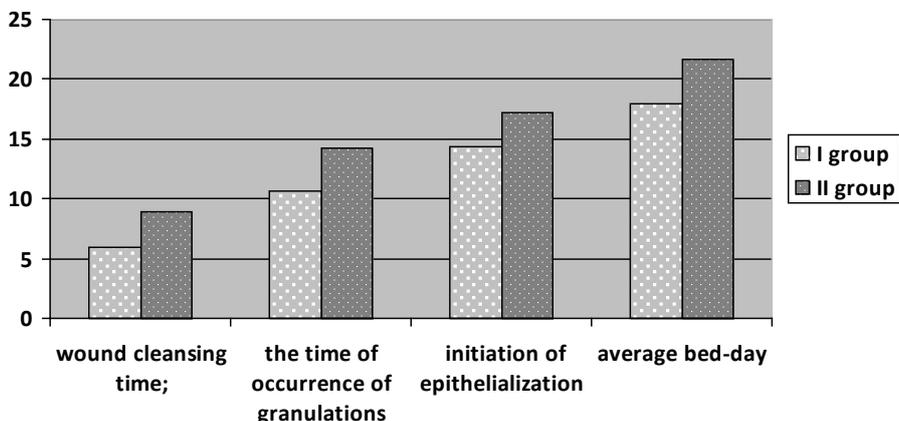


Fig.1. Therapeutic effectiveness of complex treatment of trophic ulcers in chronic venous insufficiency.

до  $16,89 \pm 0,42$ . У больных контрольной группы средний койко-день составил  $21,75 \pm 0,55$ .

При гистологическом исследовании краевой зоны ТЯ кожи у всех исследуемых больных при поступлении обнаружены выраженные деструктивно-воспалительные процессы, затрагивающие все слои кожи. В эпидермисе наблюдались клетки с наличием вакуольной дистрофии, апоптотически сморщенными эпидермоцитами и кариолизисом. Кератин на поверхности рогового слоя частично десквамирован. Определялись межэпителиальные нейтрофилы, МФ и лимфоциты. Со стороны эпидермиса наблюдалось уменьшение его толщины по направлению к язвенному дефекту, дно которого образовано лейкоцитарно-некротическим слоем. В области раны отмечалась деструкция коллагеновых волокон, проявляющаяся фибриноидным набуханием и некрозом с инфильтрацией окружающей области нейтрофилами и МФ.

В сосудах биоптатов обнаружилась пролиферация и гиалинизация интимы, приводящая к сужению их просвета, что усилило ишемию тканей. Основные морфологические изменения наблюдались в базальной мембране капилляров вследствие накопления в ней гликопроте-

инов и мукополисахаридов, что привело к утолщению стенки сосудов, особенно микроциркуляторного русла (артериол, капилляров и венул). При этом выявлены дилатация венозного русла, венозная гиперемия, образование венозных тромбов, повышение проницаемости сосудистой стенки с выраженным периваскулярным отеком. Кроме того, обнаружился стаз, сладж и тромбы в сосудах микроциркуляторного русла с периваскулярными очагами лимфогистиоцитарной инфильтрации. Также отмечается отсутствие и/или редукция придатков кожи, в том числе и волосных фолликулов.

Анализ позитивной реакции CD68 клеток позволил выделить различные генерации МФ, полиморфных по форме, размерам и интенсивности реакции. По нашему мнению, мелкие вытянутые МФ со слабой визуализацией коричневых гранул, рассеянно заполняющих цитоплазму клетки, имеют СЭ маркера и низкую функциональную активность. Крупные округлые или овальные МФ с наличием отростков и выраженной пылевидной зернистостью, диффузно расположенных в цитоплазме клетки расценены как ВЭ и высоко функциональные.

В базальных отделах эпидермиса, в сосочковом слое, где преобладают явления отека, МФ были единичны. Отдельные CD68+ клетки визуализируются в зоне эпидермо-дермальной границы. МФ имеют вытянутую форму, иногда с отростками, неравномерно распределенную в цитоплазме пылевидную зернистость, что определяет их низкую функциональную активность. Более многочисленными CD68+ клетки обнаружены на границе между сосочковым и сетчатым слоем, где вдоль сосудов поверхностного сосудистого сплетения кожи располагались крупные воспалительные инфильтраты. В некоторых сосудах, в участках деструкции эндотелиальной выстилки определялись единичные адгезированные CD68+ клетки и единичные со слабой интенсивностью экспрессии в адвентиции.

Количественные показатели позитивных CD68 МФ отображены на диаграмме 2 (рис. 2).

Общее количество CD68-позитивных МФ составило, в среднем,  $74,07 \pm 5,19$  в группе больных с ХВН, что является достоверно отличным по отношению к контро-

лю ( $10,14 \pm 0,79$ ). Следует отметить, что наиболее интенсивная экспрессия (ВЭ) CD68 в МФ определяется только в  $9,60 \pm 0,64$  клеток в группе больных с ХВН против  $5,10 \pm 0,41$  в контрольной группе. МФ со СЭ преобладали в группе больных с ХВН ( $64,47 \pm 4,89$ ) и значительно превышали показатели контрольной группы ( $5,04 \pm 0,39$ ).

Если в контрольной группе соотношение CD68 МФ со СЭ и ВЭ (индекс макрофагальной активности (ИМА)) составляет  $1,01 \pm 0,08$ , то в группе с ТЯ при ХВН, ИМА резко снижен по отношению к контролю ( $0,15 \pm 0,01$ ).

Анализ гистологической и иммуногистохимической картины биоптатов кожи у больных второй группы через 7 суток отображает начальные регенераторные процессы. По краю ТЯ появляется слой струпа, под которым обнаруживаются признаки эпидермизации, характеризующиеся появлением вновь образующегося эпителия с пролиферацией базальных эпидермоцитов.

На дне ТЯ лейкоцитарно-некротический детрит отсутствует, наблюдаются формирующиеся очаги грануляционной ткани. Обращает внимание небольшое количе-

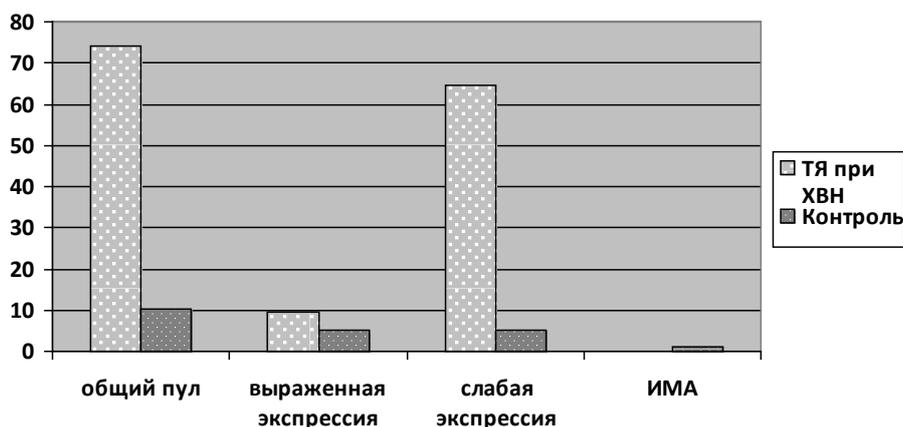


Рис. 2. Количественные показатели позитивных CD68 макрофагов в воспалительном инфильтрате трофических язв при хронической венозной недостаточности.

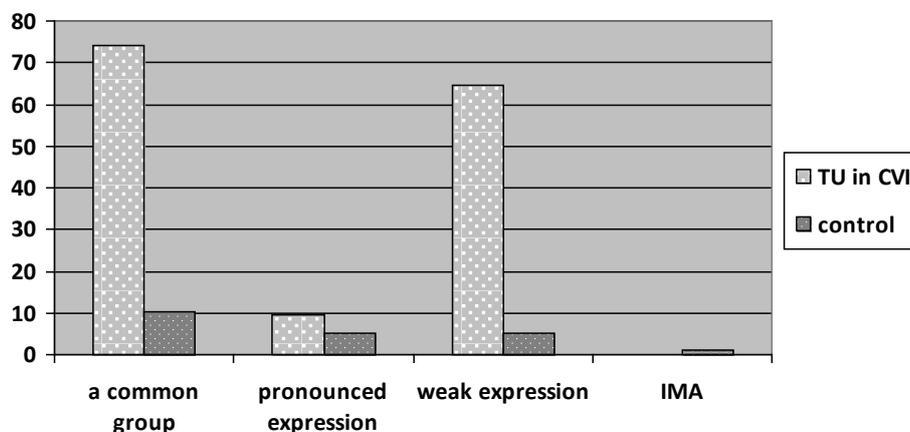


Fig. 2. Quantitative indices of positive CD68 macrophages in inflammatory infiltrate of trophic ulcers in chronic venous insufficiency.

ство вновь образованных капилляров. Воспалительный инфильтрат дермы сохраняется и состоит преимущественно из МФ, лимфоцитов, нейтрофилов и фибробластов, сохраняется венозная гиперемия. Однако отек в верхней дерме и петехиальные кровоизлияния значительно уменьшаются.

При ИГХИ через 7 суток у больных второй группы в коже краевой зоны ТЯ с очагами грануляций отмечается понижение количества позитивных CD68 МФ и изменение их распределения. Чаше, чем в предыдущий срок исследования, МФ локализируются на границе эпидермиса и дермы, что сопровождается повышением толщины эпидермиса и пролиферации базальных клеток. В сосочковом слое МФ чаще определяются в ассоциациях с лимфоцитами и фибробластами. Общее количество МФ изменяется незначительно и составляет  $67,02 \pm 4,76$ , из них ВЭ CD68 обнаруживается у  $26,04 \pm 1,95$  клеток, СЭ — у  $40,98 \pm 3,11$  клеток. ИМА составляет  $0,64 \pm 0,05$  (рис.3).

В первой группе гистологическая картина в краях ТЯ на 7 сутки значительно изменяется. Струп отсутствует.

Эпидермизация более выраженная. Тонкий слой вновь образованного эпителия занимает практически большую часть ТЯ с наличием базальноклеточной пролиферации. Обращает внимание наличие обширных очагов грануляционной ткани с выраженным ангиогенезом, резко уменьшаются отек дермы, явления венозного застоя. В местах петехиальных кровоизлияний обнаруживается коричневый пигмент-гемосидерин. На 7 сутки исследования обнаруживается вторая фаза заживления, характеризующаяся очищением раны, пролиферацией эпидермоцитов и эпителизацией, увеличением количества МФ с ВЭ CD68, особенно в очагах ангиогенеза и фибробластической реакции (пролиферации фибробластов), т.е. в участках формирующейся грануляционной ткани, расположенной в месте ТЯ. Общее количество МФ по сравнению с показателями до лечения и в сравнении со второй группой больных снижено и составляет  $46,14 \pm 3,74$ , преобладающими остаются МФ со СЭ CD68 ( $27,05 \pm 2,25$ ), а ВЭ CD68 обнаруживается у  $19,09 \pm 1,51$  МФ. При этом ИМА повышается во всех группах пациентов с ТЯ, но

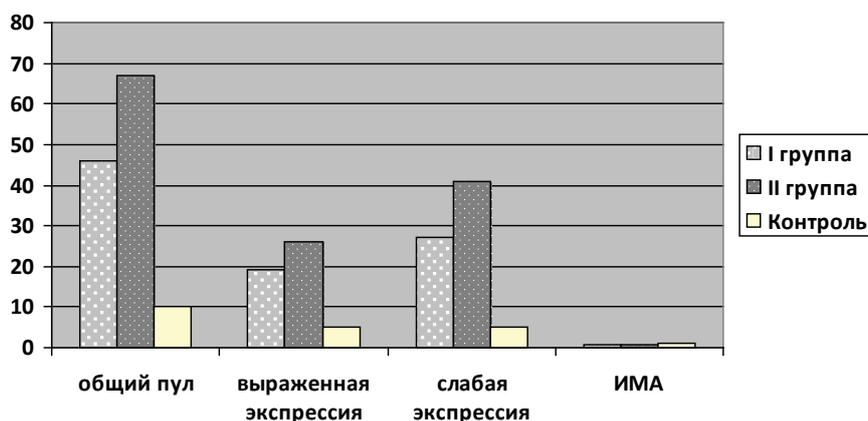


Рис. 3. Количественные показатели позитивных CD68 МФ в воспалительном инфильтрате трофических язв при хронической венозной недостаточности на 7 сутки исследования.

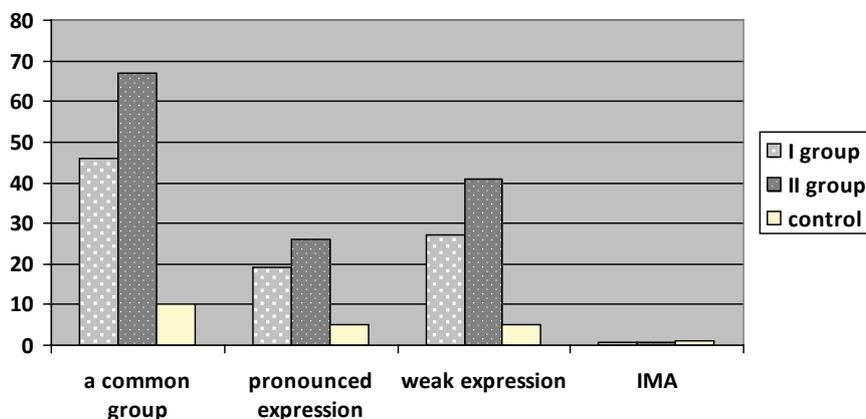


Fig. 3. Quantitative indices of positive CD68 macrophages in an inflammatory infiltrate of trophic ulcers in chronic venous insufficiency on the 7th day of the study.

особенно в первой группе больных, (рис. 3) и составляет  $0,71 \pm 0,06$ .

На 14 сутки исследования во второй группе пациентов репаративные процессы характеризуются усилением пролиферации базальных эпидермоцитов и формированием акантоотических выростов, активным ангиогенезом и пролиферацией фибробластов, четкой визуализацией коллагеновых волокон. Эпидермис неравномерно утолщен с явлениями дисрегенации преимущественно в зоне бывшего язвенного дефекта, где подэпителиально в дерме сохраняется воспалительный инфильтрат. В дермальном инфильтрате и очагах грануляционной ткани общее количество МФ уменьшается и составляет  $57,06 \pm 4,62$ , из них клетки с ВЭ CD68 имеют показатель —  $22,89 \pm 1,74$ , со СЭ —  $34,17 \pm 2,73$ . ИМА в этой группе не значительно повысился по сравнению с показателем на 7е сутки исследования и составляет  $0,67 \pm 0,05$  (рис.4).

Наиболее активные репаративные процессы отмечаются в первой группе. В первую очередь обращает внимание восстановление эпидермиса с небольшими

акантоотическими выростами практически на всем протяжении раневой поверхности. Имеет место гиперкератоз, периваскулярно в дерме сохраняются глыбки гемосидерина вокруг капилляров сетчатого слоя при ХВН. Поверхностные капилляры не расширены. МФ определяются, в основном, в периваскулярном регионе вокруг мелких сосудов вблизи базальной мембраны в тесной ассоциации с перицитами. На границе между сосочковым и сетчатым слоем дермы по-прежнему отмечались лимфоцитарные инфильтраты, однако количество МФ в центральной их части снижено и CD68+ клетки обнаруживаются преимущественно на периферии скоплений лимфоцитов, вдоль путей миграции фибробластов, сопровождаемых новообразованными сосудами, количество которых уменьшается. Общий пул МФ снижается, что составляет  $36,24 \pm 2,79$  позитивных клеток. Причем МФ с ВЭ CD68 обнаружены в количестве  $16,15 \pm 1,32$ , а МФ со СЭ —  $20,09 \pm 1,49$  позитивных клеток соответственно. Несмотря на повышение ИМА, он еще не достигает показателей нормы. В то же время, он достаточно высо-

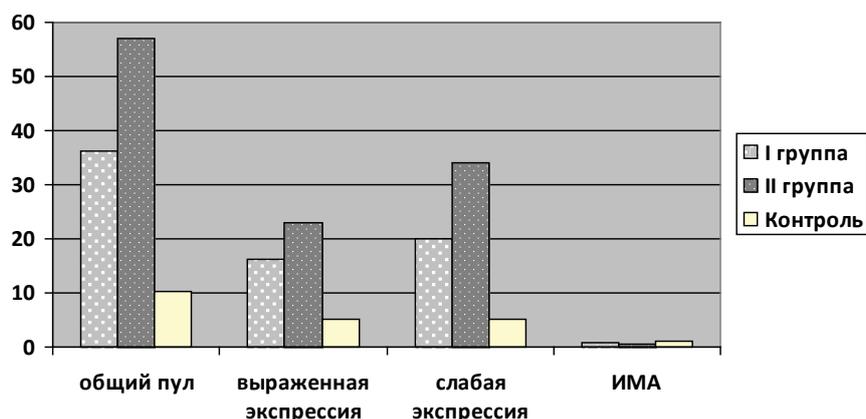


Рис. 4. Количественные показатели позитивных CD68 МФ в воспалительном инфильтрате трофических язв при хронической венозной недостаточности на 14 сутки исследования.

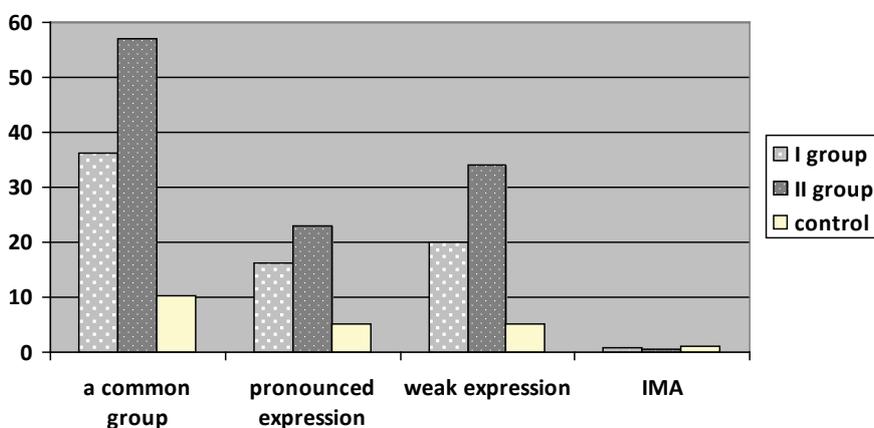


Fig. 4. Quantitative indicators of positive CD68 macrophages in the inflammatory infiltrate of trophic ulcers in chronic venous insufficiency on the 14th day of the study.

Показатели уровня неоптерина у больных с трофическими язвами на фоне комплексного лечения ( $M \pm m$ )  
*Index level of neopterin in patients with trophic ulcers with complex treatment ( $M \pm m$ )*

Группа больных <i>Group of patients</i>	n	Сроки наблюдения <i>Observation period</i>	Уровень неоптерина, нг/мл <i>The level of neopterin, ng/ml</i>
I	24	Поступление <i>Admission</i>	4,01±0,30
		7 сутки <i>7 days</i>	2,78±0,23
		14 сутки <i>14 days</i>	1,73±0,14
II	20	Поступление <i>Admission</i>	4,33±0,35
		7 сутки <i>7 days</i>	3,52±0,27
		14 сутки <i>14 days</i>	2,36±0,21
Контроль <i>Control set</i>	14		0,93±0,23

Примечание: В динамике лечения внутри групп различия достоверны на 7 и 14 сутки по сравнению с показателями при поступлении ( $p < 0,05$ ).

*Note: In the dynamics of treatment within groups, the differences are reliable on 7th and 14th days were compared to the rates at admission ( $p < 0,05$ ).*

кий по сравнению с предыдущим сроком исследования и составляет  $0,80 \pm 0,06$  (рис.4).

Проведенные биохимические исследования позволили также подтвердить корреляцию изменений уровня неоптерина во всех группах больных с ТЯ. Динамика изменения уровня неоптерина представлена в табл. 1.

Было установлено, что начальный фон уровня неоптерина был повышен во всех группах больных по отношению к контролю. Уровень неоптерина превышал контрольные показатели более, чем в 4,4 раза ( $4,01 \pm 0,30$  против  $0,93 \pm 0,23$ ), у больных первой, и более, чем в 4,6 раза ( $4,33 \pm 0,35$  против  $0,93 \pm 0,23$ ), у больных второй группы. В процессе лечения отмечено снижение уровней неоптерина также во всех клинических группах больных. Однако у больных второй группы процесс стабилизации концентрации неоптерина носил менее выраженный характер. Динамика уменьшения уровней неоптерина прослеживалась уже начиная с 7 суток комплексного лечения в обеих группах больных. Так, в первой клинической группе отмечено снижение уровней неоптерина по отношению к начальному фоновому на 31% ( $4,01 \pm 0,30$  против  $2,78 \pm 0,23$ ). В то же время у больных второй клинической группы это снижение носило менее выраженный характер - около 19% ( $4,33 \pm 0,35$  против  $3,52 \pm 0,27$ ).

Аналогичные тенденции наблюдались и к 14 суткам. Так, у больных первой клинической группы к 14 суткам отмечено снижение уровней неоптерина по отношению к начальному фоновому на 57% ( $4,01 \pm 0,30$  против

$1,73 \pm 0,14$ ). У больных же второй клинической группы это снижение носило менее выраженный характер, а именно около 46% ( $4,33 \pm 0,35$  против  $2,36 \pm 0,21$ ).

### Обсуждение

Включение в комплексное лечение ТЯ при ХВН нижних конечностей препаратов органического магния и энтеросорбента ДЭС позволило ускорить процессы заживления и сократить сроки пребывания больных в стационаре. При этом было установлено, что в основной группе быстрее происходило купирование воспалительных явлений, уменьшение отека, болей. Больные субъективно отмечали улучшение самочувствия. Очищение раны и наступление грануляционной фазы раневого процесса в основной группе происходило быстрее, чем в контрольной на 1,78 суток ( $p < 0,05$ ). Средние сроки появления грануляций с наиболее ранними терминами были меньше в основной клинической группе, чем в контрольной группе, на 4,68 суток. Такие же тенденции сохраняются и при оценке средних сроков начала эпителизации. У больных основной клинической группы эти показатели были на 4,14 суток меньше, чем у больных контрольной группы. Все это позволило сократить средний койко-день у больных основной клинической группы на 4,86 суток по отношению к контрольной группе.

Выявленные при гистологическом исследовании особенности биоптатов ТЯ нижних конечностей при ХВН представлены расширением и полнокровием ве-

нозной системы, преобладанием истонченных стенок венозных сосудов с повышением проницаемости сосудистой стенки, наличием тромбозов микроциркуляторного русла и вен различного калибра, умеренно-выраженной лимфогистиоцитарной инфильтрацией и выраженным отеком дермы.

Наиболее существенные данные были получены при ИГХИ. Так, у больных с ТЯ при ХВН отмечено значительное снижение ИМА ( $0,15 \pm 0,01$  против  $1,01 \pm 0,08$ ) по отношению к контролю за счет слабой фагоцитарной функции МФ. Низкий ИМА у больных с ТЯ при увеличении общего количества МФ за счет слабо функциональных форм ассоциирован с нарушением механизмов ограничения воспалительной реакции и может быть проявлением неадекватной реакции клеточного иммунитета на повреждение.

При проведении комплексного лечения на 7 сутки ИМА повышается во всех группах пациентов с ТЯ, но особенно в первой группе больных, что может являться критерием эффективности проводимой терапии. Данные изменения происходили на фоне повышения общего количества функционально-активных МФ сосочкового слоя дермы при снижении явлений вазодилатации и отека. Как известно, МФ выделяют цитокины и гидролитические ферменты, модифицирующие факторы роста в ране, что способствует формированию грануляционной ткани. С выделением различных химических субстанций из МФ усиливаются фиброплазия и ангиогенез, что и наблюдается через 7 суток исследования при использовании предложенного комплексного лечения.

На 14 сутки исследования биоптатов из раневой поверхности обнаружены начальные признаки третьей фазы заживления раны, характеризующиеся регенерацией эпидермиса, созреванием грануляционной ткани, формированием коллагеновых волокон в экстрацеллюлярном матриксе, дифференцировкой и редукцией вновь образованных сосудов. Общее количество МФ в дерме снижается. При этом ИМА значительно увеличивается, особенно в первой группе пациентов, у которых комплексное лечение дополнялось назначением репаранта и энтеросорбции, что также является критерием эффективности предлагаемого комплексного лечения.

Таким образом, стабильное повышение ИМА в дермальном инфилтрате и постепенное приближение его к уровню 1,0 свидетельствует о благоприятном проте-

кании репаративных процессов в ТЯ. Полученные данные гистологического и ИГХИ полностью коррелируют с биохимическими данными по определению уровней неоптерина. Неоптерин, как известно, является неспецифическим маркером воспаления. По своей структуре неоптерин представляет собой конденсированное гетероциклическое соединение, состоящее из двух частей (пиримидиновой и пиазиновой), а основным источником неоптерина являются клетки крови (моноциты и макрофаги). Его постепенное уменьшение во время проведения комплексного лечения также является критерием эффективности предлагаемых лечебных мероприятий.

ТЯ и хронические раны описываются в литературе как нормальный процесс заживления с дефектом в цепи одной из фаз раневого процесса. Наиболее часто в хронических ранах и ТЯ процесс тормозится на этапе фазы воспаления и регенерации. Это обстоятельство и обусловило включение в состав комплексного лечения энтеросорбции ДЭС для детоксикации и оротата магния, обладающего регенераторными возможностями.

#### Выводы.

1. Включение в комплексное лечение ТЯ при ХВН нижних конечностей препаратов органического магния и энтеросорбента ДЭС позволяет ускорить процессы репарации и сократить сроки пребывания больных на стационарном лечении.
2. Предложенный морфологический диагностический подход с определением цитоплазматической экспрессии CD68 может использоваться как диагностический критерий эффективности комплексного лечения больных с ТЯ при ХВН нижних конечностей.
3. Мониторинг уровня неоптерина при проведении комплексного лечения ТЯ венозного генеза может быть биохимическим маркером репаративных процессов и применяться как прогностический критерий эффективности их лечения.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

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

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глухов А.А., Аралова М.В. Патопфизиология длительно незаживающих ран и современные методы стимуляции раневого процесса. // *Новости хирургии*. – 2015. – Т. 23. – №6. – С. 673 - 678. doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.673
2. Винник Ю.С., Салмина А.Б., Дробушевская А.И., Теплякова О.В., Пожиленкова Е.А., Котиков А.Р. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран. // *Новости хирургии*. – 2011. – Т. 19. – №3. – С. 101 - 110.
3. Карпышев Д.С., Матвеев С.А., Стойко Ю.М., Мазайшвили К.В. Современный взгляд на консервативное лечение венозных трофических язв у геронтологических больных на амбулаторном этапе. // *Вестник Национального меди-*

#### REFERENCES

1. Gluhov AA, Aralova MV. Pathophysiology of Persistent Chronic and Current Methods of Stimulation of Wound Process. *Novosti Khirurgii*. 2015;23(6):673-679. (In Russ). doi: 10.18484/2305-0047.2015.6.673
2. Vinnik JuS, Salmina AB, Drobushevskaja AI, Tepljakova OV, Pozhilenkova EA, Kotikov AR. Osobennosti patogeneza dlitel'no nezazhivajushhih ran. *Novosti Khirurgii*. 2011;19(3):101-110. (In Russ).
3. Matveev SA, Stoyko YuM, Masayshvili KV, Karpyshev DS. Ambulatory treatment of gerontological patients with venous trophic ulcers. *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. 2014;9(3):16-10. (In Russ).

- ко-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2014. – Т. 9. – № 3. – С. 16 - 10.
4. Алиев С.А., Ибишов К.Г., Алиев Э.С. Некоторые аспекты патогенеза гемореологических и трофических нарушений и их фармакологическая коррекция у больных с хронической венозной недостаточностью. // *Вестник хирургии*. – 2008. – Т. 167. – № 2. – С. 39 - 43.
  5. Богданец Л.И., Смирнова Е.С., Васильев И.М. Повышение эффективности лечения трофических язв венозного генеза. // *Российский научно-практический тематический журнал*. – 2014. – №1-2. – С. 16-21.
  6. Torma N., Kopolovets I., Frankovičová M., Tormová Z., Lacková V., Kopolovets G., [et al.]. Minimally Invasive Treatment Methods of Lower Limb Varicosity of C5-C6 Classes (CEAP). // *Новости хирургии*. – 2016. – V. 24. – №6. – P. 623-628. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.623
  7. Біляєва О.О., Коржик Н.П., Миронов О.М., Балінська М.І., Ємець В.В. Роль ентеросорбентів у лікуванні ускладненої венозної хвороби. // *Клінічна хірургія*. – 2014. – №6. – С. 43-45.
  8. Урсова Н.И. Место энтеросорбентов в терапии синдрома эндогенной интоксикации. // *Вопросы современной педиатрии*. – 2012. – Т. 11. – №6. – С. 26-31. doi: 10.15690/vsp.v11i6.489
  9. Суракова Т.В., Жидоморов Н.Ю., Гришина Т.Р., Кодин А.А., Чибисов И.В., Илларионов Е.Э., и др. Влияние оротата магния на регенерацию кожи. // *Русский медицинский журнал*. – 2012. – №11. – С. 575-581.
  10. Reeder S., de Roos K.P., de Maeseneer M., Sommer A., Neumann H.A. Ulcer recurrence after in-hospital treatment for recalcitrant venous leg ulceration. // *British Journal of Dermatology*. – 2013. – V.168. – №5. – P. 999-1002. doi: 10.1111/bjd.12164.
  11. Мнихович М.В., Еремин Н.В., Фомина Л.В., Мигляс В.Г. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия при заживлении ран (лекция). // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2013. – Т. 2. – № 2. – С. 63-72.
  12. Алексеева Н.Т., Глухов А.А., Остроушко А.П. Роль клеток фибробластического дифферона в процессе заживления ран. // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. – 2012. – Т. V. – №3. – С. 601 - 608.
  13. Оболенский В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения. // *Русский медицинский журнал*. – 2013. – №5. – С.282 - 289.
  14. Артемова Е.В., Горбачева А.М., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Гаврилова С.А., Дедов И.И. Механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов при сахарном диабете. // *Сахарный диабет*. – 2016. – Т.19. – №5. – С. 366 - 374. doi: 10.14341/DM8131
  15. Пустовалова Р.А., Петрова М.Б. Неоптерин как показатель активности воспалительного этапа раневого процесса в коже. // *Биомедицинская химия*. – 2011. – Т.57. – Выпуск 4. – С.461 - 468.
  16. Палеев Ф.Н., Белокопытова И.С., Москалец О.В., Минченко Б.И. Информативность определения С-реактивного белка и неоптерина у пациентов с ишемической болезнью сердца. // *Альманах клинической медицины*. – 2010. – №23. – С. 76-79.
  17. Буглак М.П., Чоботко Г.М., Тарикін Д.Н., Богданов М.М., Каладзе М.М., Мірошніченко Н.В., [та інші]. Застосування полімінерального засобу природного походження «Бента™ (Бентоніт)» при хронічних інтоксикаціях та метаболічних розладах. *Методичні рекомендації*. – Київ.: 2008.
  18. Dabbs DJ. *Diagnostic immunohistochemistry*. London: Churchill Livingstone; 2006. doi:10.1016/B978-0-443-06652-8.50006-5
  4. Aliev SA, Ibishov KG, Aliev ES. Certain aspects of pathogenesis of hemorheological and trophic disturbances and their pharmacological correction in patients with chronic venous insufficiency. *Vestnik hirurgii*. 2008;167(2):39-43. (In Russ).
  5. Bogdanec LI, Smirnova ES, Vasiliev IM. Povyszenie jeffektivnosti lechenija troficheskikh jazv venoznogo geneza. *Rossijskij nauchno-praktičeskij tematičeskij zhurnal*. 2014;1-2:16-21. (In Russ).
  6. Torma N, Kopolovets I, Frankovičová M, Tormová Z, Lacková V, Kopolovets G, [et al.]. Minimally Invasive Treatment Methods of Lower Limb Varicosity of C5-C6 Classes (CEAP). *Novosti Khirurgii*. 2016;24(6):623-628. doi: 10.18484/2305-0047.2016.6.623
  7. Bilyayeva OO, Korzhyk NP, Myronov OM, Balinska MI, Yemets VV. Role of enterosorbents in treatment of complicated varicose disease. *Klinična hirurgija*. 2014;6:43-45. (In Ukrainian).
  8. Ursova NI. The role of enterosorbents in treatment of endogenous intoxication syndrome. *Voprosy sovremennoi pediatrii – Curent Pediatrics*. 2012;11(6):26-31. (In Russ). doi: 10.15690/vsp.v11i6.489
  9. Surakova TV, Zhidomorov NJu, Grishina TR, Kodin AA, Chibisov IV, Illarionov EJe, et al. Vlijanie orotata magnija na regeneraciju kozhi. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2012;11:575-581. (In Russ).
  10. Reeder S, de Roos KP, de Maeseneer M, Sommer A, Neumann HA. Ulcer recurrence after in-hospital treatment for recalcitrant venous leg ulceration. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(5):999-1002. doi: 10.1111/bjd.12164.
  11. Mnikhovich MV, Yeremin NV, Fomina LV, Miglyas VG. Inter-cellular and Cell-matrix Interactions in Wound Healing (lecture). *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2013;2(2):63-72. (In Russ).
  12. Alekseeva NT, Glukhova AA, Ostroushko AP. The role of fibroblastic cells differona in the process of wound healing. *Bulletin of experimental and clinical surgery*. 2012;V(3):601-608. (In Russ).
  13. Obolenskij VN. Hronicheskaja rana: obzor sovremennyh metodov lechenija. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2013;5:282-289. (In Russ).
  14. Artemova EV, Gorbacheva AM, Galstyan GR, Tokmakova AY, GavriloVA SA, Dedov II. Neurohumoral mechanisms of keratinocytes regulation in diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(5):366-374 (In Russ). doi: 10.14341/DM8131
  15. Pustovalova RA, Petrova MB. Neopterin as a rarameter, reflecting the inflammatory phase of a dermal wound process. *Biomedicinskaja himija*. 2011;57(4):461-468. (In Russ).
  16. Paleyev FN, Belokopytova IS, Moskalets OV, Minchenko BI. Informatory significance of C-proten and neopterin determination in patients with ischemic heart disease. *Al'manah kliničeskoy mediciny*. 2010;23:76-79. (In Russ).
  17. Buglak M.P., Chobot'ko G.M., Tarikin D.N., Bogdanov M.M., Kaladze M.M., Miroshnichenko N.V., [ta inshi]. Zastosuvannya polimineralnogo zasobu prirodnogo pohodzhennja «Benta™ (Bentonit)» pri hronichnih intoksikacijah ta metabolichnih rozladah. *Metodichni rekomendacii*. Kiiv; 2008:27. (In Ukrainian).
  18. Dabbs D. J. *Diagnostic immunohistochemistry*. London: Churchill Livingstone; 2006. doi:10.1016/B978-0-443-06652-8.50006-5

**Информация об авторах**

**Гривенко Сергей Геннадиевич** — к.м.н., доцент кафедры хирургии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-2602-0504. E-mail: hryva@mail.ru.

**Изосимов Владимир Владимирович** — ассистент кафедры хирургии №1, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0002-8202-6057. E-mail: Izos2003@gmail.com.

**Умеров Эрвин Энверович** — к.м.н., ассистент кафедры хирургии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия. ORCID: 0000-0003-1888-6818. E-mail: umerov\_ervin@mail.ru.

**Information about the authors**

**Sergei G. Grivenko** — PhD, assistant professor. Department of surgery №2, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-2602-0504. E-mail: hryva@mail.ru

**Vladimir V. Izosimov** — assistant of Department of surgery №1, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0002-8202-6057. E-mail: Izos2003@gmail.com.

**Ervin E. Umerov** — PhD. Assistant of Department of surgery №1, S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia. ORCID: 0000-0003-1888-6818. E-mail: umerov\_ervin@mail.ru.

Получено / Received 13.09.2017

Принято к печати / Accepted: 19.10.2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 613.67.092.19: 615.832

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-47-52

## Аэрокриотермические тренировки как метод экстренного повышения устойчивости человека к воздействию низких температур окружающей среды

А.Ю. Ерошенко<sup>1</sup>, А.О. Иванов<sup>2</sup>, В.А. Степанов<sup>1</sup>, С.Н. Линченко<sup>3</sup>, С.Э. Бугаян<sup>1</sup>,  
Н.В. Кочубейник<sup>1</sup>, В.Н. Скляр<sup>1</sup>, С.М. Грошили<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>АО «Ассоциация разработчиков и производителей систем мониторинга» (АО «АСМ»),  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

**Цель:** апробация применения аэрокриотермических тренировок (АКТ) для экстренного повышения холодовой резистентности лиц, подвергающихся воздействиям низких температур окружающей среды. **Материалы и методы:** в исследовании приняли участие 25 мужчин в возрасте 20-35 лет (средний возраст  $28,2 \pm 2,1$  года), которым проведен цикл АКТ (10 процедур пребывания в криокамере при температуре  $-150 \pm 2^\circ\text{C}$  в течение 2-5 минут, в процессе которых оценивали параметры теплового статуса и реактивность показателей системного кровообращения). **Результаты:** показано, что в результате АКТ имело место постепенное повышение устойчивости испытуемых к переохлаждению. Об этом свидетельствовало улучшение субъективной переносимости воздействий, удлинение времени максимальной длительности гипотермии (в среднем на 40%, по сравнению с первой процедурой), замедление темпа падения ректальной температуры (в среднем на 19%), снижение реактивности показателей системного кровообращения при переохлаждении (в среднем на 23-40%). **Вывод:** аэрокриотермические тренировки являются высокоэффективным немедикаментозным средством экстренного повышения устойчивости человека к экзогенному переохлаждению.

**Ключевые слова:** устойчивость к экзогенной гипотермии, аэрокриотермические тренировки.

**Для цитирования:** Ерошенко А.Ю., Иванов А.О., Степанов В.А., Линченко С.Н., Бугаян С.Э., Кочубейник Н.В., Скляр В.Н., Грошили С.М. Аэрокриотермические тренировки как метод экстренного повышения устойчивости человека к воздействию низких температур окружающей среды. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):47-52. DOI: 10.21886/2219-8075-2017-8-4-47-52.

**Контакты:** Линченко Сергей Николаевич, s\_linchenko@mail.ru.

## Aerocryothermal training as a method of emergency increase of human resistance to exposure to low ambient temperatures

A.Yu. Eroshenko<sup>1</sup>, A.O. Ivanov<sup>2</sup>, V.A. Stepanov<sup>1</sup>, S.N. Linchenko<sup>3</sup>, S.E. Bugayan<sup>1</sup>,  
N.V. Kochubeynik<sup>1</sup>, V.N. Sklyarov<sup>1</sup>, S.M. Groshilin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Joint-Stock Company «Association of developers and producers of monitoring systems», Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

**Objective:** testing applications of aerocryothermal training (ACT) to emergency increase the cold resistance of persons exposed to low ambient temperatures. **Materials and methods:** the study involved 25 men at the age of 20-35 years (mean age of  $28.2 \pm 2.1$  years) who completed the ACT: 10 procedures of 2-5-minute stay in the cryochamber at a temperature of  $-150 \pm 2^\circ\text{C}$ , in the process of which were evaluated parameters of thermal status and the reactivity of the indicators of systemic circulation. **Results:** as a result of ACT took place a gradual increase in stability of the subjects to hypothermia. This was evidenced by improved subjective tolerability effects, lengthening the time maximum duration of hypothermia (average 40% compared with the 1st procedure), slowing the rate of fall of rectal temperature (average 19%), reducing the reactivity of the indicators of system of blood circulation in hypothermia (average of 23-40%). **Conclusion:** aerocryothermal training is highly effective non-drug means to enhance the person sustainability to exogenic hypothermia.

**Keywords:** sustainability to exogenic hypothermia, aerocryothermal training.

**For citation:** Eroshenko A.Yu., Ivanov A.O., Stepanov V.A., Linchenko S.N., Bugayan S.E., Kochubeynik N.V., Sklyarov V.N., Groshilin S.M. Aerocryothermal training as a method of emergency increase of human resistance to exposure to low ambient temperatures. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):47-52. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-47-52.

**Corresponding author:** Linchenko N. Sergey, s\_linchenko@mail.ru.

## Введение

Расширение климатогеографических зон, в которых осуществляется профессиональная деятельность отечественных специалистов различного профиля, предписывает с особым вниманием относиться к категории физиологической адаптации человека к прогнозируемым измененным внешним факторам обитаемости. В частности, к активно осваиваемым зонам относится арктический ареал, где ведущим средовым фактором является пониженная, относительно зон обычного пребывания людей, температура окружающей среды. Известно, что, несмотря на значительный спектр физиологических механизмов, имеющихся в арсенале гомеотермного организма (в частности, человека), для экстренной компенсации холодового воздействия (химический и физический термогенез, перераспределение регионарного кровотока, снижение альвеолярной вентиляции и другие), длительное приспособление к данному фактору является одним из наиболее сложных и физиологически «затратных» видов адаптации [1,2]. При этом успешность жизнедеятельности индивида в условиях низких внешних температур и других сопутствующих данному климату факторов в крайне высокой степени определяется текущим уровнем гипотермической устойчивости организма, недостаточность которой может привести к развитию необратимых холодовых поражений.

В этой связи, для обеспечения надежного функционирования и выполнения профессиональных задач специалистов, работающих в условиях холодного климата, наряду с применением соответствующей экипировки, важным аспектом представляется разработка безопасных технологий повышения гипотермической резистентности организма, что позволит удлинить время эффективной деятельности и повысить выживаемость при экстремальном переохлаждении.

Проведенные к настоящему времени многочисленные клинико-физиологические исследования, посвященные проблеме искусственного повышения резистентности организма человека к экзогенной гипотермии (закаливание, моржевание, холодовые обливания или обертывания, и другие), показали наличие многочисленных трудностей в данном процессе [3-5]. Эти трудности связаны, прежде всего, с выраженным дискомфортом процедур, их повреждающим воздействием на организм, трудностью индивидуального подбора оптимальной интенсивности так называемых «бытовых» холодовых факторов, необходимостью проведения длительных курсов тренировок, опасностью срыва адаптации в случае даже незначительного превышения индивидуального «порога компенсации» адаптирующе-тренирующих воздействий.

В качестве альтернативы рутинным холодовым процедурам для решения задач расширения функционального потенциала организма, реабилитации больных, раненых и пострадавших предложено использование метода аэрокриотерапии, заключающегося в кратковременных (несколько минут) циклических воздействиях на организм экстремально низких температур (до  $-180^{\circ}\text{C}$ ), моделируемых в специальных устройствах — криокамерах. Многочисленные исследования, проведенные на лабораторных животных и с участием человека, показали отно-

сительную безопасность данного метода при соблюдении необходимых требований к его назначению, а именно при использовании сертифицированного поверенного оборудования, в отсутствие у пациента острой соматической и психической патологии, нарушений механизмов терморегуляции, при экспозиции воздействия не более 6 мин. и частоте проведения процедур не более 2 в день [6,7,8].

При этом, несмотря на доказанные в перечисленных и других работах лечебно-восстановительные эффекты аэрокриотерапии, возможности применения метода в качестве «физиологической подготовки» здорового человека к пребыванию в условиях холодного климата исследованы недостаточно.

Цель исследования — апробация применения аэрокриотермической тренировки (АКТ) для экстренного повышения холодовой резистентности лиц, подвергающихся воздействиям низких температур окружающей среды.

## Материалы и методы

Исследования в рамках данной работы проведены с участием 25 добровольцев-мужчин в возрасте 20-35 лет (средний возраст  $28,2 \pm 2,1$  года), у которых для экстренного повышения холодовой резистентности был апробирован метод АКТ, реализуемый с использованием сертифицированных криокамер «КАЭКТ-01-КРИОН» (регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03059 от 11.03.2009; производитель ООО «НПП «КРИОН», РФ).

Критериями включения добровольцев в исследование были мужской пол, соответствующий возраст, отсутствие в анамнезе черепно-мозговых травм, хронической соматической и психической патологии, отсутствие на момент обследования острых простудных заболеваний, удовлетворительные результаты первичного медицинского обследования, высокая мотивация к участию в исследованиях. Отбор испытуемых-добровольцев начинался с индивидуального собеседования врачом-специалистом с кандидатом на участие в исследованиях. Во время беседы проводилось изучение паспортных данных, разъяснение цели, задач, этапов обследования, используемых диагностических приемов; рисков для здоровья при проведении аэрокриотермических воздействий. В случае соответствия кандидата перечисленным требованиям и условиям он подписывал обязательное добровольное информированное согласие на участие в исследованиях. Далее врач-специалист изучал выписку из амбулаторной карты кандидата за последние 5 лет, выданную поликлиникой по месту жительства, проводил опрос жалоб на здоровье, наличие вредных привычек, проводил первичный медицинский осмотр и функциональное обследование.

К участию в исследованиях не допускались кандидаты, имеющие следующие противопоказания: наличие в анамнезе, либо в выписке из амбулаторной карты хронических, часто рецидивирующих, соматических заболеваний внутренних органов, психических заболеваний, алкоголизма, наркоманий; наличие в анамнезе аллергических состояний, кожных и венерических болезней; отягощенной наследственности — наличие у близких родственников хромосомных аномалий, пороков развития,

психических заболеваний, эндокринных заболеваний.

Первичный медицинский осмотр кандидата предполагал визуальную оценку кожных покровов и телосложения с целью выявления хронических гнойничковых кожных заболеваний, хронических дерматозов, пороков и аномалий физического развития. При функциональном обследовании определялись возможные отклонения исследуемых параметров (системной гемодинамики, температуры тела и др.) за рамки референтных значений. При наличии данных признаков кандидат исключался из дальнейшего исследования так же, как и в случаях отказа испытуемого или невозможности его участия в исследованиях на любом из этапов по субъективным или объективным причинам.

Исследования были организованы и проведены в соответствии с положениями и принципами действующих российских и международных законодательных актов, в частности, с Конституцией Российской Федерации (статьи 41 и 21), Федеральным законом от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», Хельсинской декларацией 1975 г. и ее пересмотра 1983 г. Перед началом исследований каждый испытуемый был застрахован на случай нарушений состояния здоровья, связанных с проводимыми воздействиями. Легитимность исследований подтверждена заключением независимого этического комитета при Северном ГМУ № 05/10-15.

Порядок проведения криотермических процедур заключался в следующем. Перед началом воздействия высоту «рабочего помещения» камеры адаптировали под рост испытуемого таким образом, чтобы его голова в положении стоя находилась полностью вне камеры, а тело внутри. Затем на тело стоящего в камере испытуемого, находящегося в нижнем белье и легкой обуви (тапочках), в течение 2-5 мин. воздействовали подаваемыми под давлением парами теплоносителя (на основе жидкого азота). Нагретый газ с помощью вытяжки удалялся, поддерживая температуру внутри камеры  $-150 \pm 2^\circ\text{C}$ . Продолжительность аэрокриовоздействий напрямую определялась индивидуальной чувствительностью к криотермии, при этом длительность экспозиции увеличивали параллельно с ростом переносимости переохлаждения тренируемых. Как правило, постепенное удлинение экспозиции начиналось после 4-5й процедур. Криотермические воздействия в выбранном режиме проводились ежедневно (или, при невозможности для испытателя по личным обстоятельствам прибыть на очередную процедуру, через день), общее число процедур в одном цикле — 10.

Выбор данного режима АКТ основывался на рекомендациях известных специалистов в области аэрокриотерапии [4,6,7,8], а также учитывал многочисленные собственные предыдущие исследования авторов статьи [9,10], которые, в общем, позволили, с одной стороны, рассматривать данный режим как относительно безопасный для здоровых лиц, с другой — как необходимый и достаточный по интенсивности однократного воздействия и суммарной их длительности для развития в организме тренируемых ожидаемых адаптационных изменений.

Тепловой статус испытуемых в процессе проведения процедур АКТ оценивали с использованием компьютерных термометров «СНТ-1» («Elab», Япония), для чего

регистрировали ректальную температуру ( $T_r$ ,  $^\circ\text{C}$ ) и скорость ее снижения ( $^\circ\text{C}/\text{мин}$ ). Отсчет времени для оценки скорости снижения  $T_r$  начинался с момента достижения «рабочей» температуры в камере.

Субъективное и психоэмоциональное состояния добровольцев определяли с использованием стандартизованного вопросника «Самочувствие, активность, настроение» — САН (цит. по [11]), заполняемого перед началом и после окончания криотермических процедур. В качестве интегрального показателя теста САН (ИП САН, балл) рассчитывали средние значения по 3 регистрируемым его параметрам. Анализировали изменения ( $\Delta$ ) ИП САН при криотермии по сравнению с соответствующими термокомфортными условиями.

Перед началом процедур, а также в процессе их проведения с использованием автоматизированного кардиологического комплекса ТМ-2425/2025 (A&D Company, Япония) оценивали показатели системного кровообращения: частоту сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин.), систолическое, диастолическое и среднединамическое артериальное давление (САД, ДАД, СДД, соответственно, мм рт. ст.). Анализировали изменения ( $\Delta$ ) перечисленных показателей по сравнению с соответствующими термокомфортными условиями.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением п.п.п. «Statistica» v.10.0, согласно существующим требованиям [12]. Данные сравнивались с использованием Т-критерия Wilcoxon (при сравнении парных данных) или chi-square Friedman (при множественных сравнениях), результаты представлялись в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q25, Q75). Как статистически значимые принимались различия при уровне значимости  $p < 0,05$ , статистически высоко значимыми — при  $p < 0,01$ . Анализ и обработку материала производили с использованием пакетов прикладных программ «STATISTICA», версия 10.0 для «WINDOWS-8», «Microsoft Excel».

## Результаты

Анализ получаемых в процессе проводимых процедур АКТ результатов показал, что ни у одного из испытуемых не отмечалось недопустимых отклонений состояния здоровья, функциональных и субъективных параметров, которые не давали бы возможности выполнения режима тренировок в полном объеме. Имевшие место 4 случая отказа от участия в исследованиях были связаны только с индивидуальными бытовыми причинами (служебные командировки, болезнь родственников). Согласно дизайну исследования, указанные лица были исключены из анализа результатов.

Параметры функционального состояния испытуемых, регистрируемые в термокомфортных условиях в динамике наблюдения, представлены в табл. 1.

Анализ результатов фонового (перед первой процедурой) обследования показал, что у всех обследованных лиц параметры субъективного и объективного статуса находились в пределах референтных значений и примерно соответствовали данным, зафиксированным на этапе отбора. Аналогичные исследования, выполненные в середине курса АКТ (перед 5-й процедурой), показали нали-

Таблица/ Table 1

**Показатели функционального состояния испытуемых (n=25), определяемые перед началом процедур АКТ, Me (Q25; Q75)**  
**The indicators of the functional state of the subjects (n=25), determined before beginning of the procedures ACT, Me (Q25; Q75)**

Показатель, ед. изм. Indicator, un. measur.	№ процедуры АКТ № of procedure		
	1	5	10
ИП САИ, балл Int. Ind. SAM, points	5,51 (5,09; 6,01)	5,42 (5,02; 6,02)	5,62 (5,23; 6,25) p=0,041
ЧСС, уд. /мин HR, str./min	69 (65; 73)	72 (65; 75)	67 (62; 71)
САД, мм рт. ст. SAP, mm Hg	122 (112; 126)	125 (120; 129) p=0,042	119 (110; 123) p=0,035
ДАД, мм рт. ст. DAP, mm Hg	77 (72; 82)	78 (77; 84)	72 (70; 79) p=0,045
СДД, мм рт. ст. MDP, mm Hg	92,0 (85,3; 96,7)	94,0 (91,3; 99,0) p=0,042	87,6 (85,3; 93,7) p=0,025

Примечание: Достоверность различий показателей по сравнению с 1м обследованием.  
 Note: Validity of differences of indicators over 1<sup>st</sup> examination.

Таблица / Table 2

**Параметры функционального состояния испытуемых (n=25) при проведении процедур АКТ, Me (Q25; Q75)**  
**The parameters of the functional state of the subjects (n=25) during the procedures ACT, Me (Q25; Q75)**

Показатель, ед.измер. Indicator, un. measur.	№ процедуры АКТ № of procedure		
	1	5	10
Длительность гипотермии, мин Duration of hypothermia, min	2,74 (2,52; 2,88)	3,03 (2,84; 3,25) p=0,018	3,82 (3,51; 3,98) p<0,001
Скорость снижения ректальной t°, °C/мин Speed of decrease rectal t°, °C/min	0,26 (0,22; 0,27)	0,24 (0,21; 0,25) p=0,035	0,21 (0,19; 0,23) p=0,002
Δ ИП САИ, балл Δ Int. Ind. SAM, points	-2,03 (-1,90; -2,21)	-1,95 (-1,88; -2,15)	-1,74 (-1,69; -2,00) p=0,021
Δ ЧСС, уд. /мин Δ HR, str./min	17 (12; 23)	15 (12; 21)	13 (9; 17) p=0,003
Δ САД, мм рт. ст. Δ SAP, mm Hg	11 (9; 14)	9 (8; 13) p=0,013	7 (6; 10) p<0,001
Δ ДАД, мм рт. ст. Δ DAP, mm Hg	7 (5; 10)	7 (5; 8) p=0,013	3 (3; 5) p=0,005
Δ СДД, мм рт. ст. Δ MDP, mm Hg	8,33 (5,12; 10,98)	7,11 (5,95; 8,69) p=0,005	5,02 (3,66; 6,03) p<0,001

Примечание: Достоверность различий показателей по сравнению с 1й процедурой.  
 Note: Validity of differences of indicators over 1<sup>st</sup> procedure.

чие ухудшения функциональных параметров (умеренной степени) у большинства испытуемых. Данный феномен отражает напряжение приспособительных гомеостатических механизмов в организме добровольцев, которое является обязательным компонентом адаптационного процесса. Однако уже к окончанию курса АКТ выраженность указанных явлений значительно снизилась, что может свидетельствовать о формировании структурно-

функционального следа адаптации к тренирующему фактору и, следовательно, о достижении цели тренировок.

Данное положение было подтверждено результатами динамической оценки функционального состояния добровольцев непосредственно при проведении процедур АКТ (табл. 2).

Сравнение представленных в таблице данных с результатами, полученными другими авторами [13,14] по-

казало, что исходный уровень холодовой устойчивости у настоящих обследованных оказался средним или умеренно пониженным. По всей видимости, это было обусловлено тем, что большинство испытуемых проживали в южных регионах России и были неадаптированными к низким внешним температурам. Тем не менее, у всех обследованных (за исключением выбывших по бытовым причинам) аэрокриотермические тренировки были осуществлены в полном объеме. Контрольные наблюдения, проводимые в динамике наблюдения, показали, что в процессе курса АКТ у добровольцев отмечалось постепенное повышение устойчивости организма к экстремальному переохлаждению. Первые признаки повышения холодовой устойчивости были отмечены примерно к 4-й процедуре, когда, исходя из самочувствия тренируемых, достоверного снижения (по сравнению с начальными процедурами) темпа падения ректальной температуры, мы имели возможность удлинить время воздействия у большинства участников исследований. К окончанию курса средняя длительность криотермических процедур была увеличена более чем на 1 мин. или почти на 40% по сравнению с 1й процедурой ( $p < 0,001$ ).

На момент заключительного контрольного обследования теплового состояния тренируемых зафиксировано, что темп падения ректальной температуры при переохлаждении замедлялся, в среднем, на 19%, по сравнению с начальными криотермическими воздействиями ( $p = 0,002$ ). При этом, несмотря на увеличение времени экспозиции, негативные сдвиги субъективного статуса большинства обследованных при заключительных процедурах оказались достоверно менее выраженными ( $p = 0,021$ ).

Характерные сдвиги отмечены также со стороны реактивности на переохлаждение показателей системной гемодинамики. Так, среднegrupповой прирост ЧСС при проведении 10-й процедуры АКТ был меньше такового

во время 1й процедуры примерно на 23% ( $p = 0,003$ ),  $\Delta$  САД — на 34% ( $p = 0,003$ ),  $\Delta$  ДАД — на 29% ( $p = 0,005$ ), что закономерно выразилось в высоко статистически значимом ( $p < 0,001$ ) снижении (в среднем на 40%) реактивности СДД.

### Обсуждение

Представленные факты в большинстве позиций корреспондируют с данными ряда авторов [7,8,13,14], являясь отражением совершенствования механизмов терморегуляции организма испытуемых в условиях острого экстремального переохлаждения вследствие проведенного 10-дневного курса АКТ, что позволяет сформулировать предварительное заключение о возможности применения данного метода для экстренного повышения холодовой устойчивости человека. Важно также отметить, что проведение курса АКТ сопровождалось оптимизацией общего самочувствия, активности, настроения испытуемых. Большинство из них отметило улучшение сна, повышение работоспособности, что во многом определяло позитивные мотивации на участие в исследованиях.

### Заключение

Таким образом, проведенные исследования позволяют предположить, что аэрокриотермические тренировки в разработанном режиме являются одним из перспективных немедикаментозных методов экстренного повышения устойчивости человека к экзогенному переохлаждению. Однако данный вывод нуждается в дальнейшей проверке и проработке, что будет выполнено в наших последующих исследованиях.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.  
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Брюк К. Тепловой баланс и регуляция температуры тела // Физиология человека. Т. 3: пер. с англ. / Под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. - М., Мир, 2010. - С. 665 - 687.
2. Fricke R. Mechanisms of human cold adaptation // *Circumpolar health: Proc. of 8-th symp.* - Toronto, 2009. - P. 65-86.
3. Новиков В.С., Шустов Е.Б., Горанчук В.В. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях. - СПб.: Наука, 1998. - 544 с.
4. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения. - СПб.: Наука. 2006. - 314 с.
5. Taghawinejad M., Fricke R., Duhme L. *Temperature regulation in man - a practical study.* - N.Y.: The Mosby Comp., 2003. - 366 p.
6. Шиман А.Г., Кирьянова В.В., Максимов А.В., Баранов А.Ю. Клинико-физиологические аспекты применения криотерапии // *Вестник СПб Гос. Мед. Академии им. И. И. Мечникова.* - 2001. - № 1. - С. 35-39.
7. Yamauchi T. Whole Body Cryo-therapy is method of extreme cold -175°C treatment initially uses for Rheumatoid Arthritis // *Zeitschrift Phys. Med. Baln. Med. Klim.* - 1986. - Vol.15. - P. 311-316;
8. Кирьянова В.В. Клинические аспекты применения общей криотерапии // *Материалы II международной научно-практ. конф. «Криотерапия в России».* - СПб., 2009. - С. 127-131.

### REFERENCES

1. Bryuk K. *Heat balance and regulation of body temperature.* In.: *Fiziologiya cheloveka.* Ed. R. Schmidt, G. Tevs. Moscow: Mir; 2010. (In Russ).
2. Fricke R. Mechanisms of human cold adaptation // *Circumpolar health: Proc. of 8-th symp.* Toronto; 2009:65 - 86.
3. Novikov VS., Shustov EB., Goranchuk VV. *Correction of functional states in extreme impacts.* St. Petersburg: Nauka; 1998. (In Russ).
4. Ponomarenko GN. *Physical methods of treatment.* St. Petersburg: Nauka; 2006. (In Russ)
5. Taghawinejad M, Fricke R, Duhme L. *Temperature regulation in man - a practical study.* N.Y.: The Mosby Comp.; 2003.
6. Shiman AG, Kiryanova VV, Maksimov AV, Baranov AYU. Clinical and physiological aspects of application of cryotherapy. *Vestnik SPb Gos. Med. Akademii im. I. I. Mechnikova.* 2001;(1):35-39. (In Russ).
7. Yamauchi T. Whole Body Cryo-therapy is method of extreme cold -175°C treatment initially uses for Rheumatoid Arthritis. *Zeitschrift Phys. Med. Baln. Med. Klim.* 1986;15:311-316.
8. Kiryanova VV. Clinical aspects of application of General cryotherapy. In: *Materialy II mezhdunarodnoy nauchno-prakt. konf. «Krioterapiya v Rossii».* SPb.;2009:127-131. (In Russ).
9. Bugayan SE, Eliseev DN, Ivanov AO, Groshilin SM. Correction

- Бугаян С.Э., Елисеев Д.Н., Иванов А.О., Грошилин С.М. Коррекция ожирения и нарушений липидного обмена у больных артериальной гипертензией путем использования аэрокриотерапии // *Военно-медицинский журнал*. – 2010. – № 8. – С. 55-57.
- Мосягин И.Г., Лобозова О.В., Иванов А.О., Безкишский Э.Н. Влияние криотермических тренировок на уровень функциональных возможностей студентов в начальный период обучения // *Экология человека*. – 2014. – № 10. – С. 25-29.
- Ростомашвили Л.Н., Иванов А.О. Комплексная диагностика развития лиц со сложными нарушениями. – СПб., 2012. – 159 с.
- Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика. // *Экология человека*. – 2008. – № 1. – С. 52-58.
- Портнов В.В. Криотерапия: теоретические основы и применение в практике // *Общая и локальная воздушная криотерапия*. – М., 2007. – С. 3-32.
- Klimenko T., Ahvenainen S., Karvonen S.L. Whole-body cryotherapy in atopic dermatitis // *Arch. Dermatol.* – 2008. – Vol. 144, N 6. – P. 806-808.
- of obesity and lipid metabolism disorders in patients with arterial hypertension by the use of aerocryotherapy. *Voennomeditsinskiy zhurnal*. 2010;(8):55-57. (In Russ).
- Mosyagin IG, Lobozova OV, Ivanov AO, Bezkishkiy EN. The impact of cryothermal training on the level of functional abilities of students in the initial learning period. *Ekologiya cheloveka*. 2014;(10):25-29. (In Russ).
- Rostomashvili LN, Ivanov AO. *Integrated diagnostic of development of persons with complex impairments*. St. Petersburg; 2012. (In Russ).
- Grzhibovskii AM. Data types, validation and distribution of descriptive statistics. *Ekologiya cheloveka*. 2008;(1):52-58. (In Russ).
- Portnov VV. Cryotherapy: theoretical basis and application in practice. In: *Obschaya i lokalnaya vozдушnaya krioterapiya*. Moscow; 2007:33-32. (In Russ).
- Klimenko T, Ahvenainen S, Karvonen SL. Whole-body cryotherapy in atopic dermatitis. *Arch. Dermatol*. 2008;144(6):806-808.

#### Информация об авторе

**Ерошенко Андрей Юрьевич**, к.мн, ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья с курсом информационных технологий в здравоохранении и медицине, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: andre-zdrav@mail.ru.

**Иванов Андрей Олегович**, д.мн, профессор, ведущий научный сотрудник медицинского центра, АО «Ассоциация разработчиков и производителей систем мониторинга» (АО «АСМ»), Санкт-Петербург, Россия. E-mail: ivanoff65@mail.ru.

**Степанов Владимир Анатольевич**, к.мн, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицинских катастроф, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: Stepan.VI.A@yandex.ru.

**Линченко Сергей Николаевич**, д.мн, профессор, заведующий кафедрой мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: s\_linchenko@mail.ru.

**Бугаян Светлана Эдуардовна**, к.мн, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и медицинских катастроф, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dokru1@rambler.ru.

**Кочубейник Николай Владимирович**, к.мн, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: knv\_2010@bk.ru.

**Скляр Вадим Николаевич**, к.мн, заместитель начальника учебного военного центра, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dokru1@rambler.ru.

**Грошилин Сергей Михайлович**, д.мн, профессор, заведующий кафедрой безопасности жизнедеятельности и медицины катастроф, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: sgroshilin@rambler.ru.

#### Information about the author

**Andrey Yu. Eroshenko**, PhD, assistant, professor of health and public health organizations with information technology in healthcare and medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: andre-zdrav@mail.ru.

**Andrey O. Ivanov**, PhD, Prof., leading researcher at the Medical Center-Joint-Stock Company «Association of developers and producers of monitoring systems», St. Petersburg, Russia. E-mail: ivanoff65@mail.ru.

**Vladimir A. Stepanov**, PhD, associate professor of Department of life safety and disaster medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: Stepan.VI.A@yandex.ru.

**Sergey N. Linchenko**, PhD, Prof., head of Department of mobilization training of health and disaster medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. E-mail: s\_linchenko@mail.ru.

**Svetlana E. Bugayan**, PhD, associate professor of the Department of life safety and disaster medicine, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dokru1@rambler.ru.

**Nikolay V. Kochubeynik**, PhD, associate professor of anesthesiology and critical care medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: knv\_2010@bk.ru.

**Vadim N. Sklyarov**, PhD, deputy chief of the military training center, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dokru1@rambler.ru.

**Sergey M. Groshilin**, PhD, Prof., head of Department of life safety and disaster medicine, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: sgroshilin@rambler.ru.

Поступила/Received: 26.06.2017

Принята к публикации/Approved for publication: 12.10.2017

©Коллектив авторов, 2017  
УДК 618.344-003.215 (470.61)  
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-53-60

## Клинико-анамнестические особенности беременных с ретрохориальными гематомами

Н.Б. Кузнецова<sup>1,2</sup>, И.О. Буштырева<sup>1,2</sup>, Е.А. Забанова<sup>2</sup>, М.П. Дмитриева<sup>2</sup>, А.В. Беспалая<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение Ростовской области Перинатальный центр, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** изучение клинико-анамнестических особенностей беременных, имеющих в первом триместре ретрохориальную гематому (РХГ), проживающих в Ростовской области, определение анамнестических и клинических факторов риска развития ретрохориальной гематомы. **Материалы и методы:** в исследование, проведенное на базе ГБУ Ростовской области Перинатального центра в 2013-2016 гг., включены 270 беременных с ретрохориальной гематомой в 6-12 недель беременности и 79 беременных, не имеющих ретрохориальной гематомы (условно здоровых беременных). **Результаты:** клинико-анамнестическими особенностями ретрохориальных гематом в Ростовской области являются особенности роста-весовых показателей (более низкая масса тела и индекс массы тела) и миома матки. Наличие в анамнезе неразвивающейся беременности увеличивает риск развития ретрохориальной гематомы в 19 раз, привычное невынашивание беременности — в 8,5 раз, наличие в анамнезе перинатальных потерь — в 7,5 раз. **Заключение:** предшествующие ранние потери в анамнезе, как однократные (один выкидыш или одна неразвивающаяся беременность), так и две и более репродуктивные потери, перинатальные потери увеличивают вероятность формирования ретрохориальной гематомы при беременности.

**Ключевые слова:** ретрохориальная гематома, клинико-анамнестические особенности, факторы риска.

**Для цитирования:** Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Забанова Е.А., Дмитриева М.П., Беспалая А.В. Клинико-анамнестические особенности беременных с ретрохориальными гематомами. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):53-60. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-53-60.

**Контакты:** Кузнецова Наталья Борисовна, lauranb@inbox.ru.

## Clinical and anamnestic features of pregnant women that have subchorionic hematomas

N.B. Kuznetsova<sup>1,2</sup>, I.O. Bushtyreva<sup>1,2</sup>, E.A. Zabanova<sup>2</sup>, M.P. Dmitrieva<sup>2</sup>, A.V. Bepalaya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>State Budgetary Institution of Rostov Region Perinatal center, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** researching of the clinical and anamnestic features of pregnant women have a 1-trimester abortion threat with the formation of a subchorionic hematoma (SCH), living in the Rostov region, and find clinical and anamnestic risk factors of subchorionic hematoma. **Materials and methods:** in a study performed in State budgetary institution of the Rostov region Perinatal Center in years 2013-2016, 270 pregnant women with subchorionic hematoma in the period of 6-12 weeks of pregnancy and 79 pregnant women without subchorionic hematoma (relatively healthy) were included. **Results:** according to the study, the clinical and anamnestic features of the subchorionic hematoma in the Rostov region are lower body weight and body mass index, and the presence of uterine fibroids. The risk of subchorionic hematoma increases 19 times if woman has non-developing pregnancy history, 8.5 times — recurrent miscarriage, 7.5 times — perinatal losses. **Conclusion:** history of early pregnancy losses, both single (one spontaneous abortion or one non-developing pregnancy) and two or more early reproductive losses, history of perinatal loss increase the risk of subchorionic hematoma in a case of pregnancy.

**Keywords:** subchorionic hematoma, clinical and anamnestic features, risk factors.

**For citation:** Kuznetsova N.B., Bushtyreva I.O., Zabanova E.A., Dmitrieva M.P., Bepalaya A.V. Clinical and anamnestic features of pregnant women that have subchorionic hematomas. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):53-60. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-53-60.

**Corresponding author:** Kuznetsova Natalia Borisovna, lauranb@inbox.ru.

## Введение

Субхорионическая, или ретрохориальная, гематома является самой распространенной причиной кровотечений в первом триместре беременности [1], формирование ретрохориальной гематомы (РХГ) сопровождается кровянистыми выделениями в 70% случаев. РХГ встречается в 3-22 % от числа всех беременностей, при этом частота данного осложнения в разы выше у беременных с вспомогательными репродуктивными технологиями (ВРТ) [2]. В России РХГ не входит в формы статистической отчетности, поэтому частота встречаемости оценивается по данным отдельных исследований.

Клиническая значимость РХГ как предиктора осложнений беременности является дискуссионным вопросом. В настоящий момент у пациенток достоверно чаще обнаруживают такие осложнения беременности, как самопроизвольный выкидыш [3,4,5], преждевременные роды [3,4,5,6], задержка роста плода [3,4,5], преэклампсия [3], отслойка плаценты [3,5,6], преждевременный разрыв плодных оболочек [5]. Таким образом, РХГ является значимым предиктором перинатальных осложнений, повышая в том числе частоту возникновения Больших акушерских синдромов.

Несмотря на широкое обсуждение клинического значения РХГ в отечественной и зарубежной литературе, факторы риска данного осложнения беременности описываются лишь в единичных работах. Так, по данным Солововой Л.Д., 2014, факторами риска развития ретрохориальных гематом являются отсутствие прегравидарной подготовки, индекс массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м<sup>2</sup>, возраст старше 30 лет, рабочая специальность,

урогенитальные инфекции, нарушения менструальной функции, самопроизвольные аборт и неразвивающаяся беременность в анамнезе [7]. Таким образом, небольшое количество исследований, посвященных клинико-анамнестическим факторам риска РХГ определили актуальность данной работы.

Цель исследования: — определить клинико-анамнестические особенности беременных, имевшую ретрохориальную гематому в 1 триместре, проживающих в Ростовской области, выявить анамнестические и клинические факторы риска развития РХГ.

## Материалы и методы

Исследование проведено в ГБУ Ростовской области Перинатальном центре в 2013-2016 гг., проведен ретроспективный анализ историй болезни 386 пациенток отделения гинекологии. Сформированы следующие клинические группы: в опытную группу вошли 270 беременных с ретрохориальной гематомой, выявленной в сроке от 6 до 12 недель, в контрольную группу — 79 условно здоровых беременных (без ретрохориальной гематомы). В исследование не вошли 37 беременных, имевших в 1 триместре РХГ, так как соответствовали критериям исключения: применение ВРТ, многоплодная беременность, врожденные аномалии развития матки (двурукая, седловидная и др.), хромосомные аномалии плода.

Оценивались возраст, ростовесовые показатели, факторы акушерского анамнеза (количество беременностей, паритет, предшествующие ранние потери беременности, выскабливание полости матки по поводу неразвивающейся беременности, артифициальных хирургических абортов и выкидышей, кесарево сечение в анамнезе, дру-

Таблица / Table 1

### Клинико-эпидемиологические характеристики пациенток клинических групп, особенности менструальной функции *Clinical and epidemiological features of the patients included in the study, features of menstrual function*

Группы <i>Groups</i>	Группа с РХГ (n=270) <i>Group with SCH (n=270)</i>	Группа без РХГ (n=79) <i>Group without SCH (n=79)</i>	p-уровень <i>p-value</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	30±4,8	29,4±5,4	0,425
Рост, см <i>Height, sm</i>	165,9±0,06	165,1±6	0,846
Вес, кг <i>Weight, kg</i>	61,9±12,2	71,6±9,6	0,0001
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></i>	22,4±3,9	26±3,6	0,0001
Возраст наступления менархе, лет <i>Age of menarche, years</i>	13,4±1,3	12,9±1,5	0,29
Продолжительность менструального цикла, дней <i>Menstrual cycle, days</i>	28,5±2,5	28,6±1,9	0,743
Длительность менструации, дней <i>Duration of menstruation, days</i>	5,4±1,3	5,1±1	0,526

Примечание: сравнение групп по значениям фактора осуществлялось с помощью теста Манна-Уитни.

*Note: the comparison of the groups was performed by the Mann-Whitney test.*

гие операции на органах малого таза, гинекологические и экстрагенитальные заболевания).

Оценка статистической значимости проверялась с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Использовались U-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни и  $\chi^2$ -критерий Пирсона. Применялись общепринятые уровни значимости —  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ . Для определения параметров многофакторной модели строились парные регрессии.

### Результаты

Среди антропометрических характеристик оценивались возраст, ростовесовые показатели (рост, вес, индекс массы тела — до беременности, наличие дефицита массы тела или ожирения) (табл. 1). Также были оценены особенности менструальной функции пациенток, включенных в исследование (табл. 1).

Вес и ИМТ были статистически значимо ниже ( $p < 0,0001$ ) у пациенток с РХГ: вес  $61,9 \pm 12,2$  кг и ИМТ  $22,4 \pm 3,9$  кг/м<sup>2</sup>. В контрольной группе эти показатели составили: вес  $71,6 \pm 9,6$  кг и ИМТ  $26 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup> (табл. 1).

Ожирение было выявлено у 19 беременных с РХГ (7%): у 16 (5,9%) ожирение I степени, у 2 (0,7%) — ожирение II степени, у 1 пациентки (0,4%) — ожирение III степени. В контрольной группе ожирение было выявлено у 9 беременных (11,4%), из них I степени — у 8 пациенток (10,1%), II степени — у 1 пациентки (1,3%). Исходный дефицит массы тела был у 25 беременных (9,3%) основной и 4 (5%) контрольной группы. Количество пациенток с избыточной и недостаточной массой тела в обеих группах оказалось сопоставимо ( $p \geq 0,05$ ) (табл. 1).

Продолжительность менструального цикла в основной группе составила  $28,5 \pm 2,5$  дней, длительность менструации  $5,4 \pm 1,3$  дней, в группе беременных без РХГ

Таблица / Table 2

Особенности акушерского анамнеза пациенток клинических групп  
Features of obstetrical anamnesis of the patients included in the study

Группы Groups	Группа с РХГ (n=270) Group with SCH (n=270)	Группа без РХГ (n=79) Group without SCH (n=79)	p-уровень p-value
Первобеременные <i>Primigravida</i>	72 (26,7%)	33 (41,8%)	0,01
Первородящие <i>Multigravida</i>	136 (50,4%)	42 (53,2%)	0,662
МногOROЖАВШИЕ <i>Multiparous</i>	5 (1,9%)	0 (0%)	-
Артифициальный аборт (хирургический) <i>Surgical abortion</i>	55 (20,4%)	13 (16,5%)	0,44
Внематочная беременность <i>Ectopic pregnancy</i>	8 (3%)	2 (2,5%)	0,84
Самопроизвольный выкидыш (abrasion) <i>Spontaneous miscarriage (abrasion)</i>	50 (18,5%)	3 (3,8%)	0,001
Самопроизвольный выкидыш — 2 и более (abrasion) <i>Spontaneous miscarriage — 2 and more times (abrasion)</i>	14 (5,2%)	2 (2,5%)	0,321
Неразвивающаяся беременность (abrasion) <i>Non-developing pregnancy (abrasion)</i>	67 (24,8%)	1 (1,3%)	0,0001
Неразвивающаяся беременность — 2 и более раз (abrasion) <i>Non-developing pregnancy — 2 and more times (abrasion)</i>	23 (8,5%)	0 (0%)	-
2 и более ранних репродуктивных потери (выкидыш и неразвивающаяся беременность) <i>2 and more early reproductive losses (spontaneous miscarriage and non-developing pregnancy)</i>	117 (43,3%)	4 (5,1%)	0,0001
Аntenatalная гибель плода в анамнезе <i>Antenatal fetal death</i>	8 (3%)	0 (0%)	-
Срочные роды <i>Term delivery</i>	120 (44,4%)	35 (44,3%)	0,982
Преждевременные роды живым плодом <i>Preterm delivery with alive fetus</i>	26 (9,6%)	3 (3,8%)	0,099
Перинатальная смертность <i>Perinatal losses</i>	26 (9,6%)	1 (1,3%)	0,014

Примечание: сравнения групп по значениям фактора осуществлялось с помощью теста Манна-Уитни, сравнения групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного критерия Пирсона  $\chi^2$ .

Note: the comparison of the groups was performed by the Mann-Whitney test and  $\chi^2$  Pearson test.

28,6±1,9 и 5,1±1 дней соответственно. Возраст наступления менархе в группе беременных с РХГ составил 13,4±1,3 лет, в контрольной группе 12,9±1,5 лет (табл. 1).

Особенности акушерского анамнеза пациенток с РХГ и контрольной группы рассмотрены в табл. 2.

Данная беременность была первой у 72 (26,7%) беременных с РХГ, а в контрольной группе — у 33 женщин (41,8%), что статистически значимо больше, чем в основной группе ( $p=0,01$ ). При этом контрольная и основная группы были сопоставимы по количеству первородящих и повторнородящих пациенток (табл.2).

В результате анализа акушерского анамнеза у беременных опытной и контрольной групп было выявлено, что внематочная беременность была у 8 (3%) беременных с РХГ, в группе без РХГ — у двух женщин (2,5%) ( $p\geq 0,05$ ). Частота искусственного хирургического аборта в анамнезе была сопоставима: у 55 (20,4%) пациенток в группе с РХГ и у 13 (16,5%) пациенток в группе контроля. Выкидыш в анамнезе ( $p=0,001$ ), неразвивающаяся беременность ( $p=0,0001$ ), две и более неразвивающихся беременности (8,5% в группе с РХГ и 0% в группе контроля) и привычная потеря беременности ( $p=0,0001$ ) статистически значимо чаще отмечены у пациенток с ретрохориальной гематомой. Преждевременные роды в анамнезе встречались с одинаковой частотой у пациенток обеих групп ( $p=0,099$ ) (табл.2).

Была проанализирована частота следующих гинекологических заболеваний: бесплодие первичное и вторичное, нарушения менструального цикла (НМЦ), невоспалительные заболевания шейки матки, миома матки, кисты яичников, синдром поликистозных яичников

(СПКЯ), генитальный эндометриоз, хронические воспалительные заболевания придатков (табл.3).

Среди 349 пациенток, включенных в исследование, у 47 (13,5%) было выявлено бесплодие (первичное или вторичное), у 37 (13,7%) в группе с РХГ и у 10 (12,7%) в группе без РХГ, статистически значимой разницы между по частоте встречаемости бесплодия выявлено не было (табл.3). У 49 беременных основной группы (18,1%) встречалась миома матки, что статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (у 6 беременных (7,6%) ( $p<0,05$ )). Статистически значимой разницы по частоте встречаемости НМЦ, невоспалительных заболеваний шейки матки, хронических воспалительных заболеваний придатков, эндометриоза, кист яичников, СПКЯ у пациенток с РХГ и контрольной групп отмечено не было (табл.3).

В табл. 4 отражены оперативные вмешательства у пациенток, включенных в исследование.

Операции на органах малого таза, кроме операции кесарева сечения, были выполнены 54 (20%) беременным с РХГ: из них 30 (11,1%) — диагностические лапароскопии по поводу бесплодия, 10 (3,7%) — лапароскопические цистэктомии по поводу доброкачественных образований яичников, 4 (1,5%) — лапароскопическая миомэктомия, 3 (1,1%) — лапароскопическая тубэктомия при внематочной беременности, 7 (2,9%) — аппендэктомия лапароскопическим и лапаротомным доступом (табл. 4). В целом, частота встречаемости операций на органах малого таза без включения кесарева сечения и отдельно кесарево сечение у пациенток обеих групп значимо не отличались, однако в сумме частота оперативных вмешательств на

Таблица / Table 3

Структура гинекологических заболеваний у пациенток клинических групп  
 Structure of gynecological diseases of the patients included in the study

Группы Groups	Группа с РХГ (n=270) Group with SCH (n=270)	Группа без РХГ (n=79) Group without SCH (n=79)	p-уровень p-value
Бесплодие первичное и вторичное Primary and secondary infertility	37 (13,7%)	10 (12,7%)	0,811
Нарушения менструального цикла Menstrual disorders	8 (3%)	1 (1,3%)	0,403
Невоспалительные заболевания шейки матки Non-inflammatory diseases of the cervix	30 (11,1%)	8 (10,1%)	0,805
Хронические воспалительные заболевания придатков Chronic inflammatory diseases of uterine appendages	51 (18,9%)	11 (14%)	0,310
Миома матки Uterine myoma	49 (18,1%)	6 (7,6%)	0,024
Эндометриоз Endometriosis	11 (4%)	1 (1,3%)	0,228
Кисты яичников Ovarian cysts	19 (7%)	3 (3,8%)	0,297
Синдром поликистозных яичников Polycystic ovary syndrome	3 (1,1%)	3 (3,8%)	0,106

Примечание: сравнения групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного критерия Пирсона  $\chi^2$ .  
 Note: the comparison of the groups was performed by the  $\chi^2$  Pearson test

Таблица / Table 4

**Оперативные вмешательства у пациенток клинических групп**  
*Surgical operations in anamnesis of the patients included in the study*

Группы Groups	Группа с РХГ (n=270) Group with SCH (n=270)	Группа без РХГ (n=79) Group without SCH (n=79)	p-уровень p-value
Операции на органах малого таза (кесарево сечение + другие операции) <i>Pelvic organs surgery (cesarean section + other)</i>	103 (38,1%)	17 (21,5%)	0,006
Кесарево сечение <i>Cesarean section</i>	50 (18,5%)	8 (10,1%)	0,078
Другие операции на органах малого таза <i>Other pelvic organs surgery</i>	54 (20%)	11 (13,9%)	0,222
Выскабливание полости матки (хирургический аборт, выкидыш, неразвивающаяся беременность, диагностика) <i>Abrasion the uterine cavity (surgical abortion, miscarriage, non-developing pregnancy, diagnostics)</i>	152 (56,3%)	20 (25,3%)	0,0001
Неоднократное выскабливание полости матки <i>Abrasion the uterine cavity – 2 and more times</i>	30 (11,1%)	2 (2,5%)	0,02

Примечание: сравнения групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного критерия Пирсона  $\chi^2$ .  
Note: the comparison of the groups was performed by the  $\chi^2$  Pearson test.

Таблица / Table 5

**Структура экстрагенитальной патологии у пациенток клинических групп**  
*Structure of extragenital diseases of the patients included in the study*

Группы Groups	Группа с РХГ (n=270) Group with SCH (n=270)	Группа без РХГ (n=79) Group without SCH (n=79)	p-уровень p-value
Хронический гастрит/ гастродуоденит <i>Chronic gastritis / gastroduodenitis</i>	36 (13,3%)	7 (8,9%)	0,287
Хронический тонзиллит <i>Chronic tonsillitis</i>	9 (3,3%)	5 (6,3%)	0,233
Ожирение <i>Obesity</i>	29 (10,7%)	7 (8,9%)	0,629
Заболевание глаз <i>Eye diseases</i>	45 (9,6%)	19 (24%)	0,136
Хронический пиелонефрит <i>Chronic pyelonephritis</i>	25 (9,3%)	9 (11,4%)	0,574
Пороки сердца <i>Heart defects</i>	11 (4%)	3 (3,8%)	0,912
Варикозная болезнь нижних конечностей <i>Varicose veins of the lower extremities</i>	16 (5,9%)	3 (3,8%)	0,463
Заболевания щитовидной железы <i>Thyroid diseases</i>	11 (4%)	2 (2,5%)	0,524
Остеохондроз позвоночника <i>Spinal osteochondrosis</i>	9 (3,3%)	2 (2,5%)	0,72
Фиброзно-кистозная мастопатия <i>Shotty breast</i>	7 (2,6%)	2 (2,5%)	0,976

Примечание: сравнения групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного критерия Пирсона  $\chi^2$ .  
Note: the comparison of the groups was performed by the  $\chi^2$  Pearson test

органах малого таза в группе РХГ была статистически значимо выше. Частота выскабливаний полости матки, в том числе неоднократных, также оказалась значимо выше в группе РХГ (56,3%, из них в 11,1% — 2 и более выскабливания), чем в контрольной (25,3%, включая 2,5% неоднократных).

Статистически значимых различий в структуре экстрагенитальной патологии среди пациенток основной и контрольной группы обнаружено не было ( $p \geq 0,05$ ) (табл. 5).

Наиболее распространенные соматические заболевания у пациенток, включенных в исследование: хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, заболевания глаз (миопия, ангиопатия сетчатки, астigmatизм) и хронический пиелонефрит (табл. 5).

Анализ статистической значимости с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона установил наличие взаимосвязи между анализируемыми признаками и РХГ. Для того же, чтобы определить роль каждого из факторов, был использован логистический регрессионный анализ. В него были включены следующие анамнестические факторы: предшествующие ранние репродуктивные и перинатальные потери, миома матки, выскабливание полости матки (по поводу неразвивающейся беременности, искусственных хирургических абортов и выкидышей), включая неоднократное выскабливание. Показатели регрессионных моделей развития РХГ представлены в табл. 6.

## Обсуждение

Анализ ростовесовых показателей беременных показал, что вес и ИМТ в группе пациенток с РХГ были значительно ниже ( $p < 0,0001$ ), чем в контрольной (табл. 1). При этом статистически значимой разницы в частоте встречаемости ожирения различной степени и дефицита массы тела обнаружено не было. Возраст и рост беременных обеих групп также оказались сопоставимы.

При анализе менструальной функции, значимых различий возраста наступления менархе, продолжительности менструального цикла и длительности менструации (табл. 1) у пациенток с ретрохориальной гематомой и контрольной группы не было выявлено.

При оценке количества перво- и повторнородивших было выявлено, что в основной группе количество первородивших было статистически значимо меньше по сравнению с контрольной ( $p = 0,01$ ), при этом разницы количества перво- и повторнородивших обнаружено не было ( $p \geq 0,05$ ), также не отмечено различий в частоте преждевременных родов (табл. 2). При равном паритете преобладание повторнородивших в I группе позволило предположить, что среди пациенток основной группы значимо больше было число женщин с нереализованными беременностями.

Был проведен анализ предыдущих нереализованных

Таблица / Table 6

**Анамнестические факторы риска развития субхорионической гематомы**  
*Anamnestic risk factors of subchorionic hematoma*

Фактор <i>Risk factor</i>	Чувствительность, % <i>Sensitivity, %</i>	Специфичность, % <i>Specificity, %</i>	Отношение шансов, ОШ <i>Odds ratio, OR</i>	Доверительный интервал 95% <i>95% Confidence interval</i>	p-уровень <i>p-value</i>
1 самопроизвольный выкидыш в анамнезе <i>1 spontaneous miscarriage</i>	18,5	96,2	5,758	1,663-23,845	0,001
1 н/б в анамнезе <i>1 non-developing pregnancy</i>	24,8	98,7	25,744	3,768-507,906	0,0001
Предшествующие неоднократные ранние репродуктивные потери (с/а, н/б) <i>2 and more early reproductive losses</i>	43,3	94,9	14,338	4,864-47,502	0,001
Перинатальные потери <i>Perinatal losses</i>	9,6	98,7	8,311	1,175-167,3	0,014
Миома матки <i>Uterine myoma</i>	18,1	92,4	2,698	1,054-7,315	0,024
Выскабливание <i>Abrasion the uterine cavity</i>	56,3	74,7	3,8	2,097-6,934	0,0001
Неоднократное выскабливание <i>Abrasion the uterine cavity — 2 and more times</i>	11,1	97,5	4,813	1,084-29,833	0,024

Примечание: величина ОШ указывает на наличие взаимосвязи между наличием в анамнезе беременной фактора риска с вероятностью развития у неё ретрохориальной гематомы

Note: the value of OR indicates the existence of association between the presence of the risk factor in the history of pregnant woman and the chance of developing a retrochorial hematoma

беременностей у повторнородящих пациенток. К ранним потерям беременности были отнесены несостоявшийся выкидыш (O02), самопроизвольный выкидыш (O03), медицинский аборт (O04), внематочная беременность (O00). Перинатальные потери включали в себя мертворождаемость и раннюю неонатальную смертность (табл.2).

Основная и контрольная группы не различались по наличию у беременных в анамнезе внематочной беременности и искусственного хирургического аборта ( $p \geq 0,05$ ) (табл. 2). Однако, среди беременных с РХГ статистически значимо больше женщин имели в анамнезе выкидыш, неразвивающуюся беременность, две и более неразвивающихся беременности и неоднократные ранние репродуктивные потери (табл. 2).

Впервые о том, что с увеличением числа выкидышей возрастает риск прерывания последующих беременностей, упомянул А. В. Barnes с соавторами в 1980 г [8]. В дальнейшем об этом шла речь в работах других авторов [9]. Нами было выявлено повышение частоты образования РХГ в 1 триместре у пациенток не только с многократными, но и однократными ранними репродуктивными потерями, сопровождающимися операцией выскабливания полости матки; что позволило отнести неразвивающуюся беременность и выкидыш в анамнезе к значимым факторам риска формирования РХГ.

При анализе структуры гинекологических заболеваний было выявлено, что статистически значимо чаще в группе с РХГ встречалась только миома матки ( $p=0,024$ ) (табл. 3). Таким образом, миома матки является, очевидно, независимым фактором риска развития РХГ во время беременности.

У беременных с РХГ статистически значимо чаще отмечены операции на органах малого таза в анамнезе (табл. 4). Однако, рассмотренная в отдельности, частота встречаемости операций на органах малого таза без включения кесарева сечения и отдельно кесарево сечение у пациенток основной и контрольной группы значимо не отличались.

Нельзя не обратить внимание на высокую частоту встречаемости выскабливаний полости матки в основной и контрольной группах — у 152 (56,3%) и у 20 пациенток (25,3%) соответственно. Таким образом, статистически значимо чаще в группе с РХГ отмечены выскабливания полости матки ( $p=0,0001$ ), а также неоднократные выскабливания полости матки ( $p=0,02$ ) по сравнению с пациентками контрольной группы (табл. 4). Показаниями к данной операции были выкидыш, неразвивающаяся беременность, искусственный аборт, патология эндометрия.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Xiang L., Wei Z., Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. // *PLoS One* – 2014. – V.9(11): e111676. doi: 10.1371/journal.pone.0111676
2. Asato K., Mekaru K., Heshiki C., Sugiyama H., Kinjyo T., et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* –

Выделены экстрагенитальные заболевания, на фоне которых протекала беременность в рассматриваемых группах. Чаще всего выявлялись заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей и хронические воспалительные заболевания ЛОР-органов, миопия слабой степени и сердечно-сосудистые заболевания, при этом статистически значимых различий между основной и контрольной группой по структуре экстрагенитальных заболеваний обнаружено не было (табл. 5).

Так как не было выявлено статистически значимых отличий по распространенности экстрагенитальной патологии у женщин с РХГ и без, данные экстрагенитальные заболевания не являются иницирующим фоном для развития РХГ, и поиск причин отслойки хориона необходимо проводить в других направлениях.

Проведен логистический регрессионный анализ факторов риска развития РХГ (табл. 6). Высокая специфичность (Sp) анамнестических данных говорит о том, что отсутствие вышеперечисленных данных анамнеза значительно снижает вероятность формирования РХГ. Вероятность развития данного осложнения увеличивается при наличии в анамнезе неразвивающейся беременности (ОШ 25,744, 95% ДИ 3,768-507,906), при привычном невынашивании беременности (ОШ 14,338, 95% ДИ 4,864-47,502), при наличии перинатальных потерь в анамнезе (ОШ 8,311, 95% ДИ 1,175-167,3). Однако, низкая чувствительность вышеперечисленных факторов свидетельствует о том, что при наличии в анамнезе беременной данных факторов риска вероятность развития у нее РХГ при настоящей беременности не является высокой.

#### Выводы

Клинико-эпидемиологическими особенностями РХГ в Ростовской области является особенности роста-весовых показателей. Так, у беременных с РХГ отмечено более низкая масса тела и более низкий ИМТ.

Предшествующие ранние потери в анамнезе, как однократные (один выкидыш или одна неразвивающаяся беременность), так и две и более ранние репродуктивные потери и перинатальные потери увеличивают риск развития РХГ при возникновении беременности. Миома матки является независимым фактором риска развития РХГ во время беременности.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.  
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### REFERENCES

1. Xiang L., Wei Z., Cao Y. Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(11):e111676. doi: 10.1371/journal.pone.0111676
2. Asato K, Mekaru K, Heshiki C, Sugiyama H, Kinjyo T, et al. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*

- 2014;181:41-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.014
- Nagy S., Bush M., Stone J., Lapinski R., Gardo S. Clinical Significance of Subchorionic and Retroplacental Hematomas Detected in the First Trimester of Pregnancy. // *Obstet Gynecol.* – 2003. – V.102 – P. 94-100. doi: 10.1016/S0029-7844(03)00403-4
  - Maso G., D'Ottavio G., De Seta F., Sartore A., Piccoli M., Mandruzzato G. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. // *Obstet Gynecol.* – 2005. – V.105(2) – P.339-344. doi: 10.1097/01.AOG.0000152000.71369.bd
  - Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A., Cahull A.G. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma. A systematic review and meta-analysis. // *Obstet Gynecol.* – 2011. – V.117(5) – P.1205-1212. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821568de
  - Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A., Dicke J.M., Crane J.P., Cahill A.G. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. // *Obstet Gynecol.* – 2010. – V.116. – P.311-5. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e90170
  - Соловова Л.Д. Комплексный подход к лечению угрожающего прерывания беременности с ретрохориальными гематомами: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Самарский государственный медицинский университет, 2014 г. 190 с.
  - Barnes A.B., Colton T., Gundersen J., Noller K.L., Tilley B.C., et al. Fertility and Outcome of Pregnancy in Women Exposed in Utero to Diethylstilbestrol. // *N Engl J Med.* – 1980. – V.302. – P.609-613
  - Стрижаков А.Н., Давыдов А.И.. *Акушерство. Курс лекций: учебное пособие.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
  - 2014;181:41-4. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.014
  - Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski R, Gardo S. Clinical Significance of Subchorionic and Retroplacental Hematomas Detected in the First Trimester of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2003;102:94-100. doi: 10.1016/S0029-7844(03)00403-4
  - Maso G, D'Ottavio G, De Seta F, Sartore A, Piccoli M, Mandruzzato G. First-trimester intrauterine hematoma and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):339-344. doi: 10.1097/01.AOG.0000152000.71369.bd
  - Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahull AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma. A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(5):1205-1212. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821568de
  - Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Dicke JM, Crane JP, Cahill AG. Ultrasound-detected subchorionic hemorrhage and the obstetric implications. *Obstet Gynecol.* 2010;116:311-5. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e90170
  - Solovova LD. *A comprehensive approach to the treatment of threatened abortion with retrochorial hematomas.* Cand. Diss.. Samara; 2014. (in Russ)
  - Barnes AB, Colton T, Gundersen J, Noller KL, Tilley BC, et al. Fertility and Outcome of Pregnancy in Women Exposed in Utero to Diethylstilbestrol. *N Engl J Med.* 1980;302:609-613.
  - Strizhakov AN, Davydov AI. *Obstetrics. Lecture course: tutorial.* Moscow; 2009. (in Russ).

#### Информация об авторе

**Кузнецова Наталья Борисовна**, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии №4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: lauranb@inbox.ru.

**Буштырева Ирина Олеговна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: kio4@mail.ru.

**Забанова Екатерина Андреевна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: rock-fe@mail.ru.

**Дмитриева Мария Петровна**, аспирант кафедры акушерства и гинекологии №4, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: dr.dmitrieva@inbox.ru.

**Беспалая Ангелина Викторовна**, врач акушер-гинеколог, Перинатальный центр, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: angelina-koshka@yandex.ru.

#### Information about the author

**Natalia B. Kuznetsova**, PhD, Associate professor of Department of Obstetrics and Gynecology #4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; obstetrician-gynecologist, Perinatal center, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: lauranb@inbox.ru.

**Irina O. Bushtyрева**, PhD, Prof., head of Department of Obstetrics and Gynecology #4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; obstetrician-gynecologist, Perinatal center, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: kio4@mail.ru.

**Ekaterina A. Zabanova**, Postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology #4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; obstetrician-gynecologist, Perinatal center, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: rock-fe@mail.ru.

**Maria P. Dmitrieva**, Postgraduate at the Department of Obstetrics and Gynecology #4, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; obstetrician-gynecologist, Perinatal center, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: dr.dmitrieva@inbox.ru.

**Angelina V. Bepalaya**, obstetrician-gynecologist, Perinatal center, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: angelina-koshka@yandex.ru

Поступила/Received: 12.10.2017

Принята к публикации/Approved for publication: 19.10.2017

©Коллектив авторов, 2017  
УДК 618.177:618.145-007:615.37:618.177-089.888.11  
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67

## Применение иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1-2 степени

И.И. Куценко, В.А. Авакимян, Е.И. Кравцова, О.В. Томина

*Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия*

**Цель:** оценить роль иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО для восстановления имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с аденомиозом 1-2 степени. **Материалы и методы:** методом простой рандомизации пациентки были разделены на две группы: I группа (45 пациенток) — комплексная предгравидарная подготовка (ППП), включающая прием диеногеста в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев и внутривенное введение дезоксирибонуклеината в дозе 75 мг, II группа (43 пациентки) — ППП, включающая прием диеногеста в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев. Контрольную группу (III группа) составили 45 здоровых фертильных женщин. Исходно и в динамике определяли LIF, LIF-R, IL-6, IL-10 в цервикальной слизи методом иммуноферментного анализа. **Результаты:** проведен сравнительный анализ предгравидарной подготовки к циклу ЭКО у пациенток с бесплодием, ассоциированным с аденомиозом 1-2 степеней и максимально сниженным на этом фоне имплантационным потенциалом эндометрия. Использовалось изолированное применение диеногеста и комплексная терапия (диеногест + дезоксирибонуклеинат натрия). При анализе показателей учитывалось влияние различных методов предгравидарной подготовки на локальный цитокиновый баланс (ИЛ, ИЛ10) и показатели, характеризующие имплантационный потенциал эндометрия (LIF и LIF-R). **Выводы:** комплексная предгравидарная подготовка обеспечивает полноценное восстановления имплантационного фактора эндометрия, что подтверждается увеличением частоты биохимической и клинической беременности.

**Ключевые слова:** бесплодие, ЭКО, аденомиоз, иммунокоррекция, диеногест, дезоксирибонуклеинат натрия.

**Для цитирования:** Куценко И.И., Авакимян В.А., Кравцова Е.И., Томина О.В. Применение иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО у пациенток с аденомиозом 1-2 степени. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):61-67. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67

**Контактное лицо:** В.А. Авакимян, kes148@yandex.ru.

## Application of immunocorrection in complex pregravidative preparation for IVF in patients with adenomyosis 1-2 degrees

I.I. Kucenko, V.A. Avakimyan, E.I. Kravcova, O.V. Tomina

*Kuban State Medical university, Krasnodar, Russia*

**Purpose:** to evaluate the role of immunocorrection in the complex pregravidational preparation for IVF for the restoration of the endometrial implantation potential in patients with grade 1-2 adenomyosis. **Materials and methods:** By simple randomization, the patients were divided into two groups: 1 group of 45 patients — complex pregravidational preparation. (PGP), including reception of dienogest at a dose of 2 mg per day for 3 months and intravenous administration of deoxyribonucleinate at a dose of 75 mg, group 2 — 43 patients — GWP, including reception of dienogest at a dose of 2 mg per day for 3 months. The control group (group 3) consisted of 45 healthy fertile women. Initially, and in dynamics, LIF, LIF-R, IL-6, IL-10 in cervical mucus were determined by the method of enzyme immunoassay. **Results:** A comparative analysis of pre-gravidational preparation for the IVF cycle in patients with infertility associated with adenomyosis of 1-2 degrees and the implantation potential of the endometrium as much as possible reduced against this background. Isolated use of dienogest and complex therapy (dienogest + deoxyribonucleate sodium) was used. The analysis of the indicators took into account the influence of various methods of pregravidational preparation on the local cytokine balance (IL, IL10) and indicators characterizing the implantation potential of the endometrium (LIF and LIF-R). **Conclusion:** complex pregravidational preparation provides a full recovery of the implantation factor of the endometrium, which is confirmed by an increase in the frequency of biochemical and clinical pregnancy.

**Keywords:** infertility, IVF, adenomyosis, immunocorrection, dienogest, sodium deoxyribonucleate.

**For citation:** Kucenko I. I., Avakimyan V.A., Kravcova E. I., Tomina O.V. Application of immunocorrection in complex pregravidative preparation for IVF in patients with adenomyosis 1-2 degrees. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):61-67. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-61-67

**Corresponding author:** V.A. Avakimyan, kes148@yandex.ru.

## Введение

В настоящее время методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в каждом шестом случае являются единственным решением проблемы бесплодия. В России, по данным отчета РАРЧ, за 2015 г. произошло 23374 родов после использования методик ВРТ. Ежегодно отмечается рост использования методов ВРТ [1], однако, несмотря на совершенствование протоколов ЭКО, модернизацию технических и лабораторных методов, применяемых при проведении этих программ, частота наступления беременности остается в пределах от 24,1% до 48,1% (46,4% в расчете на перенос эмбрионов за 2015 г. [2]. ВРТ расширили возможность лечения бесплодия, ассоциированного с аденомиозом, однако частота наступления беременности у данных пациентов составляет 23,6% от числа переносов, что существенно ниже средних показателей [3]. Ранее было выявлено, что одним из ключевых факторов неудачных попыток ЭКО при аденомиозе является наличие дефектов имплантационного фактора эндометрия, выражающегося в цитокиновом дисбалансе с приростом пула провоспалительных цитокинов [4,5,6]. При этом гиперпродукция провоспалительных цитокинов, наблюдающаяся на локальном уровне, подавляет продукцию LIF клетками эндометрия, снижая восприимчивость матки к имплантации бластоцисты [7,8]. Предгравидарная подготовка эндометрия диеногестом к программе ЭКО нивелирует дефекты цитокиновой регуляции и обосновывает целесообразность его использования у пациенток с аденомиозом. Однако иммуностропных эффектов диеногеста не всегда достаточно для коррекции выраженных изменений в цитокиновом балансе, которые наблюдаются у части женщин с аденомиозом 1-2 степени. Поэтому при их наличии в комплекс предгравидарной подготовки к циклу ЭКО включена дополнительная направленная иммуностропная терапия. В качестве иммуномодулятора нами был выбран дезоксирибонуклеинат натрия (75 мг/5мл) в связи с его иммуномодулирующим влиянием на клеточное и гуморальное звенья иммунной системы [9]. Препарат разрешен к применению при эндометриозе и возможен к назначению в период беременности, после оценки ожидаемой пользы для матери и потенциального риска для плода [10].

Цель исследования — оценить роль иммунокоррекции в комплексной предгравидарной подготовке к ЭКО для восстановления имплантационного потенциала эндометрия у пациенток с аденомиозом 1-2 степени.

## Материалы и методы

Сформирована основная проспективная группа исследования, включающая 88 пациенток с бесплодием и аденомиозом 1-2 степени с выраженным цитокиновым дисбалансом и максимально сниженным на этом фоне имплантационным потенциалом эндометрия.

Методом простой рандомизации пациентки были разделены на две группы: I группа (45 пациенток) — комплексная предгравидарная подготовка (ППП), включающая прием диеногеста в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев и внутривенное введение дезоксирибонуклеината в дозе

75 мг (5 мл 1.5% раствора) с интервалом введения 48 часов, 5 инъекций на курс, во второй фазе цикла предшествующего фертильному с ЛГ+3; II группа (43 пациентки) — ППП, включающая прием диеногеста в дозе 2 мг в сутки в течение 3 месяцев. Контрольную группу (III группа) составили 45 здоровых фертильных женщин, имеющих в анамнезе благополучную беременность и роды здоровым плодом и в данный момент наблюдавшихся по программе суррогатного материнства. У всех пациенток для поддержки лютеиновой фазы использовали микронизированный прогестерон в дозе 200 мг интравагинально с ХЧГ+5 до получения положительных результатов и далее с целью поддержки беременности.

Для индукции суперовуляции использовался короткий протокол с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании. Исходно и в динамике определяли LIF, LIF-R, IL-6, IL-10 в цервикальной слизи методом иммуноферментного анализа (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО ВЕКТОР-БЕСТ, Ростов-на-Дону) в дни менструального цикла, определенные по мочевому тесту на овуляцию и подтверждением овуляции по УЗИ (ЛГ+3, ЛГ+7). Рассчитывался провоспалительный индекс (ПВИ), баланс цитокинов как отношение ИЛ6/ИЛ10. Подсчет количества полученных ооцитов и оценка их качества проводились по общепринятой шкале. Пациентки с неудовлетворительным качеством эмбрионов были исключены из данного исследования. Диагностика беременности осуществлялась путем проведения исследования уровня ХГЧ в крови через 12-14 дней от момента переноса эмбрионов (биохимическая беременность) и ультразвуковым подтверждением маточной беременности на 21-23 день после переноса эмбрионов. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью методик, принятых в медицинской статистике. Для каждого вариационного ряда рассчитывали среднюю (M) и ошибку средней арифметической (m). Оценку достоверности различий результатов исследования проводили по критерию Манна-Уитни, критерию  $\chi^2$ . Разницу считали достоверной при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Сравнительная оценка динамики изменения концентрации LIF в ЦС в зависимости от используемой схемы ППП выявила статистические высоко значимые различия показателя в клинических группах. Так, уровень LIF на ЛГ+3 у пациенток I группы увеличился до  $9,8 \pm 2,1$  пг/мл, на ЛГ+7 до  $34,1 \pm 8,5$  пг/мл, что на высоком уровне статистической значимости отличалось от исходных параметров естественного цикла ( $p < 0,005$ ) и практически соответствовало показателям группы контроля ( $10,5 \pm 2,2$  пг/мл – ЛГ+3;  $34,3 \pm 8,5$  пг/мл – ЛГ+7). Во II группе также обнаружен статистически значимый от исходного прирост уровня LIF как на третий, так и на седьмой день после пика ЛГ ( $p < 0,005$ ), но прирост показателя был достоверно ниже, чем у пациенток 3 группы, ( $p < 0,05$ ). (табл. 1)

При анализе уровня LIF-R в цервикальной слизи на фоне предгравидарной подготовки деринатом и диеногестом (I группа) выявлено достоверно значимо увеличение

Таблица/Table 1.

**Концентрации LIF и LIF-R в ЦС с аденомиозом и бесплодием в зависимости от вида  
предгравидарной подготовки**  
*Concentrations of LIF and LIF-R in the CS with adenomyosis and infertility, depending on the type  
of pregravidational preparation*

Параметры, пг/мл <i>Options</i>			I группа, n=45 <i>I group, n=45</i>		II группа, n=43 <i>II group, n=43</i>		III группа (контроль), n=45 <i>III group (Control), n=45</i>	
			ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7	ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7	ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7
LIF	исходно <i>initially</i>	M	3,6*	11,7*	3,4*	12,6*	10,5	34,3
		q	0,8	3,5	0,8	3,7	2,2	8,5
	после ПГП <i>after PGP</i>	M	9,8■	34,1	7,2*	21,7	10,5	34,3
		q	2,1	8,5	2,5	5,2	2,2	8,5
	Эко <i>IVF</i>	M	9,2■	33,2	6,9*	19,5*	10,5	34,1
		q	2,0	7,1	2,5	5,8	2,3	8,3
LIF-R	Исходно <i>Initially</i>	M	63,0*	116,0*	63,0*	116,0*	103,6	223,7
		q	5,3	22,9	4,6	20,3	12,4	15,7
	После ПГП <i>After PGP</i>	M	104,6■	223,7	90,2*	137,3*	103,6	223,7
		q	12,0	15,9	11,2	13,8	12,4	15,7
	Эко <i>IVF</i>	M	108,2■	223,7	89,3*	134,2*	103,2	221,3
		q	11,9	17,1	12,0	15,0	12,4	15,6

где символ «\*» соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей группе контроля;

где символ «■» соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в V группе.

экспрессии LIF-R по сравнению с исходным на 3й и 7й дни после пика ЛГ у пациентов I и II группы ( $p < 0,005$ ). Однако прирост показателей у пациентов I группы был достоверно значимо выше, чем у пациентов II группы ( $p < 0,05$ ), и после проведенной ПГП уровень экспрессии LIF-R в I группе достиг показателей группы контроля (табл. 2).

При анализе динамики показателей экспрессии IL6 в цервикальной слизи на фоне проведения ПГП выявлено, что несмотря на достоверно значимое снижение в обеих группах (ЛГ+3 и ЛГ+7), наиболее значимо, практически приближаясь к уровню контроля IL6 снижается на фоне направленной иммунотерапии (I группа), и среднее значение его уровня максимально приближается к параметрам группы контроля ( $192,8 \pm 13,1$  пг/мл и  $133,7 \pm 11,5$  пг/мл — I группа,  $154,6 \pm 15,6$  пг/мл и  $132,9 \pm 11,62$  пг/мл — контроль), ( $p < 0,005$ ). Во II группе уровень IL6 также достоверно снижается, но при этом не достигает группы контроля ( $310,2 \pm 30,0$  и  $299,3 \pm 40,9$  пг/мл — II группа;  $154,6 \pm 15,6$  пг/мл и  $132,9 \pm 11,62$  пг/мл — контроль), ( $p < 0,005$ ). При этом и в I, и во II группах наблюдается достоверное увеличение уровня IL10 с максимальным приростом показателя у пациенток I группы на фоне иммунотерапии, ( $p < 0,005$ ).

При этом на фоне ПГП с деринатом и диеногестом соотношение интерлейкинов, изменяясь за счет более выраженного статистически значимого снижения экспрессии цитокинов провоспалительного звена, максимально наблюдается в I группе, что наиболее наглядно демонстрирует ПВИ ЛГ+7 (I группа —  $90,9 \pm 38,8$  исходно,  $14,1 \pm 4,1$  после ПГ; II группа —  $90,9 \pm 38,8$  исходно,  $49,1 \pm 9,6$  после ПГП против  $14,4 \pm 3,8$  в контроле ( $p < 0,005$ ), (табл. 3).

При анализе результативности ЭКО и исходов гестации выявлено, что частота наступления биохимической и клинической беременности в I группе (51,1% и 42,2% соответственно) практически сравнялась с группой контроля (55,5% и 44,4% соответственно), тогда как во II группе данный показатель хоть и соответствовал среднестатистическим показателям, но был достоверно ниже (34,8% и 30,2% соответственно), по сравнению с I группой и группой контроля,  $p < 0,01$ . Такая же тенденция прослеживалась при анализе частоты живорождения (рис.1).

### Обсуждение

Известно, что дезоксирибонуклеинат натрия проникает в клетки путем пиноцитоза с последующим про-

Таблица/ Table 2.

**Уровень экспрессии цитокинов в цервикальной слизи у пациенток с бесплодием и аденомиозом  
 в зависимости от вида проведенной предгравидарной подготовки**  
*Level of expression of cytokines in cervical mucus in patients with infertility and adenomyosis, depending on  
 the type of pregravidational preparation*

Параметры, пг/мл <i>Options</i>			1 группа, n=45 <i>I group, n=45</i>		2 группа, n=43 II <i>group, n=43</i>		3 группа (контроль), n=45 <i>III group (Control), n=45</i>	
			ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7	ЛГ+3 LG+3	ЛГ+3 LG+3	ЛГ+7 LG+7	ЛГ+3 LG+3
ИЛ6 <i>IL6</i>	Исходно <i>Initially</i>	M	454,5	554,3	454,5	554,3	154,6	132,9
		q	34,3	78,4	34,9	79,0	13,4	11,6
	После ПГП <i>After PGP</i>	M	192,2	134,6	310,2	299,3	154,6	132,9
		q	15,6	11,2	30,0	40,9	13,4	11,6
	ЭКО <i>IVF</i>	M	193,8	133,7	315,2	301,6	154,6	132,9
		q	13,1	11,5	28,5	41,1	13,0	11,5
ИЛ10 <i>IL 10</i>	Исходно <i>Initially</i>	M	7,3	6,1	7,3	6,1	10,2	9,4
		q	0,9	1,4	0,9	1,4	2,5	1,7
	После ПГП <i>After PGP</i>	M	11,8	9,6	9,6	9,6	10,2	9,4
		q	3,1	2,0	1,5	1,7	2,5	1,7
	ЭКО <i>IVF</i>	M	11,4	9,4	9,2	9,8	10,2	9,3
		q	2,7	1,9	1,5	1,7	2,5	1,6
ПВИ PVI	Исходно <i>Initially</i>	M	62,2*	90,9*	62,2*	90,9*	15,1	14,4
		q	15,2	38,8	15,1	40,0	3,8	3,8
	После ПГП <i>After PGP</i>	M	16,2*	14,1*	32,2*■	49,1*■	15,1	14,4
		q	2,4	4,1	9,9	9,6	3,8	3,8
	ЭКО <i>IVF</i>	M	15,8*	14,2*	32,7*■	48,5*■	15,2	13,6
		q	1,8	2,1	9,8	9,7	3,8	2,4

где символ «\*» соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей группе контроля.

где символ «■» соответствует статистически значимому различию показателей по сравнению со средними значениями аналогичных показателей в I группе.

цессингом до нуклеотидов, которые после выделения во внеклеточную среду связываются с пуриnergическими P2 рецепторами, экспрессирующимися практически на всех клетках организма [11]. В настоящее время нуклеотиды, не принимая во внимание их классические характеристики, рассматриваются как семейство сигнальных молекул, что и обеспечивает регулирующее влияние дезоксирибонуклеината на все звенья иммунной системы, в том числе обуславливая противовоспалительную эффективность данного иммуномодулятора. Сочетание с диеногестом, гормоноопосредованные иммуномодулирующие свойства которого уже в достаточной мере изучены, позволяет вза-

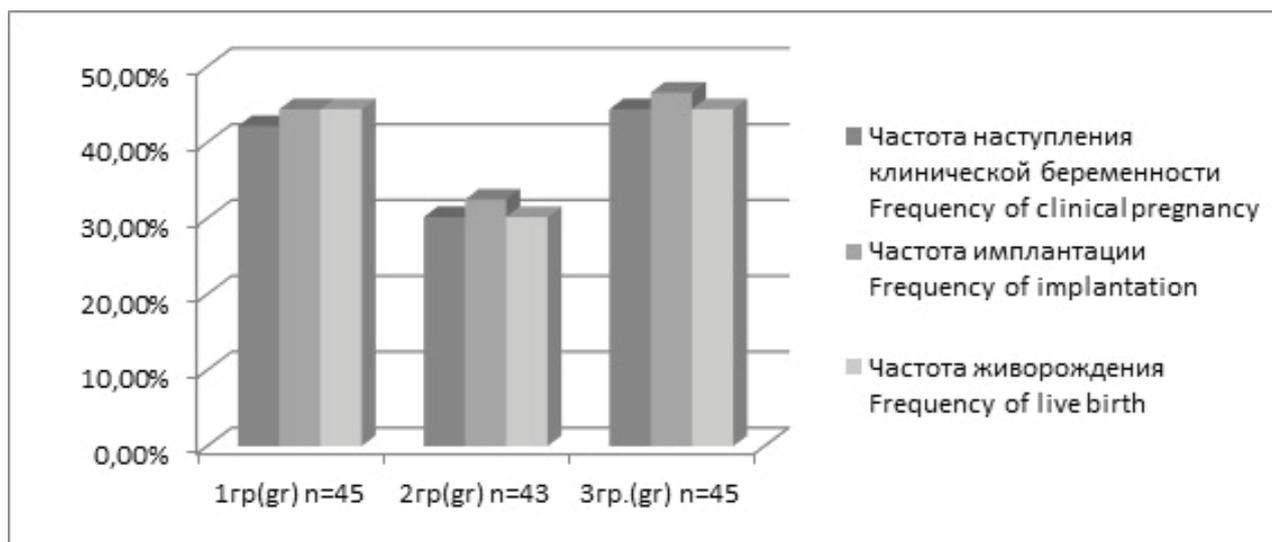
имопотенцировать и усиливать влияние на имеющийся у пациенток с аденомиозом и бесплодием цитокинозависимый сниженный имплантационный потенциал эндометрия.

В результате, комплексной ПГП (дезоксирибонуклеат натрия в сочетании с диеногестом) у пациенток с аденомиозом 1-2 степени достоверно снижается уровень ИЛ-6 относительно исходных крайне высоких значений и в отличие от изолированной ПГП диеногестом, при этом показатели ИЛ-6 достоверно значимо приближаются к значениям группы контроля, ( $p < 0,005$ ). За счет более выраженного статистически значимого снижения экспрессии цитокинов провоспалительного звена нормализует-

Таблица/ Table 3.

**Характеристики результативности ЭКО и исходов гестации у пациенток с аденомиозом 1-2 степени**  
*Performance characteristics of IVF and gestation outcomes in patients with adenomyosis of 1-2 degrees*

Параметр Options	I группа, n=45 I group, n=45		2 группа, n=43 II group, n=43		3 группа (контроль), n=45 III group (control), n=45	
	(Б+) n=19	(Б-) n=26	(Б+) n=13	(Б-) n=30	(Б+) n=20	(Б-) n=25
Среднее число полученных на пациентку эмбрионов <i>Average number of received embryos per patient</i>	6,3	6,5	6,7	6,3	6,1	6,2
Процент оплодотворения <i>Percentage of Fertilization</i>	74,5%	73,7%	72,6	74,5	75,7	74,1
Количество перенесенных в полость матки эмбрионов <i>Number of transferred embryos in the uterine cavity</i>	2	2	2	2	2	2
Частота наступления биохимической беременности <i>Frequency of occurrence of biochemical pregnancy</i>	23/51,1%		15/34,8%		25/55,5%	
Частота наступления клинической беременности <i>Frequency of clinical pregnancy</i>	19/42,2%		13/30,2%		20/44,4%	
Частота имплантации <i>Frequency of implantation</i>	20/44,4%		14 / 32,5%		21/46,6%	
Частота живорождения <i>Frequency of live birth</i>	20/44,4%		13/30,2%		20/44,4%	

**Рисунок 1.**  
**Picture 1.**

ся противовоспалительный индекс, что свидетельствует о восстановлении локального цитокинового баланса. На этом фоне достоверно значимо, достигая значений группы контроля, увеличивается уровень маркеров рецептивности эндометрия LIF, LIF-R ( $p < 0,005$ ).

### Вывод

Таким образом, комплексная предгравидарная подготовка (дезоксирибонуклеат натрия в сочетании с диеногестом) у пациенток с бесплодием, ассоциированным

с аденомиозом 1-2 степени обеспечивает полноценное восстановления местного цитокинового баланса и параметров, характеризующих имплантационный фактор эндометрия. Эффективность комплексной предгравидарной подготовки подтверждается увеличением частоты биохимической и клинической беременности, а также улучшает исход гестационного процесса.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

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

### ЛИТЕРАТУРА

1. The Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. // *Fertil. Steril.* – 2014. – V.101(4). – P. 927-935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
2. Отчет за 2015 год Регистра ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека (РАРЧ).
3. Краснопольская К.В., Горская ОС, Кабанова Д.И., Крстич Е.В. Роль гестагенов в лечении бесплодия и невынашивания беременности. // *Акушерство и гинекология.* - 2011. - №2. - С. 21-23.
4. Кравцова Е.И., Куценко И.И., Авакимян В.А., Данилова Н.Р., Колесникова Е.В. Взаимосвязь цитокинового профиля фолликулярной жидкости и гормонального статуса у пациенток с аденомиозом при неудачных попытках ЭКО. // Тематический выпуск, приуроченный к I-му калининградскому научному иммунологическому форуму (27 - 30 июня 2016 г.), объединяющему XIII конференцию иммунологов Урала, симпозиум по первичным иммунодефицитам «J PROJECT». – 2016. - Том 10 (19), Номер 2 (1).
5. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. // *Human Reproduction.* - 2012. - Vol. 27. № 12. - P. 3432-3439. doi: 10.1093/humrep/des332
6. Радзинский В.Е., Сорокина А.В., Жилина Н.В., Морозов С.Г. Иммунологические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины // *Вестник РУДН. Сер. «Медицина. Акушерство и гинекология».* - 2010. - № 6. - С. 268-273.
7. Сеидова Л. А., Перминова С. Г., Демура Т. А. Исследование маркеров рецептивности эндометрия в цервикальной слизи как неинвазивный метод оценки имплантационного потенциала // *Акушерство и гинекология: Научно-практический журнал.* - 2015. - № 5. - С. 74.
8. Морозов С.Г., Сорокина А.В., Жилина Н.В. Роль факторов роста и цитокинов в патогенезе аденомиоза // *Акушерство и гинекология.* - 2010. - № 2. - С. 15-17.
9. Каплина Э.Н., Вайнберг Ю.П. *Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых.* – М.: Научная книга, 2007.
10. *Регистр лекарственных средств России // Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента.* - М.: 2017.
11. Гумен А.В., Козинец И.А., Шанин С.Н., Малинин В.В., Рыбакина Е.Г. Продукция лимфоцитактивирующих факторов макрофагами мышей при старении и действии коротких пептидов. // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* - 2006. - N 9. - С.333-336

### REFERENCES

1. MThe Practice Committee of the American Society of Reproductive Medicine, Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: A committee opinion. *Fertil. Steril.* 2014;101(4):927-935. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.012
2. *The report for 2015 of the Register of ART of the Russian Association of Human Reproduction (RAHR).* (In Russ.)
3. Krasnopol'skaya KV, Gorskaya OS, Kabanova DI, Krstich EV. The role of gestagens in the treatment of infertility and miscarriage of pregnancy. *Obstetrics and Gynecology: Scientific and Practical Journal.* 2011;(2):21-23. (In Russ.)
4. Kravtsova EI, Kutsenko II, Avakimyan VA, Danilova NR, Kolesnikova YeV. The relationship between the cytokine profile of the follicular fluid and the hormonal status in patients with adenomyosis in failed IVF attempts. Thematic issue, dated to the 1st Kaliningrad Scientific Immunological Forum (27 - 30 June 2016), which unites the XIII conference of immunologists of the Urals, symposium on primary immunodeficiency "J PROJECT". 2016;10(2). (in Russ.)
5. Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrellos D, Holland T, Jurkovic D. How common is adenomyosis? A prospective study of prevalence using transvaginal ultrasound in a gynaecology clinic. *Human Reproduction.* 2012;27(12):3432-3439. doi: 10.1093/humrep/des332
6. Radzinsky VY, Sorokina AV, Zhilina NV, Morozov SG. Immunological determinants of adenomyosis from the position of evidence-based medicine. *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Ser. "Medicine. Obstetrics and gynecology"*. 2010;6:268-273. (in Russ.)
7. Seidova LA, Perminova SG, Demura TA Research of markers of endometrial receptivity in cervical mucus as a non-invasive method for assessing implantation potential. *Obstetrics and Gynecology: Scientific and Practical Journal.* 2015;(5):74. (in Russ.)
8. Morozov SG, Sorokina AV, Zhilina N.V. The role of growth factors and cytokines in the pathogenesis of adenomyosis. *Obstetrics and gynecology.* – 2010;2:15-17. (in Russ.)
9. Kaplina EN, Weinberg Yu.P. *Derinat is a natural immunomodulator for children and adults.* Moscow: The scientific book, 2007. (in Russ.)
10. *Register of medicines in Russia. In: Encyclopedia of medicines and pharmacy products.* M; 2017. (in Russ.)
11. Gumen AV, Kozinets IA, Shanin SN, Malinin VV, Rybakina Ye.G. Production of lymphocyte-activating factors by macrophages of mice with aging and action of short peptides. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2006;9:333-336. (in Russ.)

## Информация об авторе

**Ирина Игоревна Куценко** — д.м.н., проф., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия.

**Авакимян Вероника Артемовна** — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: kes148@yandex.ru.

**Е.И. Кравцова** — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: luzum69@mail.ru.

**Томина Оксана Владимировна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия. E-mail: tominaoksana@mail.ru.

## Information about the author

**I. I. Kucenko** — Kuban state medical university, Krasnodar, Russia.

**V.A. Avakimyan** — Kuban state medical university, Krasnodar, Russia. E-mail: kes148@yandex.ru

**E.I. Kravcova** — Kuban state medical university, Krasnodar, Russia. E-mail: luzum69@mail.ru

**O.V. Tomina** — Kuban state medical university, Krasnodar, Russia. E-mail: tominaoksana@mail.ru

Поступила/Received: 12.11.2017

Принята к публикации/Approved for publication: 13.12.2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 618.14

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-68-73

## Оценка генов-кандидатов в развитии сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки

И.В. Пономаренко, М.И. Чурносков

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия*

**Цель:** биоинформатическое исследование вовлеченности шести генетических полиморфизмов (rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220, rs4986938) в формирование сочетания гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки у женщин Центрального региона России. **Материалы и методы:** группу исследования составили 1151 человек, из них 170 пациенток, имеющих сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, и 981 женщина контрольной группы без пролиферативных заболеваний органов малого таза. Материалом для исследования послужили образцы ДНК, выделенные из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Анализ изучаемых полиморфизмов осуществляли методом детекции Taq-Map зондов с помощью real-time ПЦР. **Результаты:** факторами риска развития сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки являются комбинации молекулярно-генетических маркеров С rs6732220, А rs4986938 и G rs887912 (OR=1,70), С rs6732220, А rs555621, G rs887912 (OR=1,53) и С rs1782507 с Т rs7753051 и G rs887912 (OR=1,40). **Выводы:** Полученные данные свидетельствуют о значимом вкладе сочетаний полиморфных вариантов rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220 и rs4986938 в формирование сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки среди женщин Центрального региона России.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, миома матки, сочетанная патология, генетический полиморфизм.

**Для цитирования:** Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Оценка генов-кандидатов в развитии сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):68-73. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-68-73

**Контактное лицо:** Пономаренко Ирина Васильевна, ponomarenko\_i@bsu.edu.ru.

## Estimation of candidate genes in the development of a combination of endometrial hyperplasia and uterine fibroids

I.V. Ponomarenko, M.I. Churnosov

*Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia*

**Objective:** the study of bioinformatics by six genetic polymorphisms (rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220, rs4986938) in the formation of a combination of endometrial hyperplasia with uterine myoma in women in the Central region of Russia. **Materials and methods:** the study group consisted of 1151 employees, including 170 patients with a combination of uterine fibroids with endometrial hyperplastic processes and 981 women in the control group without proliferative diseases of the pelvic organs. Material for the study were DNA samples isolated from venous blood by phenol-chloroform extraction. Analysis of the investigated polymorphisms was carried out by the detection ATK-man probes using real-time PCR. **Results:** risk factors for the development of a combination of endometrial hyperplasia and uterine fibroids combination of molecular genetic markers with rs6732220, and rs4986938 and G rs887912 (OR = 1.70), with rs6732220 and rs555621, g rs887912 (OR = 1.53) and C rs1782507 T rs7753051 and rs887912 G (OR = 1.40). **Conclusion:** the obtained data testify to the significant contribution of combinations of polymorphic variants rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220 and rs4986938 to the formation of a combination of endometrial hyperplasia and uterine fibroids among women in the Central region of Russia.

**Key words:** hyperplastic processes of endometrium, uterine myoma, concomitant pathology, genetic polymorphism.

**For citation:** Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Estimation of candidate genes in the development of a combination of endometrial hyperplasia and uterine fibroids. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):68-73. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-68-73

**Corresponding author:** Irina Vasilyevna Ponomarenko, ponomarenko\_i@bsu.edu.ru

## Введение

В структуре гинекологических заболеваний гиперпластические процессы эндометрия занимают лидирующее место и составляют 10-50% [1]. Гиперплазия эндометрия — патологический процесс, затрагивающий эпителиальный и стромальный компоненты эндометрия и проявляющийся увеличением общего числа желез [2]. Атипичная гиперплазия эндометрия является предраковым состоянием и может обуславливать развитие рака эндометрия в 15-45% случаев [3]. Риск развития рака эндометрия у женщин значительно увеличивается с возрастом и составляет от 5 до 10% [4, 5].

Миома матки представляет собой доброкачественную моноклональную опухоль из гладкомышечных клеток миометрия. Распространенность появления миомы матки колеблется от 5 до 65% в зависимости от возраста, этнической принадлежности, географического региона и метода диагностики [6]. Согласно данным литературы, миома матки чаще всего наблюдается у женщин репродуктивного возраста (около 40%) [7], а частота появления достигает пика к 50 годам [8]. По различным данным, оперативные вмешательства проводятся у 25-50% женщин с диагнозом миома матки [6].

Согласно литературным данным, сочетание гиперплазии эндометрия с миомой матки встречается у 30-35% пациенток, что обусловлено общностью этиологии, факторов риска и ключевых патогенетических звеньев [9]. К общеизвестным факторам риска развития пролиферативных заболеваний матки относят возраст, раннее менархе, поздняя менопауза, отсутствие беременности в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, отягощенный семейный анамнез, образ жизни и др. [10, 11]. Ведущее значение в этиопатогенезе гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки отводится избыточной эстрогенной стимуляции, гормон-независимой пролиферации, воспалению, снижению апоптозу, патологическому неоангиогенезу, а также цитогенетическим нарушениям [10, 11].

Сочетанное развитие данных заболеваний имеет большое клиническое значение, поскольку создает значительные трудности при постановке диагноза и выборе наиболее эффективного метода лечения. Кроме того, приводит к снижению качества жизни женщины.

В настоящее время известно, что полиморфизмы ряда генов имеют важное значение в формировании предрасположенности к развитию гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки [12-15]. Вместе с тем, результаты работ, посвященных изучению роли генов-кандидатов в формировании гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки, не однозначны в разных популяциях.

Цель исследования — биоинформатическое исследование вовлеченности шести генетических полиморфизмов (rs1782507, rs555621, rs7753051, rs887912, rs6732220, rs4986938) в формирование сочетания гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки у женщин Центрального региона России.

## Материалы и методы

При проведении настоящего исследования группу исследования составили 1151 человек, из группы 947

больных с различными гиперпластическими процессами матки были отобраны пациентки, имеющие сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия (n=170). Формирование выборки осуществлялось на базе гинекологического отделения перинатального центра Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Пациенткам с сочетанием миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия было проведено клиническое, клинико-лабораторное обследование, выполнялось ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия с последующим прицельным диагностическим выскабливанием полости матки и гистологическим исследованием соскоба. Все больные подписали информированное согласие о включении в исследование и использовании полученных данных. В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации. В контрольную группу были включены 981 женщина без пролиферативных заболеваний органов малого таза.

Всем больным миомой матки и гиперпластическими процессами эндометрия проводилось типирование шести молекулярно-генетических маркеров rs1782507 *FSHB*, rs555621 *FSHB*, rs7753051 *IGF2R*, rs887912 *FLJ30838*, rs6732220 *FSHR*, rs4986938 *ESR2*. Выбор данных полиморфных маркеров для исследования обусловлен их значимым регуляторным и экспрессионным потенциалом и важным этиопатогенетическим значением этих генов для гиперпластических заболеваний матки [16].

Материалом для исследования послужила венозная кровь в объеме 8-9 мл, взятая из локтевой вены пробанда. Выделение геномной ДНК из периферической крови проведено методом фенольно-хлороформной экстракции [17]. Анализ исследуемых локусов осуществлялся методом полимеразной цепной реакции синтеза ДНК с использованием олигонуклеотидных праймеров и зондов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программных пакетов «STATISTICA for Windows 6.0» и «Microsoft Excel 2007». Для анализа соответствия наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому, исходя из равновесия Харди-Вайнберга, использован критерий  $\chi^2$ .

Биоинформатическое исследование проведено с помощью программного обеспечения APSampler, использующего метод Монте-Карло марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [18].

## Результаты

Были исследованы 170 больных с сочетанием миомы матки и гиперпластических процессов эндометрия и 981 женщина контрольной группы. Основные характеристики исследуемых групп больных и контроля представлены в таблице 1. Группа контроля полностью сопоставима с выборкой больных, имеющих сочетание миомы матки с гиперпластическими процессами эндометрия, по возрастному показателю, национальности и месту рождения.

Анализ распределения изучаемых полиморфных маркеров генов-кандидатов (табл. 2) показал, что для всех изученных локусов в группе больных с сочетанием миомы

Таблица/ Table 1

**Медико-биологические характеристики пациенток, имеющих сочетание гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки, и контрольной группы**  
*Medico-biological characteristics of patients with a combination of hyperplastic endometrial processes with uterine myoma and control group*

Показатели / Characteristics	Больные с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки / Patients with hyperplastic processes of the endometrium and uterine myoma (n=170)	Контрольная группа / Control group (n=981)	P
возраст / age	45,06±8,23	39,94±9,31	>0,05
рост / height	1,66±0,07	1,65±0,06	>0,05
вес / weight	77,09±14,50	69,69±12,49	>0,05
ИМТ / BMI	28,10±5,80	25,69±4,24	>0,05

Таблица / Table 2

**Распределение исследуемых генетических полиморфизмов среди пациенток, имеющих сочетание гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки, и контроля**  
*The distribution of the studied genetic polymorphisms among patients who have a combination of hyperplastic endometrial processes with uterine myoma and control*

SNP	Минорный аллель / Minor allele	Частый аллель / Frequent allele	Распределение генотипов / Distribution of genotypes	Наблюдаемая гетерозиготность / Observed heterozygosity	Ожидаемая гетерозиготность / Expected heterozygosity	P
Больные с гиперпластическими процессами эндометрия и миомой матки / Patients with hyperplastic processes of the endometrium and uterine myoma (n = 170)						
rs6732220	G	C	70/446/632	0,39	0,38	0,49
rs887912	A	G	65/408/620	0,37	0,37	0,93
rs7753051	C	T	89/520/538	0,45	0,42	0,06
rs555621	G	A	169/579/398	0,51	0,48	0,08
rs1782507	C	A	127/554/464	0,48	0,46	0,07
rs4986938	A	G	128/557/462	0,48	0,46	0,10
Контрольная группа / Control group (n = 981)						
rs6732220	G	C	8/67/93	0,40	0,37	0,41
rs887912	A	G	8/60/100	0,36	0,35	1,00
rs7753051	C	T	9/71/88	0,42	0,39	0,33
rs555621	G	A	17/89/64	0,52	0,46	0,10
rs1782507	C	A	20/88/60	0,52	0,47	0,19
rs4986938	A	G	28/84/58	0,49	0,48	0,87

матки и гиперпластических процессов эндометрия, а также в контрольной выборке эмпирическое распределение генотипов соответствует теоретически ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

В результате проведенного биоинформатического анализа выявлены достоверные различия в концентрациях сочетания аллелей С rs673220 с А rs4986938 с G rs887912 между больными с сочетанием гиперпласти-

ческих процессов эндометрия и миомы матки (62,87%) и контрольной группой (49,84%). Данная комбинация аллельных вариантов является фактором риска развития гиперплазии эндометрия и миомы матки ( $p = 0,001$ ,  $p_{perm} = 0,011$ , OR=1,70, 95% CI 1,21-2,39).

Повышенный риск развития у женщин сочетания гиперпластических процессов эндометрия с миомой матки (OR=1,53) также определяется сочетанием трех генети-

ческих факторов C rs6732220 с A rs555621 с G rs887912. Концентрация этой комбинации среди пациенток с гиперплазией эндометрия и миомой матки (81,44%) в 1,10 раза превышает аналогичный показатель контрольной группы (74,10%,  $p=0,02$ ,  $p_{perm}=0,043$ , 95% CI 1,05-2,33).

Аналогичной направленности различия зарегистрированы и по сочетанию трех молекулярно-генетических маркеров C rs1782507 с T rs7753051 и G rs887912. Среди больных с сочетанием гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки (59,15%) данная комбинация встречается чаще (в 1,16 раза) по сравнению с контрольной группой (50,87%,  $p=0,03$ ,  $p_{perm}=0,045$ ). Эти данные свидетельствуют о значимом вкладе комбинации полиморфных вариантов генов rs1782507, rs7753051 и rs887912 в формирование сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки (OR=1,40, 95% CI 1,06-2,03).

### Обсуждение

С помощью онлайн сервиса HaploReg (v.4.1.) (<http://compbio.mit.edu/HaploReg>) изучен регуляторный потенциал и влияние на экспрессию генов значимых полиморфизмов, ассоциированных с сочетанием гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки. Генетический полиморфизм rs1782507, находящийся в области 8,7 kb от 5' конца гена *FSHB*, маркирует гистоновые белки в области энхансеров, связан с уровнем экспрессии экзона C11orf46 (зонд 3325064) в коре головного мозга ( $p=1,96E-06$ ) [19]. Полиморфный локус rs1782507 влияет на транскрипционную активность гена *ARL14EP* в надпочечниках ( $p=1,01E-05$ ), слизистой оболочке пищевода ( $p=4,37E-07$ ), гипофизе ( $p=4,53E-08$ ), щитовидной железе ( $p=5,58E-07$ ) [20]. Он имеет существенный регуляторный потенциал – входит в состав пяти мотивов ДНК. При этом аллель С (в составе комбинации повышает риск развития гиперпластических процессов эндотелия и миомы матки) повышает аффинность мотивов ДНК — HDAC2\_disc5 (PWM=-9,7), HNF4\_disc1 (PWM=9,5), Lmo2-complex\_1 (PWM=11,5), TCF12\_disc1 (PWM=12), ZEB1\_known3 (PWM=11,9). Данный локус ассоциирован с возрастом менархе  $p=0,0035$  [21].

Другой значимый полиморфный локус гена *FSHB* — rs555621 — локализован в области 16 kb от 5' конца гена *FSHB* и влияет на транскрипционную активность гена *ARL14EP* в крови ( $p=1,25E-10$ ) [20]. Генетический полиморфизм rs555621 демонстрирует значимый экспрессивный потенциал в лимфобластных клетках ( $p=3,65E-13$ ) [22]. Полиморфный локус rs555621 вовлечен в формирование возраста менархе ( $p=0,00018$ ) [21].

Полиморфный локус rs7753051 локализован в области 473 kb от 3' конца гена *IGF2R*. Он влияет на транскрипционную активность гена *SLC22A1* в подкожной жировой клетчатке ( $p=1,66E-05$ ), жировом висцеральном сальнике ( $p=7,31E-06$ ), ободочной кишке ( $p=1,15E-06$ ), легких ( $p=4,94E-10$ ), скелетной мускулатуре ( $p=7,96E-14$ ), щитовидной железе ( $p=1,17E-08$ ), клетках крови ( $p=3,12E-16$ ) [20], гена *IGF2R* в семенниках ( $p=0,46E-06$ ) [20], а также ассоциирован с уровнем экспрессии гена *LOC729603* в подвздошной кишке ( $p=0,0008$ ) [23]. Генетический полиморфизм rs7753051 входит в состав трех мотивов ДНК. При этом «рисковый» аллель этого локуса — Т — повы-

шает аффинность мотива ДНК — Zfp410 (PWM=0,8). Данный полиморфизм ассоциирован с возрастом менархе  $p=0,001$  [22].

Генетический полиморфизм rs6732220, локализованный в интронном участке гена *FHSR*, влияет на транскрипционную активность данного гена в яичках ( $p=2,81E-08$ ). Он вовлечен в формирование возраста менархе ( $p=0,0018$ ) [22].

Высокий регуляторный и экспрессивный потенциал имеет генетический полиморфизм rs887912, находящийся в 12 kb от 3' конца гена *FLJ30838*, маркирует гистоновые белки в области энхансеров. Следует отметить, что аллель G (в составе трех комбинаций повышает риск развития гиперпластических процессов эндотелия и миомы матки) повышает аффинность мотива ДНК – Ноха5\_1 (PWM=-0,6), а референсный для него аллель – А связан с повышенной аффинностью мотива Znf143\_known1 (PWM=1,0). Этот генетический полиморфизм ассоциирован с индексом массы тела ( $p=2E-22$ ) [24], антропометрическими характеристиками в пубертатном возрасте ( $p=1E-10$ ) [25] и возрастом менархе [26].

Полиморфный локус rs4986938, расположенный в области 3' конца гена *ESR2*, маркирует гистоновые белки в области промоторов в коре головного мозга, клетках крови. Влияет на уровень экспрессии гена *ESR2* в левом желудочке сердца ( $p=9,99E-07$ ), клетках кожи ( $p=3,86E-08$ ) [20] и лимфобластных клетках ( $p=3,65E-10$ ) [22]. Следует отметить, что данный ген наиболее активно экспрессируется в семенниках (RPKM: 1,79±0,27), надпочечниках (RPKM: 1,09±0,28), яичниках (RPKM: 0,60±0,09), лимфатических узлах (RPKM: 0,42±0,21), жировой ткани (RPKM: 0,48±0,04). Данный генетический полиморфизм входит в состав пяти мотивов ДНК. При этом, «рисковый» аллель А повышает аффинность регуляторного мотива CTCF\_known1 (PWM=0,6), Pax-6\_1 (PWM=11,1), RAR (PWM=0,1). Согласно литературным данным, генетический полиморфизм rs713586 связан с возрастом менархе ( $p=0,005$ ) [27].

Следует отметить, что изучаемые нами генетические полиморфизмы, согласно литературным данным, вовлечены в формирование возраста менархе, и в соответствии с нашими результатами ассоциированы с развитием сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки.

### Заключение

Таким образом, результаты работы позволяют сделать вывод, что факторами риска развития сочетания гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки являются комбинации молекулярно-генетических маркеров C rs6732220, A rs4986938 и G rs887912 (OR=1,70), C rs6732220, A rs555621, G rs887912 (OR=1,53) и C rs1782507 с T rs7753051 и G rs887912 (OR=1,40) среди женщин Центрального региона России.

*Финансирование.* Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Boyraz G., Başaran D., Salman M.C., Özgül N., Yüce K. Does Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia Necessitate Intraoperative Frozen Section Consultation? // *Balkan Med.* – 2016. – V.33(6). – P. 657–661. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.151232.
2. Clement N.S., Oliver T.R., Shiwani H., Saner J.R., Mulvaney C.A., Atiomo W. Metformin for endometrial hyperplasia: a Cochrane protocol. // *BMJ Open.* – 2016. – V.6(8). – P. e013385. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013385.
3. Kadirogullari P., Atalay C.R., Ozdemir O., Erkan M. Sari Prevalence of Co-existing Endometrial Carcinoma in Patients with Preoperative Diagnosis of Endometrial Hyperplasia. // *Clin. Diagn. Res.* – 2015. – V.9(10). – P. QC10–QC14. doi: 10.7860/JCDR/2015/12484.6618.
4. Kim M.-J., Kim J.-J., Kim S.M. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. // *Obstet Gynecol Sci.* – 2016. – V.59(3). – P. 192–200. doi: 10.5468/ogs.2016.59.3.192.
5. Yuk J.-S. The incidence rates of endometrial hyperplasia and endometrial cancer: a four-year population-based study. // *Peer.* – 2016. – V.4. – e2374. doi: 10.7717/peerj.2374.
6. Gurusamy K.S., Vaughan J., Fraser I.S., Best L.M., Richards T. Medical Therapies for Uterine Fibroids – A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. // *PLoS One.* – 2016. – V.11(2). – e0149631. doi: 10.1371/journal.pone.0149631.
7. Khan A.T., Shehmar M., Gupta J.K. Uterine fibroids: current perspectives. // *Womens Health.* – 2014. – V.6. – P.95–114. doi: 10.2147/IJWH.S51083.
8. Zimmermann A., Bernuit D., Gerlinger C., Schaefer M., Geppert K. Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international internet-based survey of 21,746 women. // *BMC Womens Health.* – 2012. – V.12. – P.6. doi: 10.1186/1472-6874-12-6.
9. Tan N., Clure T.D., Tarnay C., Johnson M.T., Lu D., Raman S.S. Women seeking second opinion for symptomatic uterine leiomyoma: role of comprehensive fibroid center. // *Ther Ultrasound.* – 2014. – V.2. – P.3. doi: 10.1186/2050-5736-2-3.
10. Chandra V., Kim J.J., Benbrook D.M., Dwivedi A., Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. // *J Gynecol Oncol.* – 2016. – V.27(1). – P.e8. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
11. Segars J.H., Parrott E.C., Nagel J.D., Guo X.C., Gao X., Birnbaum L.S. et al. Proceedings from the Third National Institutes of Health International Congress on Advances in Uterine Leiomyoma Research: comprehensive review, conference summary and future recommendations. // *Hum Reprod Update.* – 2014. – V.20(3). – P. 309–333. doi: 10.1093/humupd/dmt058.
12. Edwards T.L., Michels K.A., Hartmann K.E., Digna R. BET1L and TNRC6B associate with uterine fibroid risk among European Americans. // *Hum Genet.* – 2013. – V.132(8). – P. 943–953. doi: 10.1007/s00439-013-1306-3.
13. Krivoshei I.V., Altuchova O.B., Golovchenko O.V., Orlova V.S., Polonikov A.V., Churnosov M.I. Genetic factors of hysteroscopy. // *Research Journal of Medical Sciences.* – 2015. – V.9(4). – P. 182–185.
14. Orbo A., Arnes M., Vereide A.B., Straume B. Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel impregnated intrauterine system or oral progestogens. // *BJOG.* – 2016. – V.123(9). – P. 1512–1519. doi: 10.1111/1471-0528.12499.
15. O'Hara A.J. The genomics and genetics of endometrial cancer. // *Adv. Genomics. Genet.* – 2012. – V.2. – P. 33–47. doi: 10.2147/AGG.S28953.
16. Commandeur A.E., Styer A.K., Teixeira J.M. Epidemiological and genetic clues for molecular mechanisms involved in uterine leiomyoma development and growth. // *Hum Reprod Update.* – 2015. – V.21(5). – P. 593–615. doi: 10.1093/humupd/dmv030.
17. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. // *Methods. Mol. Biol.* – 1985;2:31–34.
18. Favorov A., Lvovs D., Speier W. Onion Tree XML: A Format to Exchange Gene-Related Probabilities. // *Biomol. Struct. Dyn.*

17. Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA // *Methods. Mol. Biol.* – 1985. – V.2. – P. 31-34.
18. Favorov A., Lvovs D., Speier W. Onion Tree XML: A Format to Exchange Gene-Related Probabilities. // *Biomol. Struct. Dyn.* – 2011. – Vol. 29(2). – P. 417-423. doi: 10.1080/073911011010524994
19. Heinzen E.L., Ge D., Cronin K.D., Maia J.M., Shianna K.V., Gabriel W.N., et al. Tissue-specific genetic control of splicing: implications for the study of complex traits. // *PLoS Biol.* – 2008. – V.6(12). – e1. doi: 10.1371/journal.pbio.1000001.
20. Ardlie K.G., Deluca D.S., Segrè A.V., Sullivan T.J., Young T.R., et al. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. // *Science.* – 2015. – V.348(6235). – P.648-60. doi: 10.1126/science.1262110.
21. He C, Kraft P, Chasman D. I., Buring J. E., Chen C., Hankinson S. E. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. // *Hum Genet.* – 2010. – V.128(5). – P.515–527. doi:10.1007/s00439-010-0878-4.
22. Lappalainen T, Sammeth M., Friedländer M.R., Hoen P.A., Monlong J, Rivas M.A., et al. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. // *Nature.* – 2013. – V.501(7468). – P.506-11. doi: 10.1038/nature12531.
23. Kabakchiev B., Silverberg M.S. Expression quantitative trait loci analysis identifies associations between genotype and gene expression in human intestine. // *Gastroenterology.* – 2013. – V.144(7). – P.1488-96. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.001.
24. Speliotes E.K., Willer C.J., Berndt S.I., Monda K.L., Thorleifsson G., Jackson, A.U., et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. // *Nat Genet.* – 2010. – V.42(11). – P. 937-48. doi:10.1038/ng.686.
25. Berndt S.I., Gustafsson S., Mägi R., Ganna A., Wheeler E., Feitosa M.F., et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. // *Nat Genet.* – 2013. – 45(5). – P. 501-512. doi: 10.1038/ng.2606.
26. Fernandez-Rhodes L., Demerath E.W., Cousminer D.L., Tao R., Dreyfus J.G., Esko T., et al. Association of Adiposity Genetic Variants With Menarche Timing in 92,105 Women of European Descent. // *American Journal of Epidemiology.* – 2013. – P. 1-10. doi: 10.1093/aje/kws473.
27. Stavrou I., Zois C., Chatzikiyiakidou A., Georgiou I., Tsatsoulis A. Combined estrogen receptor and estrogen receptor genotypes influence the age of menarche. // *Human Reproduction.* – 2006. – V.21(2). – P. 554–557. doi: 10.1093/humrep/dei326.
- 2011;29(2):417-423. doi: 10.1080/073911011010524994.
19. Heinzen EL, Ge D, Cronin KD, Maia JM, Shianna KV, Gabriel WN, et al. Tissue-specific genetic control of splicing: implications for the study of complex traits. *PLoS Biol.* 2008;6(12):e1. doi: 10.1371/journal.pbio.1000001.
20. Ardlie KG, Deluca DS, Segrè AV, Sullivan TJ, Young TR, et al. Human genomics. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science.* 2015; 348(6235):648-60. doi: 10.1126/science.1262110.
21. He C, Kraft P, Chasman DI, Buring JE, Chen C, Hankinson SE. A large-scale candidate-gene association study of age at menarche and age at natural menopause. *Hum Genet.* 2010;128(5):515–527. doi:10.1007/s00439-010-0878-4.
22. Lappalainen T, Sammeth M, Friedländer MR, Hoen PA, Monlong J, Rivas MA, et al. Transcriptome and genome sequencing uncovers functional variation in humans. *Nature.* 2013;501(7468):506-11. doi: 10.1038/nature12531.
23. Kabakchiev B, Silverberg MS. Expression quantitative trait loci analysis identifies associations between genotype and gene expression in human intestine. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1488-96. doi: 10.1053/j.gastro.2013.03.001
24. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937-48. doi:10.1038/ng.686.
25. Berndt SI, Gustafsson S, Mägi R, Ganna A, Wheeler E, Feitosa MF, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 11 new loci for anthropometric traits and provides insights into genetic architecture. *Nat Genet.* 2013;45(5):501-512. doi: 10.1038/ng.2606.
26. Fernandez-Rhodes L, Demerath EW, Cousminer DL, Tao R, Dreyfus JG, Esko T, et al. Association of Adiposity Genetic Variants With Menarche Timing in 92,105 Women of European Descent. *American Journal of Epidemiology.* 2013;1-10. doi:10.1093/aje/kws473.
27. Stavrou I, Zois C, Chatzikiyiakidou A, Georgiou I, Tsatsoulis A. Combined estrogen receptor and estrogen receptor genotypes influence the age of menarche. *Human Reproduction.* 2006;21(2):554–557, 2006. doi:10.1093/humrep/dei326.

## Информация об авторе

**Пономаренко Ирина Васильевна**, к.м.н, доцент кафедры медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел. 8(4722)30-13-83. E-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

**Чурносов Михаил Иванович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин медицинского института ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85. Тел. 8(4722)30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

## Information about the author

**Irina V. Ponomarenko**, MD, associate professor of the Department of Biomedical Disciplines of the Medical Institute, Belgorod State National Research University. 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia. Phone 8 (4722) 30-13-83. E-mail: ponomarenko\_i@bsu.edu.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>.

**Mikhail I. Churnosov**, MD, Professor, Head of the Department of Biomedical Disciplines Medical Faculty, Belgorod State National Research University. 85 Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia. Phone 8(4722)30-13-83. E-mail: churnosov@bsu.edu.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1254-6134>.

Получено / Received 30.05.2017

Принято к печати / Accepted: 06.10.2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.36-002.2-085.281.8

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-74-81

## Оценка эффективности и безопасности применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром у больных хроническим гепатитом С: проспективное когортное исследование

Е.Б. Романова<sup>1</sup>, Ю.М. Амбалов<sup>2</sup>, Д.В. Сизякин<sup>1</sup>, И.Ю. Хоменко<sup>1</sup>,  
О.И. Хоменко<sup>1</sup>, К.Р. Титирян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Городская больница № 1 им. Н.А.Семашко, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** дать оценку эффективности и безопасности применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром у больных хроническим гепатитом С (ХГС) с тяжелым фиброзом и циррозом печени. **Материалы и методы:** в проспективном когортном клиническом исследовании приняли участие 50 пациентов с ХГС (включая 30 больных компенсированным циррозом печени, класс А по Child-Pugh), вызванным генотипом 1b. Все пациенты получали асунапревир в дозе 100 мг 2 раза в сутки в комбинации с даклатасвиром 60 мг 1 раз в сутки. Продолжительность курса лечения составляла 24 недели. Критерием эффективности являлся неопределяемый уровень РНК HCV через 24 недели после завершения противовирусной терапии (УВО24). **Результаты:** к концу 4й недели лечения авиремия была достигнута у 92% больных. Частота УВО24 у ранее не получавших лечение пациентов составила 90%, в группе больных без ответа на предыдущую терапию пегилированным  $\alpha$ -интерфероном с рибавирином — 86,9%. **Выводы:** комбинация асунапревира с даклатасвиром обладает высокой эффективностью и обеспечивает достижение устойчивого вирусологического ответа в 86-90% случаев. Низкая частота нежелательных явлений (8%) демонстрирует благоприятный профиль безопасности указанной схемы лечения.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, асунапревир, даклатасвир.

**Для цитирования:** Романова Е.Б., Амбалов Ю.М., Сизякин Д.В., Хоменко И.Ю., Хоменко О.И., Титирян К.Р. Оценка эффективности и безопасности применения асунапревира в комбинации с даклатасвиром у больных хроническим гепатитом С: проспективное когортное исследование. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):74-81. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-74-81

**Контактное лицо:** Романова Елена Борисовна, eromanova1961@yandex.ru.

## Evaluation of the efficacy and safety of the use of asunaprevir in combination with daclatasvir in patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study

Е.Б. Романова<sup>1</sup>, Ю.М. Амбалов<sup>2</sup>, Д.В. Сизякин<sup>1</sup>, И.Ю. Хоменко<sup>1</sup>,  
О.И. Хоменко<sup>1</sup>, К.Р. Титирян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>NA Semashko the city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

**Objective:** to give assessment of the efficacy and safety of using asunaprevir in combination with daclatasvir in patients with chronic hepatitis C (HCV) with severe fibrosis and cirrhosis. **Materials and methods:** a prospective cohort clinical trial involved 50 patients with HCV (including 30 patients with compensated cirrhosis of the liver, class A in Child-Pugh), caused by genotype 1b. All patients received asunaprevir in a dose of 100 mg twice a day in combination with daclatasvir 60 mg once a day. The duration of the treatment course was 24 weeks. The efficacy criterion was the undetectable level of HCV RNA 24 weeks after the end of antiviral therapy (SVR24). **Results:** at the end of the 4th week of treatment, aviremia was achieved in 92% of patients. The incidence of SVR24 in previously untreated patients was 90%, in the group of patients who did not respond to previous therapy with pegylated interferon-interferon with ribavirin- 86.9%. **Conclusion:** The combination of asunaprevir with daclatasvir is highly effective and provides a sustained virologic response in 86-90% of cases. A low incidence of adverse events (8%) demonstrates a favorable safety profile of this treatment regimen.

**Keywords:** chronic hepatitis C, asunaprevir, daclatasvir.

**For citation:** Romanova EB, Ambalov Yu.M., Sizyakin DV, Khomenko I.Yu., Khomenko OI, Titiryan K.R. Evaluation of the effectiveness and safety of the use of asunaprevir in combination with daclatasvir in patients with chronic hepatitis C: a prospective cohort study. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):74-81. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-74-81

**Corresponding author:** Elena B. Romanova, eromanova1961@yandex.ru. **Corresponding author:** Sklyannaya Elena Valerievna, elena\_skl1979@mail.ru.

## Введение

**Х**ронический гепатит С (ХГС) — широко распространенное заболевание с отчетливой склонностью к длительному латентному (бессимптомному) течению с клинической манифестацией, как правило, на поздних стадиях [1,2]. Цирроз печени (ЦП) в исходе ХГС является наиболее частым показанием для трансплантации печени [3], что связано с недостаточной эффективностью применявшихся ранее схем противовирусной терапии (ПВТ). До последнего времени безальтернативным вариантом лечения пациентов с ХГС было использование интерферонсодержащих схем [4]. В частности, широко применялась стандартная терапия пегилированными аналогами интерферона- $\alpha$  в комбинации с рибавирином, суточная доза которого зависела от массы тела. Однако указанная схема лечения обеспечивает устойчивый вирусологический ответ (УВО) не более, чем в 40-50% случаев [5]. Кроме того, как препараты  $\alpha$ -интерферона, так и рибавирин иногда могут вызывать целый ряд нежелательных явлений (депрессия, анемия, нейтро- и тромбоцитопения), требующих отмены лечения.

Благодаря научным достижениям последних лет в клинической практике стали применяться препараты прямого противовирусного действия (ПППД), способные блокировать репликацию вируса на различных этапах его жизненного цикла [6]. К их числу относятся асунапревир и даклатасвир.

Как известно, асунапревир является ингибитором репликационного комплекса NS3/4A и обладает высокой противовирусной активностью в отношении генотипов 1,4,5 и 6 [7]. Даклатасвир — мощный ингибитор протеазы NS5A. Ему свойственны высокая пангенотипическая активность и синергизм с другими ПППД [8]. При этом, ни один из указанных препаратов не может применяться в виде монотерапии.

Эффективность комбинации асунапревир + даклатасвир у пациентов с ХГС генотипа 1b была изучена в международных клинических исследованиях [9,10,11,12]. Самым крупным из них является мультикогортное исследование 3 фазы HALLMARK DUAL, в которое были включены 747 пациентов с ХГС генотипа 1b. Частота УВО<sub>12</sub> в этом исследовании составила 91% у ранее не леченных (первичных) больных и 82% у пациентов с «нулевым» ответом на предыдущую стандартную ПВТ пегилированным интерфероном- $\alpha$  с рибавирином. В целом, DUAL-терапия характеризовалась хорошей переносимостью и лишь 1,3% пациентов (10 из 747) прекратили лечение из-за нежелательных явлений (НЯ).

В связи с тем, что асунапревир и даклатасвир относительно недавно прошли регистрацию в России, отече-

ственный опыт их применения пока еще недостаточен.

Цель исследования — дать оценку эффективности и безопасности применения асунапревир в комбинации с даклатасвиром у больных ХГС с тяжелым фиброзом и ЦП.

## Материалы и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов (20 — с ХГС и 30 — с ЦП, кл. А по Child-Pugh), находившихся на лечении в инфекционном отделении №4 МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону (табл.1). Отбор пациентов проводили последовательно при их обращении в Ростовский городской консультативно-диагностический центр. Верификация диагноза осуществлялась на основании общепринятых критериев. Оценка стадии фиброза печени проводили с помощью метода непрямого эластометрии на аппарате FibroScan (Франция).

Численность когорты (50 чел.) определялась доступом к лечению в рамках программы Ростовского областного фонда обязательного медицинского страхования (РО-ФОМС). Критериями включения пациентов в исследование являлись: 1) возраст  $\geq 18$  лет; 2) наличие «продвинутых» стадий фиброза печени – F3 и F4; 3) обнаружение РНК HCV 1b генотипа независимо от уровня вирусемии.

В исследование не были включены пациенты с ВИЧ-инфекцией, гепатитом В, а также наличием тяжелых сопутствующих заболеваний с прогностически ограниченной продолжительностью жизни и/или требующих проведения медикаментозного лечения. Кроме того, в исследовании не было пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и внутривенных потребителей психоактивных веществ.

С целью формирования приверженности к терапии со всеми включенными в когорту пациентами была проведена индивидуальная беседа и получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Средний возраст обследованных составил  $53,0 \pm 1,3$  лет, медиана — 54. В возрастной структуре преобладали лица старше 50 лет (74%). Соотношение по полу было практически равным — 26 женщин (52%) и 24 мужчины (48%).

Исходный уровень АлАТ был повышен у 40 пациентов (80%), из них у 17 (42,5%) он превышал 5xВГН. В 46% случаев зарегистрирована тромбоцитопения. При этом, у 18% (9/50) больных содержание тромбоцитов было менее  $90,0 \times 10^9/\text{л}$ . Проявлений геморрагического синдрома не наблюдалось ни у одного из обследованных пациентов.

До начала ПВТ у большинства больных (74%) регистрировался умеренный уровень вирусемии. Во всяком

Таблица /Table 1

Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование  
Initial characteristics of patients included in the study

Показатель Indicator	Характеристика показателя Indicator characteristic
Мужчины, % Men, %	24(48)
Средний возраст, годы Mean age, years	53,0±1,3
Генотип 1b, n(%) Genotype 1b, n(%)	50(100)
АЛТ ≥ 5ВГН, n(%) ALT ≥ 5ULN, n(%)	17(42,5)
Тромбоциты < 90,0x10 <sup>9</sup> /л, n(%) Platelets <90,0x10 <sup>9</sup> /l, n(%)	9(18)
РНК HCV > 500000 МЕ/мл, n(%) HCV RNA >500000 Iu/ml, n(%)	13(26)
Средний уровень вирусной нагрузки, log <sub>10</sub> МЕ/мл The average level of viral load, log <sub>10</sub> Iu/ml	6,52±0,6
Цирроз, n(%) Cirrhosis, n(%)	30 (60)
Неудачный предыдущий опыт ПВТ, n(%) Unsuccessful previous AVT experience, n(%)	23(46)

случае, только у 26% (13/50) обследованных нами пациентов концентрация РНК HCV оказалась выше 5,0x10<sup>5</sup> МЕ/мл.

При оценке стадии фиброза по шкале METAVIR тяжелый фиброз (F3) был выявлен у 20 (40%) пациентов и цирроз печени (F4) — у 30 (60%).

Дизайн исследования (рис.1) разработан с учетом современных методологических подходов к оценке эффективности ПВТ у больных ХГС. Всем больным были назначены даклатасвир в суточной дозе 60 мг и асунапревир по 100 мг 2 раза в день. Продолжительность курса ПВТ составила 24 недели.

Из общей когорты были выделены 2 группы пациентов. В первую группу (27 чел.) вошли пациенты, которые ранее не получали ПВТ («наивные» пациенты). Больные второй группы (23 чел.) имели неудачный опыт предыдущего лечения («нулевой» ответ или отсутствие УВО24) при проведении стандартной «двойной» ПВТ пегилированным интерфероном-α с рибавирином.

Программа мониторинга в ходе лечения включала:

- 1) осмотр пациента и клинический анализ крови 1 раз в 2 недели;
- 2) биохимическое исследование крови (билирубин, АЛТ, АСТ) 1 раз в 2 недели;
- 3) оценку безопасности лечения (контроль развития НЯ, включая тестирование по шкале Бека);
- 4) количественное определение уровня РНК HCV на 4, 12, 24 недели лечения. С этой целью использовали ПЦР с порогом аналитической чувствительности 10МЕ/мл.

Основным критерием эффективности ПВТ считали неопределяемый уровень РНК HCV через 24 недели после завершения лечения. Снижение уровня вирусии до неопределяемого уровня после 4й и 12й недели лечения

не являлось значимым предиктором эффективности ПВТ.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы «Statistica 6,0 for Windows XP». В работе использованы: описательная статистика (средняя арифметическая, стандартная ошибка средней, медиана), критерий Стьюдента, коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически достоверными при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты

Полный курс ПВТ завершили 49 (98%) пациентов, у 1 пациента не был достигнут вирусологический ответ на 12й неделе лечения.

Проведенные исследования показали, что у больных ХГС применение комбинации сунвепра+даклинза приводит к быстрому снижению уровня вирусной нагрузки до неопределяемого уровня. Так, к 4й неделе лечения авиремия регистрировалась у 46 (92%) пациентов. Следует также отметить, остальные 4 (8%) пациента, у которых к указанному сроку не был получен вирусологический ответ, имели неудачный предшествующий опыт ПВТ.

К 12й неделе лишь у 1(2%) пациента зарегистрирован вирусологический «прорыв», что явилось показанием для досрочного прекращения лечения. Спустя 2 недели у этого пациента развился психоз. Однако, учитывая сроки его возникновения, мы сочли возможным не связывать имевшиеся психопатологические реакции (бред, галлюцинации) с ПВТ. В связи с психическими нарушениями резервная, четырёхкомпонентная (асунапревир+даклатасвир+пегинтерферон/рибавирин) терапия ему не проводилась.

Сразу после завершения ПВТ у 3 пациентов развился

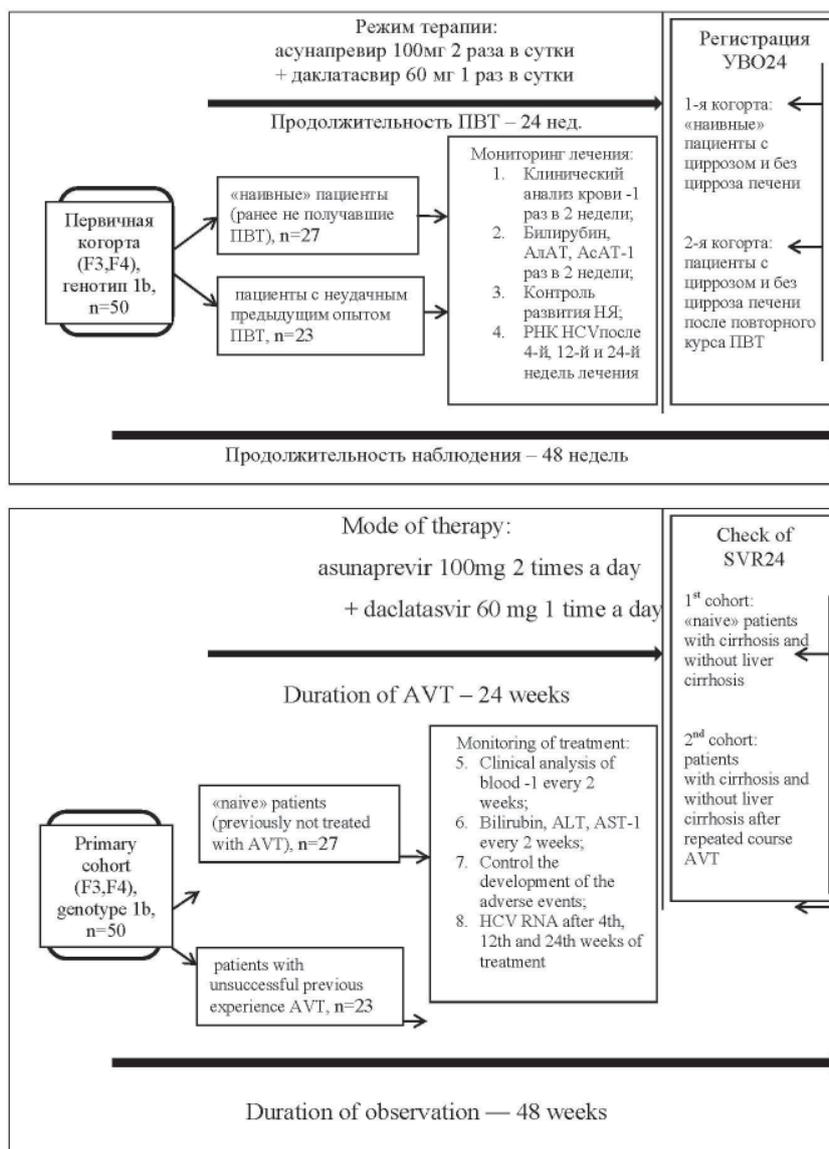


Рис. 1. Дизайн исследования  
 Figure 1. Study design

рецидив, в остальных случаях был достигнут неопределяемый уровень РНК HCV.

При оценке динамики уровня АЛТ выявлено, что уже к 4й неделе лечения у 27 (67,5%) из 40 пациентов с исходно повышенным значением этого показателя произошла его нормализация. При этом, если до начала ПВТ средний уровень АЛТ составлял  $91,3 \pm 8,4$  Е/л, то на 4 неделе лечения он оказался равным  $36,1 \pm 4,6$  Е/л ( $p < 0,001$ ), а сразу после завершения ПВТ —  $30,8 \pm 2,6$  Е/л (рис.2).

В нашем исследовании продемонстрирована безопасность применения у больных ХГС и ЦП комбинации асунапревир+даклатасвир (табл.2). При этом были учтены любые изменения самочувствия и отклонения со стороны лабораторных показателей.

Обращает на себя внимание, что НЯ, как правило, возникали не ранее 12й недели лечения, а их выраженность была незначительной. У 1 пациента на 4й неделе

лечения появилась умеренная головная боль, которая сохранялась в течение всего периода ПВТ. С 12й недели лечения 3 (6%) пациента отмечали некоторую слабость, у 2(4%) были умеренные боли в эпигастрии. Метеоризм наблюдался у 3 (6%) пациентов. Диарея с частотой стула до 3х раз в сутки без гипертермии и синдрома абдоминальной боли имела место у 1(2%) пациента.

#### Безопасность

В нашем исследовании продемонстрирована безопасность применения у больных ХГС и ЦП комбинации асунапревир+даклатасвир (табл.2). При этом были учтены любые изменения самочувствия и отклонения со стороны лабораторных показателей.

Обращает на себя внимание, что НЯ, как правило, возникали не ранее 12й недели лечения, а их выражен-

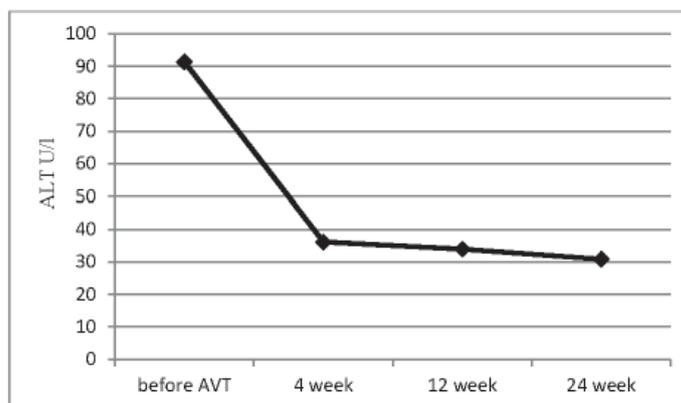


Рис. 2. Средние показатели уровня АЛТ до лечения и в различные сроки ПВТ  
 Figure 2. Mean levels of ALT before treatment and at different times of AVT

Таблица /Table 2

Частота НЯ в ходе проведения ПВТ комбинацией асунапревир+даклатасвир  
 The incidence AE in the course of AVT with a combination of asunaprevir+daclatasvi

Нежелательные явления Adverse events	Частота Frequency	
	абс./abs	%
Любое нежелательное явление Any adverse event	4	8
Головная боль Headache	1	2
Слабость Weakness	3	6
Депрессия Depression	0	0
Боли в эпигастрии Pain in epigastrium	2	4
Метеоризм Flatulence	3	6
Диарея Diarrhea	1	2
Анемия Anemia	0	0
Нейтропения Neutropenia	0	0
Тромбоцитопения Low level of platelets	0	0
Повышение уровня АЛТ $\geq 5 \times \text{ВГН}$ Increasing the level of ALT $\geq 5 \times \text{ULN}$	1	2
Прекращение ПВТ из-за НЯ Termination of AVT due to AE	0	0

ность была незначительной. У 1 пациента на 4й неделе лечения появилась умеренная головная боль, которая сохранялась в течение всего периода ПВТ. С 12й недели лечения 3 (6%) пациента отмечали некоторую слабость, у 2(4%) были умеренные боли в эпигастрии. Метеоризм

наблюдался у 3 (6%) пациентов. Диарея с частотой стула до 3х раз в сутки без гипертермии и синдрома абдоминальной боли имела место у 1(2%) пациента.

Повышение активности АЛТ более 5хВГН при нормальном значении уровня общего билирубина наблюда-

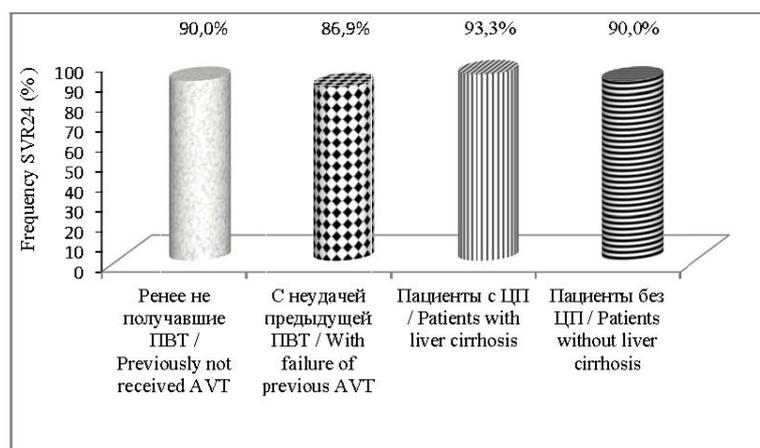


Рис. 3. Эффективность схемы асунапревир+даклатасвир у различных категорий пациентов  
 Figure 3. The efficacy of the asunaprevir+daclatasvir regimen in different patient categories

лось у 1(2%) больной. В данном случае гиперферментемия носила кратковременный характер (менее 4х недель) и к моменту окончания ПВТ активность АЛТ достигла нормального уровня.

Применявшийся режим ПВТ не обладал гематологической токсичностью. Во всяком случае, снижения уровня Hb, нейтрофилов и тромбоцитов на фоне лечения ни у кого из пациентов не наблюдалось.

Также важно отметить, что на протяжении курса ПВТ у всех пациентов оставался хорошим эмоциональный фон, депрессивные тенденции отсутствовали вообще. Случаев досрочной отмены противовирусного лечения из-за НЯ не было.

Наблюдение за пациентами, завершившими курс ПВТ, осуществлялось в течение еще 24 недель. Однако на этом этапе 2 участника выбыли из исследования, так как у одного был диагностирован рак легкого с продолжением лечения в специализированном лечебном учреждении, а другому проводилась операция по замене коленного сустава. В обоих случаях определить уровень РНК HCV спустя 24 недели после завершения ПВТ не представилось возможным.

Частота достижения УВО24 в проведенном исследовании отражена на рис.3. Установлено, что независимо от наличия или отсутствия ЦП, терапевтических неудач при предыдущем лечении пациенты в абсолютном большинстве случаев (87-93%) достигали УВО24. Так, частота достижения неопределяемого уровня РНК HCV спустя 24 недели после завершения ПВТ у 23 больных с неэффективностью предыдущего лечения составила 86,9%, достоверно не отличаясь от аналогичного показателя в группе «наивных» пациентов — 90,0% ( $p>0,05$ ). И хотя число пациентов было небольшим, мы не отметили существенной разницы в частоте рецидивов в группах пациентов с ЦП и без ЦП.

Кроме того, обращает на себя внимание, что все «неответившие» на лечение асунапревиром в комбинации с даклатасвиром пациенты имели исходно низкую нагрузку.

Поэтому в случае применения ПППД использование такого фактора как уровень виремии в качестве прогностического критерия эффективного или же неэффективного лечения вряд ли можно признать обоснованным.

#### Обсуждение

В последние годы существенно изменился взгляд клиницистов на проблему лечения ХГС. Появилась возможность лечить пациентов с ХГС, используя полностью безинтерфероновые режимы ПВТ. Результаты научных исследований и реальная клиническая практика свидетельствуют о высокой эффективности 24-недельной ПВТ асунапревиром с даклатасвиром. Указанная схема лечения не требует назначения рибавирина. Ее применение позволило практически полностью решить проблему нежелательных явлений, возникающих при проведении ПВТ. Кроме того, комбинация лекарственных препаратов асунапревир+даклатасвир обладает преимуществами с точки зрения затрат и эффективности по сравнению с интерферонсодержащими схемами лечения [13].

Полученные в исследовании данные подтверждают высокую эффективность комбинации асунапревир+даклатасвир у больных с «продвинутыми» стадиями заболевания — F3 и F4. Так, в исследованной общей когорте частота достижения УВО24 составила 90%. Пациенты, которые имели неудачный опыт предыдущей терапии, также достигли высокой частоты УВО24 — 86,9%. При этом, в абсолютном большинстве случаев (92%) авиремия регистрировалась уже к концу 4й недели лечения.

Можно полагать, что комбинация асунапревира с даклатасвиром не подвержена мутациям резистентности. Об этом свидетельствует очень низкая частота (2%) вирусологического «прорыва».

Важным преимуществом, определяющим предпочтение как врача, так и пациента в выборе безинтерферонового режима ПВТ является хорошая переносимость лечения и таблетированная форма выпуска ПППД. Это в

полной мере относится и к комбинации асунапревира с дактатасвиром. При проведении ПВТ наблюдали минимальную частоту и выраженность нежелательных явлений. На протяжении всего курса лечения пациенты отмечали хорошее качество жизни, что нашло отражение в их высокой приверженности к ПВТ.

Что касается предсказуемости (индивидуального прогноза) эффективности комбинации асунапревира с дактатасвиром у больных ХГС 1b генотипа, то отсутствие зависимости УВО24 от возраста, исходного уровня вирусемии и стадии фиброза является очевидным.

### Выводы

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности 24-недельного курса ПВТ асунапревиром в

комбинации с дактатасвиром у наиболее сложных категорий пациентов — с выраженным фиброзом (F3) и циррозом печени. Указанный вариант лечения характеризуется благоприятным профилем безопасности с минимальным риском развития нежелательных явлений.

*Авторы выражают благодарность администрации муниципального бюджетного учреждения «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону за помощь в организации проведения исследования.*

*Финансирование осуществлялось в рамках территориальной программы Ростовского областного фонда обязательного медицинского страхования. Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. // *Терапевтический архив*. – 2015. – Т.87, №11. – С.5-10. doi: 10.17116/terarh201587115-10
2. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс]. Ссылка доступна по: <http://www.gks.ru/>. Активна на 07.11.2017
3. Есауленко Е.В., Сухорук А.А., Герасимова О.А. Естественное течение хронического гепатита С после трансплантации печени // *Инфекционные болезни*. – 2014. – Т.12, №1. – С.22-26.
4. Никитин И.Г., Байкова И.Е., Гогова Л.М., Волынкина В.М., Кисляков В.А. Боцепреви́р: новые возможности противовирусного лечения хронического гепатита С. // *Терапевтический архив*. – 2013. – Т.85, №2. – С.76-84.
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the liver // *J. Hepatology*. – 2017. – Vol.66, Is. 1. – P. 153–194. doi: 10.1016/j.hep.2016/09/001.
6. Бацких С.Н. Безинтерфероновая терапия хронического гепатита С: смена препарата или новая парадигма лечения? // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2014. – Т.24, №4. – С.23-31.
7. McPhee F, Sheafter A.K., Friborg J., Hernandez D., Falr P., Znai G. et al. Preclinical Profile and Characterization of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Asunaprevir (BMS-650032). // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – V.56(10). – P.5387-5396. doi: 10.1128/AAC.01186-12
8. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Ингибитор комплекса репликации NS5A дактатасвир в основе безинтерфероновой терапии хронического гепатита С. // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2015. – №4. – С.42-48.
9. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K., Toyota J., Karino Y., et al. Daclatasvir for asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. // *Hepatology*. – 2014. – V.59(6). – P.2083-2091. doi: 10.1002/hep.27113
10. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., Marcellin P., Gordon S.C., Peng C.Y. et al. HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients with HCV genotype 1b infection: phase 3 study results. // *J.Hepatology*. – 2014. – V.60(1). Suppl. S524-S525. doi: 10.1016/S0168-8278(14)61461-6

### REFERENCES

1. Chulanov VP, Pimenov NN, Mamonova NA, Sagalova OI, Shestakova IV, Pokrovsky VI Chronic hepatitis C as a public health problem in Russia today and tomorrow. *Therapeutic archive*. 2015;87(11):5-10. doi: 10.17116/terarh201587115-10
2. Federal Service of State Statistics [Electronic resource]. Available at: <http://www.gks.ru/>. Accessed November 7, 2017
3. Esausenko EV, Sukhoruk AA, Gerasimova OA The natural course of chronic hepatitis C after liver transplantation. *Infectious diseases*. 2014;12(1):22-26.
4. Nikitin IG, Baikova IE, Gogova LM, Volynkina VM, Kislyakov VA Boceprevir: new opportunities for antiviral treatment of chronic hepatitis C. *Therapeutic archive*. 2013;85(2):76-84. doi: 10.17116/terarh201587115-10
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the liver. *J. Hepatology*. 2017;66(1):153–194. doi: 10.1016/j.hep.2016/09/001.
6. Batskikh S.N. Nezinterferonovaya therapy of chronic hepatitis C: a change in the drug or a new paradigm of treatment? *Ros. Journal gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014;24(4):23-31.
7. McPhee F, Sheafter A.K., Friborg J., Hernandez D., Falr P., Znai G. et al. Preclinical Profile and Characterization of the Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor Asunaprevir (BMS-650032). *Antimicrob. Agents Chemother*. 2012;56(10):5387-5396. doi: 10.1128/AAC.01186-12
8. Maevskaya MV, Zharkova MS, Ivashkin VT The inhibitor of the NS5A replication complex daklatasvir is based on the non-interferon therapy of chronic hepatitis C. *Ros. Journal gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015;(4):42-48.
9. Kumada H., Suzuki Y., Ikeda K., Toyota J., Karino Y., et al. Daclatasvir for asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014;59(6):2083-2091. doi: 10.1002/hep.27113
10. Manns M., Pol S., Jacobson I. M., Marcellin P., Gordon S.C., Peng C.Y. et al. HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral dual therapy with daclatasvir and asunaprevir in patients with HCV genotype 1b infection: phase 3 study results. *J.Hepatology*. 2014;60(1):S524-S525. doi: 10.1016/S0168-8278(14)61461-6
11. Lok A.S., Gardiner D.F., Hezode C., Lawitz E.J., Bourliere M., Everson G.T. et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN / RBV for hepatitis C virus genotype 1 nullresponders. *Journal of Hepatology*. 2014;60:490-499. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.019.

11. Lok A.S., Gardiner D.F., Hezode C., Lawitz E.J., Bourliere M., Everson G.T. et al. Randomized trial of daclatasvir and asunaprevir with or without PegIFN/RBV for hepatitis C virus genotype 1 nullresponders. // *Journal of Hepatology*. – 2014. – V.60. – P.490-499. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.019.
12. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н. Комбинация даклатасвира и асунапревира в лечении хронического гепатита С при инфицировании HCV 1 генотипа. // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2015. – Т.24, №4. – С.1-12.
13. Куликов А.Ю., Бабий В.В., Шестакова И.В. Фармакоэкономический анализ применения комбинации лекарственных препаратов даклатасвир и асунапревир для лечения хронического гепатита С на территории Российской Федерации. // *Фармакоэкономика: теория и практика*. – 2016. – №1. – С.123-130.
12. Burnevitch EZ, Nikulkina E.N. The combination of daklatasvira and asunaprevir in the treatment of chronic hepatitis C when infected with HCV 1 genotype. *Clinical pharmacology and therapy*. 2015;24(4):1-12.
13. Kulikov AYu, Babiy VV, Shestakova IV. Pharmacoeconomic analysis of the combination of daklatasvir and asunaprevir for the treatment of chronic hepatitis C in the Russian Federation. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2016;(1):123-130.

## Информация об авторе

**Романова Елена Борисовна** — д.м.н., доцент, врач инфекционного отделения №4, МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: eromanova1961@yandex.ru.

**Амбалов Юрий Михайлович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: skibairo@mail.ru.

**Сизякин Дмитрий Владимирович** — д.м.н., профессор, главный врач МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: center@gb-1.ru.

**Хоменко Ирина Юрьевна** — к.м.н., заведующая инфекционного отделения №4, МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ikhomenko@yandex.ru.

**Хоменко Олег Игоревич** — к.м.н., врач инфекционного отделения №4, МБУЗ «Городская больница №1 им. Н.А.Семашко», Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: ikhomenko@yandex.ru.

**Титирян Каринэ Рафиковна** — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. E-mail: titikarina@yandex.ru.

## Information about the author

**Elena B. Romanova** — PhD, associate professor, doctor of infectious diseases department No.4, NA Semashko the city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: eromanova1961@yandex.ru.

**Yuri M. Ambalov** — PhD, Professor, Head of the Department infectious diseases Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: skibairo@mail.ru.

**Dmitry V. Sizyakin** — PhD, Professor, chief physician of the NA Semashko city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: center@gb-1.ru.

**Irina Y. Khomenko** — Candidate of Medical Sciences, Head of infectious diseases department No.4, NA Semashko the city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ikhomenko@yandex.ru.

**Oleg I. Khomenko** — Candidate of Medical Sciences, doctor of infectious diseases department No.4, NA Semashko the city hospital number 1, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: ikhomenko@yandex.ru.

**Karina R. Titiryana** — Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant, Department of infection diseases, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. E-mail: titikarina@yandex.ru.

Получено / Received: 13.11.2017

Принято к печати / Accepted: 26.11.2017

© Коллектив авторов, 2017

УДК 618.1:611.018.2:575

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-82-87

## Роль генетических полиморфизмов mmp и timp в генезе пролапса гениталий

М.Л. Ханзадян<sup>1</sup>, В.Е. Радзинский<sup>1</sup>, А.Е. Донников<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>2</sup>Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия

**Цель:** определить ассоциацию генетических полиморфизмов семейства MMP и TIMP с риском развития пролапса гениталий (ПГ). **Материалы и методы:** обследованы 178 женщин в возрасте от 35-65 лет, 134 из них — с рецидивами ПГ (после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища) — рандомизированы по группам: I — с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (11,7 баллов, в среднем) (n=86); II — без признаков ДСТ (n=48). Контрольную III группу составили здоровые женщины без признаков ПГ (n=44). Использовано генотипирование методом полимеразной цепной реакции полиморфизмов MMP/TIMP с выделением образцов ДНК из цельной крови. **Результаты:** выявлены статистически значимые различия в распределении частот полиморфизмов в группах с ПГ и наличием признаков ДСТ и здоровых женщин: MMP9 (rs3918242), MMP9 (rs17576); MMP3 (rs3025058); MMP2 (rs2285053)(rs2285052). Вероятность развития несостоятельности тазового дна возрастала при выявлении генотипов СТ гена MMP9 (OR=3,2; 95% CI 1,3-7,6), AG гена MMP9 (OR=2,9; 95% CI 1,2-7,0); 5A6A гена MMP3 (OR=3,7; 95% CI 1,3-10,1); СТ гена MMP2 (OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5). **Заключение:** выявление генетических предикторов ремоделирования тазового дна с формированием его несостоятельности позволяют расширить представление о патогенезе заболевания и стратифицировать женщин по группам риска развития, прогрессирования и рецидивирования ПГ после хирургических вмешательств.

**Ключевые слова:** пролапс гениталий, матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, генетические полиморфизмы.

**Для цитирования:** Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е., Донников А.Е. Роль генетических полиморфизмов MMP и TIMP в генезе пролапса гениталий. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):82-87. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-82-87.

**Контактное лицо:** Марина Лаертровна Ханзадян, e-mail: khmala@rambler.ru.

## The role of MMP and TIMP genetic polymorphisms in genital prolapse genesis

M.L. Khanzadyan<sup>1</sup>, V.E. Radzinskiy<sup>1</sup>, A.E. Donnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

**Objective:** to determine the association between MMP and TIMP genetic polymorphisms and GP risk. **Materials and methods:** The study involved 178 women aged 35 to 65, 134 of them with GP relapses (after hysterectomy by vaginal access because of a total and partial uterus and vaginal walls prolapse). Patients were randomized into the following groups: I – with manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia (CTD)(11.7 points on average)(n = 86); II – with no CTD signs (n = 48). Control group III consisted of healthy women without any GP signs (n = 44). Used: genotyping by polymerase chain reaction of MMP / TIMP polymorphisms with separation of DNA samples from whole blood. **Results:** Statistically significant differences were revealed in the distribution of polymorphisms frequencies in groups with GP and CTD signs compared to healthy women: MMP9 (rs3918242), MMP9 (rs17576); MMP3 (rs3025058); MMP2 (rs2285053)(rs2285052). The probability of pelvic floor failure increased while identifying genotypes: CT gene MMP9 (OR=3,2; 95% CI 1,3-7,6), AG gene MMP9 (OR=2,9; 95% CI 1,2-7,0); 5A6A gene MMP3 (OR=3,7; 95% CI 1,3-10,1); CT gene MMP2 (OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5). **Conclusion:** Identification of genetic predictors of pelvic floor remodeling with the formation of its insolvency contribute to better understanding of the pathogenesis of the disease and allow to stratify women into risk groups of GP development, progression or recurrence after surgery.

**Key words:** pelvic organ prolapse, matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix proteinases, genetic polymorphisms

**For citation:** Khanzadyan M.L., Radzinskiy V.E., Donnikov A.E. The role of MMP and TIMP genetic polymorphisms in genital prolapse genesis. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):82-87. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-82-87.

**Corresponding author:** Marina L. Hanzadyan, e-mail: khmala@rambler.ru.

**П**ролапс гениталий (ПГ) — серьезная медико-социальная проблема женщин всех возрастных групп, в большей степени в перименопаузальном периоде (более половины старше 50 лет), сопряженная со значительными неблагоприятными последствиями не только для здоровья, но и для качества жизни, трудоспособности, социального благополучия [1]. Вызывают беспокойство прогнозы об удвоении в ближайшие 30 лет количества обращений за медицинской помощью в связи с проявлениями несостоятельности тазового дна, возрастании оперативных вмешательств в области перинеологии на 45% [2].

Ежегодные материальные затраты в связи с оперативным лечением ПГ в США оцениваются в миллиард долларов; по прогнозам ВОЗ, 11,1% американок к 80 годам жизни будет выполнена хирургическая коррекция анатомических дефектов тазового дна, трети из них — повторно [3]. Утверждать о заболевании как о «скрытой эпидемии» позволяет возрастание среди пациенток с тазовой десценцией доли женщин репродуктивного возраста (практически треть). Именно этот сегмент больных при выраженной симптоматике дисфункции тазовых органов, проявляющейся в чувстве тяжести и инородного тела в нижних отделах живота, расстройствах мочеиспускания и диспареунии в связи с неполным опорожнением мочевого пузыря и кишечника утрачивает свою потенциальную фертильность [4]. Прогрессирование ПГ причиняет пациенткам значительные физические и психические страдания, неизменно отражаясь на их качестве жизни, вплоть до инвалидизации. Сложности ведения больных с тазовой десценцией предопределены их редкой обращаемостью на ранних стадиях заболевания и врачебными ятрогениями, когда начальные изменения анатомии тазового дна во внимание не принимаются. Выявление объективных признаков заболевания только у 40% женщин 45-85 лет, как и констатация «ложного благополучия» у двух третей рожавших пациенток с анатомическими признаками ПГ приводят к опасной отсроченности хирургических вмешательств для восстановления архитектоники тазового дна [5].

Прогноз для таких пациенток определяется не только степенью выраженности структурно-функциональных поражений тазового дна и клинических проявлений заболевания, но и качеством исполнения выбранной технологии оперативного лечения. Стратегическая значимость «хирургического этапа» в разрешении проблемы бесспорна, однако сопряжена с рядом аспектов: до сих пор ни одна из множества практикуемых технологий не может считаться устойчиво эффективной по причине развития послеоперационной несостоятельности, последующей череды пластических вмешательств и частич-

ной или полной нетрудоспособности пациенток нередко вскоре после вмешательств. Частота рецидивов ПГ после хирургического лечения может достигать 33-61,3% [6].

Признание мультифакториальности генеза ПГ способствовало поиску генов-кандидатов предрасположенности к заболеванию, составляющих звено патобиохимической концепции, которая раскрывает суть дестабилизации органно-тканевой архитектоники структур тазового дна [7]. Вариабельность дефектов генов, кодирующих биосинтез и деградацию коллагена, который обеспечивает прочность и целостность тканей и эластина и других компонентов межклеточного вещества и их многообразных сочетаний, определяет выраженную гетерогенность и полиморфизм дисплазии соединительной ткани (ДСТ), в том числе, с точечными проявлениями на органном уровне.

Несмотря на положительные ассоциативные связи отдельных генетических полиморфизмов, контролирующих аномальный метаболизм белков внеклеточного матрикса (ВКМ) в структурах тазового дна за счет дисбаланса между активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) и их антагонистов — специфических тканевых ингибиторов (ТИМР), составить полное представление о генетической основе ПГ проблематично вследствие неоднозначности и фрагментарности данных [8,9]. Различные выводы о генах-кандидатах может объясняться генетической разнородностью популяций в зарубежных исследованиях, где рандомизация по этнической принадлежности не соблюдается.

Приоритетность генетических исследований в диагностике причин соединительнотканной недостаточности при тазовой десценции неоспоримо является возможностью стратифицировать на основании выявленных молекулярных предикторов женщин по группам риска развития заболевания на стадии начальных его проявлений и дифференцированному выбору лечебно-профилактических мероприятий.

Цель исследования — определить ассоциацию генетических полиморфизмов семейства MMP и TIMP с риском развития ПГ.

### Материалы и методы

Исследование выполнено на базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов (заведующий кафедрой — заслуженный деятель науки РФ проф., член-корресп. РАН В.Е. Радзинский).

В исследование включены 178 женщин, обратившихся для обследования в гинекологическое отделение ГКБ

№64, из которых 134 — с рецидивами ПГ (35-65 лет) после гистерэктомии влагалищным доступом в связи с полным и неполным выпадением матки и стенок влагалища. После обследования на предмет наличия признаков ДСТ их рандомизировали по группам: I — с проявлениями недифференцированной ДСТ (малые и большие — 1 и 2 балла соответственно; суммарная градация — до 9 баллов и 10-16 соответственно) (n=86), II группа — без признаков ДСТ (n=48). Контрольную III группу составили здоровые женщины в возрасте от 35 до 52 лет без признаков ПГ (15 женщинам проведена гистерэктомия абдоминальным доступом по поводу гиперпластических процессов матки — миомы, аденомиоза и гиперплазии эндометрия) (n=44).

Критерии включения — наличие несостоятельности тазового дна, признаков недифференцированной ДСТ по критериям Т.И. Кадуриной (2009) для соответствующей группы [10]. Критерии исключения — злокачественные и аутоиммунные заболевания. Степень выраженности ПГ оценивали по классификации POP-Q (pelvic organ prolapse quantification), предложенной Международным обществом по удержанию мочи (ICS) (1996). Все женщины основной и контрольной групп имели сопоставимое количество родов в анамнезе. Изучен анамнез жизни, включая перенесенные соматические заболевания. Особое внимание уделено заболеваниям, входящим в симптомокомплекс ДСТ.

В I группе по одному и два малых признака недифференцированной ДСТ констатировали у 39 женщин (45,0% за счет вегетососудистых дисфункций, астенического типа телосложения, легкого образования гематом при незначительных ударах, плоскостопия, миопии, склонности к мышечной астении по данным кистевой манометрии). Большие признаки ДСТ включали наличие патологий скелета, грыж переднебрюшной стенки (паховые и пупочные), склонность к аллергическим реакциям, заболеваниям бронхолегочной системы, желудочно-кишечного тракта, высокую частоту варикозной болезни, пролапс митрального клапана. Суммарная балльная оценка составила 11,7 баллов, в среднем.

В контрольной группе пролапс митрального клапана обнаружили у четырех женщин, у двух — варикозное расширение вен.

Выполнен анализ генетических полиморфизмов генов MMP и TIMP (n=178): MMP2 rs2285053 (rs2285052) (735 C>T); MMP3 rs3025058 (1171 del>T [5A>6A]); MMP9 rs3918242 (1562 C>T); MMP9 rs17576 (836 (855) A>G (Gln279Arg)); TIMP2 rs2277698 (303 C>T (Ser101Ser)). Генотипы определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с анализом кривых плавления модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes) с помощью коммерческих тест-систем (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). ДНК для генотипирования выделяли из образцов периферической крови взятой с ЭДТА в качестве антикоагулянта с помощью комплекта реагентов «Проба-ГС-генетика». Определение температуры плавления олигонуклеотидных проб проводили с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96.

Статистическую обработку полученных результатов производили с использованием программного обеспече-

ния SPSS 13 for Windows.

Для определения статистической значимости различий частот генотипов в группах больных применяли критерий  $\chi^2$ . Распределение генотипов по исследованному полиморфному локусу проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга. При статистическом анализе результатов рассчитывали частоту встречаемости генотипов, отношение шансов (OR) и его 95%-ный доверительный интервал (OR 95% CI). При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывалась вероятность ошибки  $\rho$  (значимость при  $\rho \leq 0,05$ ) с учетом введения поправки Бонферрони.

## Результаты

Анализ распределения частот генотипов локуса 1562 гена MMP9 больных с ПГ показал значимые различия в зависимости от наличия в группах признаков ДСТ (табл. 1).

Частота полиморфизма rs3918242 гена MMP9 в обеих группах с несостоятельностью тазового дна превосходила показатель здоровых женщин (0,29), однако достоверно чаще — при наличии проявлений ДСТ (0,54) ( $\rho=0,007$ ; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,6). Аллель СТ чаще определяли у женщин с ПГ без признаков ДСТ (0,43 против 0,29) и сопоставимо с показателем встречаемости «протективно-го» аллеля СС (0,48).

Распределение полиморфизма AG rs17576 гена MMP9 у больных с несостоятельностью тазового дна без признаков ДСТ и здоровых статистически не отличалось (0,33 и 0,32). В группах с клиническими проявлениями ДСТ частота генотипа AG достоверно преобладала (0,62 против 0,32,  $\rho=0,01$ ; OR=2,9; 95% CI 1,2-7,0), указывая на ассоциативную связь полиморфизма с ПГ.

Генотипы СТ (полиморфизм rs3918242) и AG (rs17576) гена MMP9 в настоящем исследовании преобладали у женщин с ПГ и проявлениями ДСТ. Повышенный удельный вес полиморфизма 5A6A достоверно чаще выявляли у пациенток с ПГ, однако после введения поправки Бонферрони ассоциации в группе женщин без ДСТ оказались незначимы.

При наличии проявлений ДСТ для полиморфизма rs3025058 (1171 del>T [5A>6A]) гена MMP3 была доказана связь с ПГ (0,52 против 0,45,  $\rho=0,009$ ; OR=3,7; 95% CI 1,3-10,1), что давало основание считать его фактором избыточной деградации ВКМ и ремоделирования структур тазового дна. Носительство варианта rs2285053 (rs2285052) СТ гена MMP2 (0,32 против 0,27) у больных ПГ без проявлений ДСТ встречалось несколько чаще, чем в контрольной группе, однако после введения поправки Бонферрони статистически значимых отличий выявлено не было. В группах с клиническими признаками ДСТ у носительниц полиморфизма СА была установлена взаимосвязь с развитием тазовой десценции даже после поправки на множественные сравнения (0,44 против 0,27,  $\rho=0,007$ ; OR=3,2; 95% CI 1,3-7,5).

Распределение полиморфных вариантов гена TIMP2 rs2277698 между группами женщин с ПГ без проявлений ДСТ и контролем значимо не отличалось, несмотря на некоторое преобладание аллеля GA (0,42 и 0,32). Генотип

Таблица /Table 1

## Частота генетических полиморфизмов MMP и TIMP2

№ N	Группы Groups		N	Пролапс гениталий Pelvic organ prolapse	Контроль Control group	P(<0,0167) p-value	OR	CI
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	MMP9 1562 C>T	CC	абс.	66	41	25	0,32 доминантная модель <i>prepotent model</i>	1,4 0,7-3,0
			%		0,48			
		CT	абс.	50	37	13		
			%		0,43			
		TT	абс.	14	8	6		
			%		0,09			
СДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	MMP9 1562 C>T	CC	абс.	39	14	25	<b>0,007</b> доминантная модель <i>prepotent model</i>	3,2 1,3-7,6
			%		0,29			
		CT	абс.	39	26*	13		
			%		0,54			
		TT	абс.	14	8	6		
			%		0,17			
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	MMP9 836 (855) A>G	AA	абс.	72	49	23	0,37 доминантная модель <i>prepotent model</i>	1,6 0,6-4,7
			%		0,57			
		AG	абс.	42	28	14		
			%		0,33			
		GG	абс.	16	9	7		
			%		0,1			
С ДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	MMP9 836 (855) A>G	AA	абс.	36	13	23	<b>0,01</b> доминантная модель <i>prepotent model</i>	2,9 1,2-7,0
			%		0,27			
		AG	абс.	44	30*	14		
			%		0,62			
		GG	абс.	12	5	7		
			%		0,1			
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	MMP3 1171 Del>T 5A>6A	5A5A	абс.	27	20	7	0,02 доминантная модель <i>prepotent model</i>	2,6 1,1-5,7
			%		0,23			
		5A6A	абс.	69	49	20		
			%		0,57			
		6A6A	абс.	34	17	17		
			%		0,19			
С ДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	MMP3 1171 Del>T 5A>6A	5A5A	абс.	23	16	7	<b>0,009</b> доминантная модель <i>prepotent model</i>	3,7 1,3- 10,1
			%		0,33			
		5A6A	абс.	45	25*	20		
			%		0,52			
		6A6A	абс.	24	7	17		
			%		0,15			
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	MMP2 735 C>T	CC	абс.	62	35	27	0,03 доминантная модель <i>prepotent model</i>	2,3 1,1-4,9
			%		0,47			
		CA	абс.	55	43	12		
			%		0,32			
		AA	абс.	13	8	5		
			%		0,2			
С ДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	MMP2 735 C>T	CC	абс.	46	19	27	<b>0,007</b> доминантная модель <i>prepotent model</i>	3,2 1,3-7,5
			%		0,39			
		CA	абс.	33	21*	12		
			%		0,44			
		AA	абс.	13	8	5		
			%		0,17			
Без ДСТ, <i>without connective tissue dysplasia (CTD)</i>	TIMP2 G>A 101 S	GG	абс.	56	33	23	0,13 доминантная модель <i>prepotent model</i>	1,8 0,8-3,7
			%		0,38			
		GA	абс.	61	47	14		
			%		0,55			
		AA	абс.	13	6	7		
			%		0,07			
С ДСТ, <i>with connective tissue dysplasia</i>	TIMP 2 G>A 101 S	GG	абс.	46	23	23	0,43 доминантная модель <i>prepotent model</i>	1,6 0,5-5,6
			%		0,4			
		GA	абс.	34	20	14		
			%		0,42			
		AA	абс.	12	5	7		
			%		0,1			

GA в группе женщин с клиническими признаками ДСТ составил 0,5 ( $p=0,007$ ;  $OR=3,2$ ; 95% CI 1,3-7,5), в группе сравнения встречался реже (0,27).

### Обсуждение

Роль протеазы MMP-9, кодируемой одноименным геном, как кофактора избыточной деградации коллагена и эластина во ВКМ в структурах тазового дна и вагинальной ткани женщин с ПГ ранее обсуждалась, подтверждая значимость выводов [2,4].

Chen и соавт., изучавшие частоту встречаемости трех одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) MMP9 (rs3918242, rs17576 и rs2250889) в популяции тайваньских женщин — 92 со II-IV стадиями ПГ и 152 здоровых, — с помощью метода многофакторной логистической регрессии установили существенное различие в распределении полиморфизма rs17576 между группами [8].

Несмотря на данные о возрастании при тазовой десценции активности MMP9, по результатам мета-анализа в четырех выборках итальянских женщин, тайваньской и белых американок значительных различий в частоте полиморфизма rs17576 одноименного гена установлено не было [7].

Совокупный эффект встречаемости полиморфизма rs3918242 гена MMP9 в мета-анализе двух выборок был незначителен, тогда как ассоциативные связи для других полиморфных локусов оказались наиболее выраженными: 1) rs3918253 ( $OR=0,64$ , 95% CI 0,41-1,0,  $p = 0,05$ ); и 2) rs3918256 ( $OR=0,64$ , 95% CI 0,41-1,01,  $p = 0,05$ ) [9].

Высокая функциональная активность гомозиготного аллеля 5A5A гена MMP3 позволяет рассматривать его как один из ключевых медиаторов в развитии несостоятельности тазового дна.

Носительство аллеля 6A ассоциировалось с низкой функциональной активностью и, соответственно, сниженной экспрессией белка в структурах связочного аппарата тазового дна в сравнении с представительницами с генотипом 5A5A.

Избыточная биодegradирующая способность MMP-3, стромелизина-1, на компоненты ВКМ (протеогликаны, коллаген II, IV, IX и XI типов, ламинин и фибронектин)

оказалась преопределена преобладанием полиморфизма rs3025058 гена MMP3 (1171 del>T [5A>6A]).

Ассоциация полиморфизма 5A6A с развитием тазовой десценции только в группе с проявлениями ДСТ позволяет утверждать о ПГ как частном органном поражении, точечной реализации генетической предрасположенности. Данное заключение отличается от результатов мета-анализа о причастности полиморфизма гена MMP3 к развитию тазовой десценции в двух выборках европейских женщин и побуждает к дальнейшим исследованиям в области анализа генетических предикторов заболевания [7].

Тенденция к превалированию полиморфного варианта rs2277698 гена TIMP2 при ПГ позволяет утверждать о генетической детерминированности к развитию заболевания и возможности выявления предрасполагающих комбинаций с формированием групп риска.

### Выводы

Преобладающее количество ассоциативных моделей у женщин с ПГ и признаками ДСТ позволяют сделать вывод о молекулярной идентичности коллагенопатий и патобиохимических нарушений, реализующихся в различных топологических проявлениях - варикозном расширении вен, гипермобильности суставов и несостоятельности тазового дна.

Таким образом, реализация патологического ремоделирования тазового дна доказуема, однако альтернативой инвазивным морфологическим и иммуногистохимическим методам исследования должно стать генетическое типирование, проводить которое следует при наличии наследственной отягощенности, проявлений ДСТ или начальных проявлениях заболевания. Распознавание генетических детерминант патобиохимических реакций, определяющих аномальный метаболизм в СТ компонентах тазового дна и формирование структурно-функциональных дефектов его остова будет способствовать персонализации тактики ведения женщин группы риска развития ПГ.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов и интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Budatha M., Roshanravan S., Zheng Q., Weislander C., Chapman S.L., Davis E.C., et al. Extracellular matrix proteases contribute to progression of pelvic organ prolapse in mice and humans. // *J Clin Invest.* - 2011. - V.121, N5. - P. 2048–2059. doi: 10.1172/JCI45636
2. Zong W., Stein S.E., Starcher B., Meyn L.A., Moalli P.A. Alteration of vaginal elastin metabolism in women with pelvic organ prolapsed. // *Obstet Gynecol.* - 2010. - V. 115. - N 5. - P. 953–61. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da7946
3. Буянова С.Н. Шукина Н.А., Журавлева А.С. Эффективность использования сетчатых протезов при осложненных формах пролапса гениталий // *Российский вестник акушера-гинеколога.* - 2009. - № 1. - С. 76–81.
4. Радзинский В. Е. *Перинеология.* - Москва, 2010.
5. Karam J.A., Vazquez D.V., Lin V.K., Zimmern P.E. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. // *BJU*

### REFERENCES

1. Budatha M, Roshanravan S, Zheng Q, Weislander C, Chapman SL, Davis EC, et al. Extracellular matrix proteases contribute to progression of pelvic organ prolapse in mice and humans. *J Clin Invest.* 2011;121(5):2048–2059. doi: 10.1172/JCI45636
2. Zong W., Stein S.E., Starcher B., Meyn L.A., Moalli P.A. Alteration of vaginal elastin metabolism in women with pelvic organ prolapsed. *Obstet Gynecol.* 2010;115(5):953–61. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181da7946
3. Buyanova SN, Schukina NA, Zhuravleva AS. Efficiency of use of mesh artificial limbs at the complicated forms of a prolapse of genitals. *The Russian messenger of the obstetrician-gynecologist.* 2009;(1):76-81.
4. Radzinsky VE. *Perineology.* Moscow; 2010. (in Russ.)
5. Karam JA, Vazquez DV, Lin VK, Zimmern PE. Elastin expression and elastic fibre width in the anterior vaginal wall of postmenopausal women with and without prolapse. *BJU Int.* 2007;100(2):346–50. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06998.x

- Int.* – 2007. – V. 100. – N 2. – P. 346–50. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06998.x
6. Yu H.Y., Yang X., Li G.H. Prospective study of the impact on lower urinary tract symptoms after pelvic organ prolapse surgery. // *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* – 2011. – V. 46. – N 8. – P. 570-3. (in Chinese)
  7. Cartwright R., Kirby A.C., Tikkinen K.A., Mangera A., Thiagamoorthy G., Rajan P., et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2015. – V. 212. – N 2. – P. 199. e1-24. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.005
  8. Feng Y., Wang Y., Yan B., Li L., Deng Y. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. // *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* – 2010. – V. 149. – N 2. – P.222–4. doi: 10.1111/cts.12409
  9. Wu J.M., Visco A.G., Grass E.A., Craig D.M., Fulton R.G., Haynes C., et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic polymorphisms and the risk for advanced pelvic organ prolapse. // *Obstet Gynecol.* – 2012. – V. 120. – N 3. – P. 587-93. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262234b
  10. Кадурин Т.И. *Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация).* - СПб.: Невский диалект; 2000.
  6. Yu HY, Yang X, Li GH. Prospective study of the impact on lower urinary tract symptoms after pelvic organ prolapse surgery. *Zhonghua Fu Chan KeZaZhi.* 2011;46(8):570-3. (in Chinese)
  7. Cartwright R, Kirby AC, Tikkinen KA, Mangera A, Thiagamoorthy G, Rajan P, et al. Systematic review and metaanalysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):199. e1-24. doi: 10.1016/j.ajog.2014.08.005
  8. Feng Y, Wang Y, Yan B, Li L, Deng Y. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. *Eur J ObstetGynecolReprod Biol.* 2010;149(2):222–4. doi: 10.1111/cts.12409
  9. Wu JM, Visco AG, Grass EA, Craig DM, Fulton RG, Haynes C, et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic polymorphisms and the risk for advanced pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol.* 2012;120(3):587-93. doi: 10.1097/AOG.0b013e318262234b
  10. Kadurina TI. *Connective tissue dysplasia.* SPb.: ELBI; 2009. (in Russ.)

## Информация об авторе

**Ханзадян Марина Лаертровна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. E-mail: khmala@rambler.ru.

**Радзинский Виктор Евсеевич** — член-корреспондент РАН, д.м.н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия. E-mail: radzinsky@mail.ru.

**Донников Андрей Евгеньевич** — к.м.н., старший научный сотрудник, врач лаборатории молекулярно-генетических методов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, Москва, Россия. E-mail: a\_donnikov@oparina4.ru.

## Information about the author

**Marina L. Khanzadyan** — PhD, associate professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Gynecology and Reproductive of medicine, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. E-mail: khmala@rambler.ru.

**Viktor E. Radzinskiy** — Doctor of Medicine, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Perinatology Course, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. E-mail: radzinsky@mail.ru.

**Andrej E. Donnikov** — PhD (Med.), Senior Researcher of the Laboratory Of Molecular –genetic Methods, V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia. E-mail: a\_donnikov@oparina4.ru/

Получено / Received 15.11.2017

Принято к печати / Accepted: 03.12.2017

©Геворкян А.Р., 2017  
УДК 618.344-003.215 (470.61)  
DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-88-92

## Муниципально-частное партнерство — эффективный путь развития амбулаторной урологической помощи

А.Р. Геворкян

*Городская Поликлиника №195, Москва, Россия*

Приоритетным направлением совершенствования организации работы муниципальной амбулаторно-поликлинической урологической службы в новых экономических условиях является формирование в амбулаторных учреждениях, предоставляющих урологическую помощь, эффективного хозяйственного механизма на принципах муниципально-частного партнёрства (МЧП). Примером МЧП служит представленная в статье разработка функционально-организационной структуры модели окружного амбулаторного центра урологии (АЦУ) на принципах МЧП.

**Ключевые слова:** муниципальная амбулаторная урологическая служба, модель окружного амбулаторного урологического центра на принципах муниципально-частного партнерства.

**Для цитирования:** Геворкян А.Р. Муниципально-частное партнерство — эффективный путь развития амбулаторной урологической помощи. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):88-92. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-88-92.

**Контакты:** Геворкян Ашот Рафаэлович, Ashot\_Gevorkyan@mail.ru.

## Municipal-private partnership — effective way of development of ambulatory urological assistance

A.R. Gevorkyan

*City Polyclinic No. 195, Moscow, Russia*

Priority directions of improving the organization of work of the municipal outpatient urological service in the new economic conditions is the formation of an effective economic mechanism on the basis of the MPP principles in outpatient institutions providing urological assistance, an example of which is the development of the functional and organizational structure of the regional ACC model on the principles of the MPP.

**Key words:** municipal outpatient urological service, model of the outpatient urological center on the principles of municipal — private partnership.

**For citation:** Gevorkyan A.R. Municipal-private partnership — effective way of development of ambulatory urological assistance. Medical Herald of the South of Russia. 2017,8(4):88-92. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-88-92.

### Введение

Актуальность исследования обусловлена тем, что, по данным ВОЗ, урологические заболевания представляют серьезную мировую проблему. Почти 500 млн мужчин во всем мире страдает раком предстательной железы [1]. В Соединенных Штатах Америки и в странах Европейского Союза эта нозология занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у мужчин [2].

Урология — одна из самых динамично развивающихся отраслей медицины. Сегодня каждый 10-й больной на приеме в поликлинике — урологический. С урологией

тесно связаны проблемы репродукции человека, его семейного благополучия. Востребованность амбулаторной урологической помощи обусловлена стойкой тенденцией к росту числа пациентов с заболеваниями мочеполовой системы как во всем мире, так и в России [3-7].

В таких условиях возрастает роль совершенствования амбулаторной урологии в направлении повышения качества, доступности, адекватности урологической помощи, а также в разработке новых подходов к оптимизации ее структуры.

Появившиеся в нашей стране рыночные условия хозяйствования выдвинули перед системой здравоохранения проблемы выбора и оценки базовых организацион-

ных решений. В связи с этим интересен опыт развитых стран Европы, где одним из наиболее эффективных направлений развития системы здравоохранения является государственно-частное партнерство, как основной механизм привлечения частного инвестиционного капитала к общественному сектору здравоохранения [8,9].

Исследование проводилось по методологии, основу которой составляли системный подход и диалектические принципы анализа, что позволило выявить основные особенности организации и развития системы муниципальной амбулаторной урологической службы Москвы, определить тенденции перехода системы на принципы МЧП, научно обосновать основные направления совершенствования управления системой в современных экономических условиях. Методология в исследовании понимается как совокупность систематизированных приемов и способов организации деятельности по переходу муниципальной амбулаторной урологической службы на принципы МЧП.

### Результаты

В настоящее время муниципальные органы власти обеспечивают предоставление медицинских урологических услуг (в рамках государственных гарантий) в муниципальных амбулаторных медицинских учреждениях, оказывающих урологические услуги, в интересах граждан. Заказчик, орган власти на местах, финансирует услуги и контролирует их, а население получает услуги. А вот исполнитель, муниципальное медицинское учреждение, оказывающее урологические услуги, фактически отсутствует в виде субъекта рынка, так как государственные структуры, являясь заказчиком, одновременно являются и собственником лечебных учреждений, следовательно, исполнителем услуг. На лицо деформация схемы рынка государственных гарантий, функции и эффективности оказания услуг. Представляется необходимым сформулировать следующие вопросы, характеризующие возможность предоставления качественной урологической услуги населению в рамках государственных гарантий государственными и муниципальными структурами:

1. Может ли заказчик и исполнитель в одном лице осуществить качественную услугу в интересах третьего лица?
2. Может ли заказчик критически оценить качество своей работы как исполнителя?
3. Может ли заказчик не экономить на услуге, если эта услуга является льготой?
4. На все эти вопросы можно ответить однозначно — нет!

Кроме того, бюджетная урология с двумя источниками финансирования (если угодно, перестроенная в одноканальную) все больше соответствует предприятию, а не учреждению, так как, вынужденная подрабатывать платными услугами, она все больше занимается предпринимательской и иной приносящей доход деятельностью. В то время как политика в области предоставления медицинской помощи должна быть ориентирована, в первую очередь, на сокращение затрат.

С другой стороны, органы государственного управления, в лице своих представителей диктуют формы и

методы организации лечебного процесса, определяют ценовую политику, направления инвестиций из государственных источников. И все это рассматривается через призму целевого или нецелевого использования доходов лечебного учреждения. Любое отклонение от сметных расходов трактуется как нарушение.

На уровне муниципалитетов принимаются решения об уровне тарифов на услугу, инвестировании в амбулаторную урологию, разрешении или запрещении платных урологических услуг, утверждаются тарифы на платные услуги.

Как производители урологических услуг могут реагировать на меняющиеся ассортимент расходовных материалов, инструментария, оборудования и их цены? Как проводить инновационную политику в подготовке кадров и информатике? Как посчитать, что дает предприятию каждый сегмент рынка, отдельный клиент, товар, канал сбыта, чтобы сосредоточить усилия на наиболее выгодных и социально значимых направлениях, то есть на эффективности? Классическое значение слова «эффективность» — это отношение результата к затратам. В современных условиях ключевое понятие эффективность полностью размыто.

Пока существовала единственная сфера рынка медицинских услуг — государственная, — условия почти не менялись, врачи работали, руководители думали. Сейчас рынок этих услуг стал сегментарным, правила изменились. Нужны идеи, качество услуг, эффективность.

За последнее пятнадцать лет в стране вырос и сформировался сегмент платных урологических услуг для пациентов, которые осуществляются в системе частных урологических структур и как дополнительные виды лечения в муниципальном и государственном секторе амбулаторной урологии.

Как показал опрос москвичей, пользовавшихся в 2016 г. услугами частных и муниципальных медицинских учреждений, были удовлетворены организацией урологической помощи в муниципальных АПУ чуть больше половины ( $55,0 \pm 2,5\%$ ) пациентов, в то время как в частных АПУ -  $93,5 \pm 1,4\%$  ( $p < 0,05$ ) [10].

Что же необходимо предпринять в сложившихся условиях?

Прежде всего, перевести структуру муниципальной амбулаторной урологической службы (государственную, муниципальную и частную) в одну плоскость взаимоотношений с государством.

К организации и участникам рынка урологических услуг необходимо выдвигать следующие требования:

1. Изменение структуры хозяйственного механизма управления амбулаторно-поликлинической урологической помощью с учетом рыночной экономики.

2. Внедрение менеджмента — современного управления как процесса планирования, организации, приведения в действие и контроля за выполнением задач, необходимых для эффективности производства, с возможностью выбора в зависимости от производственной ситуации, конкретных и реальных путей и методов руководства.

3. Высокий профессионализм, основанный на интеллекте всех участников лечебного процесса.

4. Финансовая устойчивость, самокупаемость предприятия.

5. Обязательность инноваций в короткие отрезки времени.

6. Создание информационного пространства.

7. Прибыль должна стать не целью, а лишь одним из условий существования фирмы.

8. Мотивация труда сотрудников — одно из главных условий эффективности фирмы.

Поскольку более 2/3 физической мощности урологической амбулаторной службы состоит из государственных и муниципальных структур, то необходима их модернизация. Назрела необходимость функционально-организационной реструктуризации муниципальных амбулаторных учреждений, оказывающих урологическую помощь, формирование новой модели окружного амбулаторного центра урологии на принципах муниципально-частного партнерства (МЧП) — юридически и хозяйственно самостоятельного учреждения с частным капиталом, который объединит государственного и частного инвесторов и обеспечит переход урологических муниципальных учреждений с непроизводственной сферы в производственную. Модель будет работать на условиях бизнеса и определяться не только уставом, но и менеджментом основывающемся на объективных данных и желании удовлетворить потребителя услуг.

Разработаны методология реструктуризации системы муниципальной амбулаторной урологической помощи и современная модель окружного урологического амбулаторного центра урологии на принципах МЧП. Модель работает на принципах муниципально-частного партнерства, создается на материальной базе муниципальных учреждений, оказывающих урологическую помощь, входит как самостоятельный субъект права в договорные (партнерские отношения) с собственником материальной базы (муниципалитетом).

В модели на принципах МЧП обеспечиваются социально-экономический эффект и эффективность, объединение ресурсов под достижение конкретного результата, распределение ответственности и рисков между муниципалитетом и частным партнером, обеспечение муниципалитетом контроля и мониторинга над реализацией проекта муниципально-частного взаимодействия, сохранение профиля объекта здравоохранения, объемов, видов и условий оказываемой населению медицинской помощи, а также доступности и качества медицинской помощи, оказываемой по программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Функциями муниципалитета при этом остаются стратегическое управление и оплата предоставляемых АЦУ урологических услуг населению на основе договоров-заказов. Инструменты финансирования — бюджетное финансирование, ОМС, частные инвестиции, государственные гарантии. Технология — совокупность методов, процессов, используемых в производственной деятельности с применением современных способов техники производства услуг, согласующихся с последними достижениями науки. Институты — государственные целевые программы, региональные, муниципальные программы. Выгоды от внедрения модели для населения

— повышение качества, объема, доступности урологических услуг, для муниципалитетов — сокращение бюджетных расходов, финансирование проектов без увеличения дефицита бюджета и муниципального долга, повышение эффективности и снижение стоимости реализации, использование более эффективных технологий, в т.ч. в сфере управления, для частного инвестора — расширение деятельности (что особенно актуально в условиях насыщенных рынков сбыта), гарантированное получение прибыли в среднесрочной перспективе, что служит гарантией стабильности бизнеса, возможность привлекать заемные средства на более выгодных условиях под гарантии государства.

Также важной особенностью модели АЦУ является финансовое планирование деятельности, исходя из принципа согласования объемов и структуры урологической помощи с ожидаемыми финансовыми ресурсами. Этот принцип существенно отличается от доминировавшего планирования сети стоматологических учреждений на основе нормативов или сетевого планирования.

Далее представлена примерная функционально-организационная структура модели окружного АЦУ, оказывающего урологическую помощь на принципах МЧП.

Первое отделение модели АЦУ — социальное — предоставляет урологическую помощь прикрепленному населению в соответствии со ст. 41 Конституции РФ и ст. 4 (разд. 1) «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (утв. ВС РФ 22.07.1993 N 5487-1) (ред. от 07.12.2011), а также ФЗ от 17.07.1999 N 178-ФЗ (ред. от 19.12.2016) «О государственной социальной помощи» (с изменениями и дополнениями, вступившими в силу с 01.01.2017), устанавливающего правовые и организационные основы оказания государственной социальной помощи малоимущим семьям, малоимущим одиноко проживающим гражданам и иным категориям граждан, предусмотренные настоящим Федеральным законом, Законом РФ от 15 мая 1991 г. N 1244-I «О социальной защите граждан, подвергшихся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС» и других документов, устанавливающих право на бесплатное оказание медицинской помощи в полном объеме. Отделение финансируется муниципалитетом, фондами обязательного медицинского страхования (ОМС).

Второе отделение — коммерческое — функционирует на основе хозрасчета как коммерческий механизм (для состоятельных слоев населения) и обеспечивает предоставление высоко квалифицированных услуг с высоким сервисом обслуживания, информированностью, современными дорогостоящими технологиями. Финансируется частным инвестором.

Деятельность коммерческого отделения является неотъемлемым компонентом модели, имеет свою нишу и возможности удовлетворения спроса определенной части населения, обеспечивает привлечение дополнительных средств в бюджет АЦУ. Оно вносит элемент рыночных отношений в сферу деятельности модели, обеспечивает принцип выбора пациентом медицинских услуг, активно влияет на качество услуг и профессионализм работников. К тому же сектор платной урологии в составе структуры АЦУ является важным стимулом для граждан к сохранению своего здоровья, повышению внимания к

доступным видам профилактического обслуживания.

С другой стороны, коммерческое отделение модели АЦУ выполняет не менее важную функцию новаторства в применении научно-технологических достижений и передового опыта в урологической помощи населению.

Кроме того, в состав структуры лечебно-диагностического блока модели АЦУ входят консультативное, диагностическое, лабораторное отделения, а также отделения профилактики и вспомогательного лечения. Они имеют смешанное финансирование. Большое значение имеет отделение профилактики. Профилактическое отделение обеспечивает проведение профилактических медицинских осмотров с целью предупреждения заболеваний мочеполовых органов, используя при этом современные методы обследования.

Конкретная структура АЦУ устанавливается территориальным органом здравоохранения. В дополнении к представленной структуре в приватном отделении могут выделяться кабинеты для узкоспециализированного приема. Обоснована также методика оптимизации управления моделью, которая включает стратегические направления оптимизации управления, комплекс экономических задач, которые решаются менеджерами в АЦУ, порядок финансового планирования и управления использованием ресурсов, механизмы реализации стратегии оптимизации управления по различным направлениям (организационно-правовым, экономическим, структурно-технологическим и ресурсным, мотивационным и связанным с управлением научно-технической информацией).

Следует уточнить, что в структуре модели АЦУ создается интегрированная система финансирования и оказания урологической помощи, действующая как комплекс взаимосвязанных управляемых операций. Она обладает следующими объектами управления:

- объемами медицинской помощи в каждом отделении АЦУ;
- структурой оказываемой урологической помощи;
- затратами на законченный случай лечения (включая все этапы оказания стоматологической помощи);
- обоснованностью оказываемой помощи, консультациями специалистов, профилактической терапией;
- конечными результатами работы в виде показателей здоровья населения.

Управление процессом оказания урологической помощи важно осуществлять в комплексе взаимосвязанных правил, общих для всех отделений АЦУ. Поэтому основным направлением деятельности является создание общих для всех отделений экономических стимулов и обеспечение их функционирования по согласованным правилам.

В комплекс экономических задач, решаемых в модели АЦУ, входят:

1. Обеспечение оптимального соотношения между службой урологической помощи платного и социального отделений, врачами специалистами урологами и вспомогательными службами.
2. Создание системы экономических интересов, общей для всех отделений оказания урологической

помощи.

3. Обеспечение координации и преемственности работы отделений АЦУ.
4. Выбор экономически наиболее рационального варианта лечения конкретного случая без ущерба для качества помощи.
5. Мотивирование врачей на поиск ресурсосберегающих технологий.
6. Стимулирование у населения интереса к здоровому образу жизни.

Для АЦУ в рыночных условиях важным условием развития является планирование исходя из принципа согласования объемов и структуры урологической помощи с ожидаемыми финансовыми ресурсами. Этот принцип существенно отличается от доминировавшего до недавнего времени в отечественном здравоохранении планирования сети лечебно-профилактических учреждений на основе нормативов или сетевого планирования.

Схематично порядок финансового планирования в модели АЦУ заключается в расчёте ожидаемых финансовых ресурсов из всех источников поступления, в анализе объемов и структуры оказания урологической помощи, в выявлении зон неэффективности, в согласовании объемов помощи с муниципальной структурой, в формировании заказов урологической помощи,

В разработке рекомендаций по объемам урологической помощи, в ведении переговоров и заключение договоров между покупателями урологической помощи и АЦУ, в мониторинге и оценке выполнения договоров, а также в разработке сценариев проведения финансового моделирования, планов переобучения и стимулирования кадров, натуральных и финансовых нормативов, то есть средних затрат в расчёте на выбранную единицу объемов по отдельным статьям.

Особенно важно то, что в ходе планирования накапливается объективная экономическая информация, которая служит основой для принятия решений о рациональном размещении заказа на оказание урологической помощи, в частности, для формирования требований к заказчику урологических услуг и оценки заявок на получение заказа. Кроме того, финансовое планирование формирует навыки экономического мышления у заказчиков и исполнителей, что является условием рыночных преобразований.

В системе АЦУ важным моментом экономического управления является методика управления использованием ресурсов. Она представляет собой комплекс мероприятий, включающий разработку клинических стандартов и критериев оказания урологической помощи, анализ текущей деятельности АЦУ, отделений и отдельных врачей, планирование оказания урологической помощи с акцентом на поиск вариантов с наибольшей эффективностью, контроль за обоснованностью урологической помощи.

Особо важное значение имеет обязательный комплекс мероприятий по обеспечению наибольшей эффективности затрат при применении наиболее сложных и высокотехнологичных урологических технологий. В этих случаях используется общий набор методов управления. Специфика состоит лишь в интенсивности использования некоторых из них.

### Выводы

1. Действующая система муниципальной амбулаторной урологической помощи является малоэффективной.
2. Определены методические принципы моделирования модели АЦУ, цели, совокупность и последовательность задач организации модели. Даны основные параметры организации деятельности модели на принципах МЧП. Перечислены социальные задачи, решаемые АЦУ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе, 2009 г. Здоровье и системы здравоохранения. - ВОЗ, 2010.
2. Hussein A., Welty C.J., Broering J., Cooperberg M., Carroll P.R. National Prostate Cancer Registries: Contemporary Trends of Prostate Cancer in the United States. // *Urology Practice*. - 2014. - Vol. 1, Issue 4. - P.198 - 204.
3. Аляев Ю.Г. *Болезни предстательной железы*. - Москва, 2009.
4. Марков А.А. *Заболеваемость урологическими заболеваниями в городе Москве*. М.; 2007.
5. Марков А.А., Халястов И.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями у мужчин в городе Москве. // *Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. - 2008. - С. 31-33.
6. Freedland S.J., Csathy G.S., Dorey F., Aronson W.J. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. // *J Urol*. - 2002. - Vol. 167. № 2. - P. 516-520.
7. Wong M.C., Goggins W.B., Wang H.H., Fung F.D., Leung C., Wong S.Y., et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. // *European urology*. - 2016. - Issue 5, Volume 70. - P. 862 -874. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.043
8. Панова Т.В. Опыт развитых европейских стран в использовании форм и моделей ГЧПВ здравоохранении. // *Вопросы экономики и права*. - 2015. - №89. - С. 99-102
9. Саванкова Н.Е. Развитие государственно-частного партнерства в новых членах Европейского союза - странах Восточной и Центральной Европы. // *Экономические науки*. - 2008. - №8(45). - С. 419-422.
10. Геворкян А.Р. Оценка удовлетворенности медицинской помощью пациентов в амбулаторно-поликлинических учреждениях (по данным социологического опроса). // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. - 2017. - № 3-4. - С.26-33

### Информация об авторе

**Геворкян Ашот Рафаэлович**, к.м.н., заведующий урологическим отделением Городской поликлиники № 195, Москва, Россия. E-mail: Ashot\_Gevorkyan@mail.ru

Получено/Received: 23.05.2017

Принято к печати / Accepted: 19.06.2017

3. Разработана функционально-организационная структура модели окружного АЦУ, особенности ее организации.

4. Сформирована управленческая система модели АЦУ.

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.*

### REFERENCES

1. *The European health report 2009: health and health systems*. WHO, 2010. (in Russ.)
2. Hussein A, Welty CJ, Broering J, Cooperberg M, Carroll PR. National Prostate Cancer Registries: Contemporary Trends of Prostate Cancer in the United States. *Urology Practice*. 2014;1(4):198 - 204.
3. Aljaev JuG. *Diseases of the prostate. [Bolezni predstatel'noj zhelezy]*. Moscow; 2009. (in Russ.)
4. Markov AA. *The incidence of urological diseases in the city of Moscow*. Moscow; 2007. (in Russ.)
5. Markov AA, Halyastov IN. Morbidity of malignant neoplasms in men in the city of Moscow. *Vestnik Vserossijskogo obshhestva specialistov po mediko-social'noj jekspertize, reabilitacii i reabilitacionnoj industrii*. 2008;31-33. (in Russ.)
6. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent prostate needle biopsy tissue with cancer is more predictive of biochemical failure or adverse pathology after radical prostatectomy than prostate specific antigen or Gleason score. *J Urol*. 2002;167(2):516-520.
7. Wong MC, Goggins WB, Wang HH, Fung FD, Leung C, Wong SY, et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. *European urology*. 2016;70(5):862-874. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.043
8. Panova TV. The experience of developed European countries in the use of forms and modelsof PPP in health care. *Voprosy ekonomiki i prava*. 2015;(89):99-102. (in Russ.)
9. Savankova NE. Implementation of public-private partnership projects: foreign experience and Russian practice. *Voprosy ekonomiki I prava*. 2008;45(8):419-422. (in Russ.)
10. Gevorkyan AR. Evaluation of satisfaction with medical care of patients in outpatient clinics (according to sociological survey). *Problemy standartizacii v zdravoohranenii*. 2017;3-4:26-33. (in Russ.)

### Information about the author

**Ashot R. Gevorkyan**, PhD, Head of the urology department, City Polyclinic No. 195, Moscow, Russia. E-mail: Ashot\_Gevorkyan@mail.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616.951.6: 614.4:(470.61)

DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-93-98

## Результаты комплексной оценки территории Ростовской области по сибирской язве по степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности

Ф.В. Логвин<sup>1</sup>, Т.А. Кондратенко<sup>1</sup>, С.Ю. Водяницкая<sup>2</sup>, А.А. Рыжова<sup>2</sup>, А.С. Водопьянов<sup>2</sup>,  
В.Г. Жилин<sup>3</sup>, Н.Г. Тютюнькова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>2</sup>Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

<sup>3</sup>Ростовская областная станция по борьбе с болезнями животных с противоэпизоотическим  
отрядом, Ростов-на-Дону, Россия

**Цель:** определение степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности территории Ростовской области по сибирской язве для совершенствования эпидемиологического надзора за этой инфекцией с использованием ГИС-технологий. **Материалы и методы:** в работе использованы данные о заболеваемости сибирской язвой (СЯЗ) людей и животных, о наличии сибирезвенных захоронений животных; применены методы ретроспективного эпидемиологического анализа, формальной логики, статистический метод и метод компьютерного моделирования. **Результаты:** комплексная оценка риска позволила определить степень эпизоотолого-эпидемиологической опасности по сибирской язве для каждого района Ростовской области и выявить районы повышенного риска. **Выводы:** Проведенное районирование территории Ростовской области по сибирской язве будет способствовать совершенствованию эпидемиологического надзора за этой инфекцией.

**Ключевые слова:** сибирская язва, сибирезвенные захоронения, эпизоотолого-эпидемиологическая опасность.

**Для цитирования:** Логвин Ф.В., Кондратенко Т.А., Водяницкая С.Ю., Рыжова А.А., Водопьянов А.С., Жилин В.Г., Тютюнькова Н.Г. Результаты комплексной оценки территории Ростовской области по сибирской язве по степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности. Медицинский вестник Юга России. 2017;8(4):93-98. DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-93-98

**Контактное лицо:** Логвин Федор Васильевич, epidemiolog.rostgmu@mail.ru.

## Complex assessment results of the Rostov region territories on anthrax epizootic and epidemiological danger degree

F.V. Logvin<sup>1</sup>, T.A. Kondratenko<sup>1</sup>, S.Yu. Vodyanitskaya<sup>2</sup>, A.A. Ryzhova<sup>2</sup>,  
A.S. Vodopyanov<sup>2</sup>, V.G. Zhilin<sup>3</sup>, N.G. Tyutyunkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia

<sup>3</sup>Rostov Regional Station for Combating Animal Diseases with an antiepzootic detachment,  
Rostov-on-Don, Russia

**Purpose:** the determination of risk areas in the Rostov region of anthrax for improving epidemiological surveillance of this infection with the use of GIS-technologies. **Materials and methods:** data on the incidence of anthrax in people and animals, the anthrax burials sites of animals in the Rostov region were used; epidemiological and statistical methods and the method of computer simulation in this article were used. **Results:** a complex risk assessment allowed determining the anthrax epizootic and epidemiological danger degree for each district of the Rostov region and identifying areas of increased risk. **Conclusions:** conducted zoning of the territory of the Rostov region for anthrax will help improve the epidemiological surveillance of this infection.

**Keywords:** anthrax, anthrax burial sites of animals, epizootic and epidemiological risks.

**For citation:** Logvin F.V., Kondratenko T.A., Vodyanitskaya S.Yu., Ryzhova A.A., Vodopyanov A.S., Zhilin V.G., Tyutyunkova N.G. Complex assessment results of the Rostov region territories on anthrax epizootic and epidemiological danger degree. Medical Herald of the South of Russia. 2017;8(4):93-98. (In Russ.) DOI 10.21886/2219-8075-2017-8-4-93-98.

**Corresponding author:** Logvin V. Fedor, epidemiolog.rostgmu@mail.ru.

## Введение

В Российской Федерации практически каждый пятый населенный пункт имеет территориальную связь со стационарно неблагополучными по сибирской язве пунктами (СНП), на территории которых имеются захоронения трупов животных, павших от сибирской язвы [1].

Сибирезвенные захоронения (СЯЗ) — места захоронения трупов сельскохозяйственных животных, павших от сибирской язвы или забитых с целью предупреждения ее распространения, на территории которых действуют факторы, определяющие их эпизоотолого-эпидемиологическую опасность [2].

В соответствии с СП 3.1.7.2629-10, «Профилактика сибирской язвы» СЯЗ относятся к почвенным очагам вместе со скотомогильниками, биотермическими ямами и другими местами захоронения трупов животных, павших от сибирской язвы.

Эпизоотолого-эпидемиологические наблюдения свидетельствуют о том, что разные сибирезвенные захоронения, отличаясь по своим характеристикам, представляют различную степень опасности, и, следовательно, требуют реализации дифференцированных подходов, направленных на ее снижение.

На возможность сохранения возбудителя сибирской язвы в почве влияют природно-климатические факторы, такие как особенности гидрогеологии, ландшафтно-географические зоны, характер почв и т.д. [3,4]. Не менее значимыми являются иные факторы риска, прежде всего социального характера. С учетом происходящих процессов, связанных с интенсификацией хозяйственной деятельности, в т.ч. строительством, освоением новых земель и введением в оборот старых, «заброшенных» территорий, развитием сельского хозяйства и животноводства, определение степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности СЯЗ представляется весьма актуальным. Оценка опасности данных территорий, в т.ч. с применением новых компьютерных технологий [5] требуется для принятия решений по объему профилактических и противоэпидемических мероприятий и в условиях ликвидации последствий различного рода чрезвычайных ситуаций природного характера (паводки, наводнения и т.д.).

## Материалы и методы

Материалами для работы служили данные специалистов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» о заболеваемости сибирской язвой людей за 1990-2016 гг., данные Управления ветеринарии Ростовской области о заболеваемости животных, а также о наличии СЯЗ и других почвенных очагов. Анализ природно-климатических условий Ростовской области и

антропогенной нагрузки территории проводили, работая с материалами сайта Донского экологического центра (<http://www.ektor.ru>).

В работе применены методы ретроспективного эпидемиологического анализа, формальной логики, статистический метод и метод компьютерного моделирования.

## Результаты

С целью оценки степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности СЯЗ в Ростовской области были изучены природные и социальные факторы. Природные факторы в местах расположения СЯЗ оценивались по характеру ландшафта, гидрологическим, гидрогеологическим и почвенным условиям. Для оценки социальных факторов информация собиралась по трем параметрам (соответствие СЯЗ требованиям действующих нормативных документов, использование их в хозяйственной деятельности и наличие балансодержателя).

Оценка опасности СЯЗ проводилась количественно. Для этого каждому изучаемому показателю присваивались соответствующие баллы опасности от 1 до 10.

Первым этапом оценки опасности СЯЗ явилась оценка ситуации по сибирской язве на территории Ростовской области за 1990-2016 гг. За территориальную единицу был принят административный район. В табл. 1 приведена бальная оценка заболеваемости людей.

Вторым этапом явилась бальная оценка заболеваемости сельскохозяйственных животных в указанный период по районам Ростовской области — от 0 до 10 баллов (табл. 1).

Далее, пользуясь Реестром СЯЗ, представленным специалистами Управления ветеринарии Ростовской области и разработанной ГИС «Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов в Ростовской области» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2017620346, РФ; 2017) проведена количественная оценка с использованием следующих показателей:

- количества СЯЗ в административном районе;
- соответствия/несоответствия санитарно-ветеринарным требованиям (при несоответствии — 10 баллов);
- использования СЯЗ в хозяйственных целях («нет» — 0 баллов, «да» — 10 баллов);
- расположения в низине с высоким стоянием грунтовых вод — 10 баллов;
- близости к поверхностным водоемам — 10 баллов (10 — расстояние в километрах);
- расстояния до случая регистрации заболевания сибирской язвой, количество баллов — 10 баллов (10 — расстояние в километрах).

Сибирезвенные захоронения в Ростовской области представлены на рис. 1, стационарно неблагополучные по сибирской язве пункты — на рис. 2.

**Критерии оценки ситуации по сибирской язве на территориях, прилегающих к сибиреязвенным захоронениям**  
*Criteria for the assessment of a situation on anthrax in the areas near anthrax burial sites of animals*

Вариант оценки <i>Assessment option</i>	Оцениваемые показатели <i>Index</i>	Результаты оценки в баллах <i>Results of the assessment in points</i>
Благополучная <i>The safe</i>	Отсутствие случаев сибирской язвы у людей и животных <i>The lack of cases of anthrax in humans and animals</i>	0
Неустойчивая <i>The unstable</i>	Отсутствие случаев сибирской язвы у людей и наличие заболеваемости животных <i>The lack of cases of anthrax in humans and the presence of disease in animals</i>	1 - 3
Неблагополучная <i>The unfavorable</i>	Наличие случаев сибирской язвы у людей и животных <i>The presence of cases of anthrax in humans and animals</i>	4-10
Чрезвычайная <i>The emergency</i>	Наличие множества эпизоотий, а также крупных эпизоотий, приводящих к групповой заболеваемости населения и появлению новых СНП <i>The presence of multiple and major anthrax epizootics, resulting in group morbidity in humans and emergence of new stationary unfavorable points</i>	≥10

**Рисунок 1. Сибиреязвенные захоронения в Ростовской области***Figure 1. The anthrax burial sites of animals in the Rostov region***Рисунок 2. Стационарно неблагоприятные по сибирской язве пункты. Ростовская область, 1882-2016 гг.***Figure 2. The anthrax stationary unfavorable points in the Rostov region, 1882-2016*

Необходимо отметить, что зоны с высокой плотностью СЯЗ (рис. 1) и СНП (рис. 2) на территории Ростовской области не совпадают. Распределение СЯЗ связано с хозяйственной деятельностью человека. Проанализировав сельскохозяйственную и антропогенную нагрузки, можно сделать вывод, что скудность СЯЗ на востоке области связана с экономическим профилем этой зоны (основная специализация восточных районов области — развитое животноводство, в основном, овцеводство). Отсутствие заболеваний людей и животных на территориях с высокой плотностью СЯЗ явилось результатом небольшой антропогенной нагрузки этих территорий из-за низкой плотности проживающего в этой зоне населения

и наименьшей в области интенсивностью сельхозпроизводства, а также проведением профилактических санитарно-ветеринарных мероприятий.

При анализе расположения СЯЗ в Ростовской области установлено, что на территории области зарегистрировано 241 сибиреязвенное захоронение, из которых имеют балансодержателя 81 (33,6 %). Вместе с тем, 162 захоронения (67,2 %) не соответствуют ветеринарно-санитарным требованиям, предъявляемым к содержанию сибиреязвенных захоронений. В настоящее время из числящихся на учете СЯЗ, представляющих наибольшую эпизоотологическую опасность, насчитывается 84 (34,8 %).

Анализ природных факторов показал, что большинство СЯЗ расположены на территориях полусухих, засушливых и очень засушливых агроклиматических зон, характер распределения СЯЗ не зависит от природных ландшафтов. Они распределены в степном, сухостепном и полупустынным типам ландшафтов, включая интразональные. Основная доля захоронений приходится на юго-восточную часть области, где преобладают каштановые почвы в комплексе с солонцами, которые достигают в этой зоне 50%; почвы этого типа характеризуются бедным содержанием гумуса (2%) и средней мощностью гумусового слоя 18-20 см, рН=7,8. Малое содержание гумуса, высокий рН не способствует сохранению сибирезванного микроба.

Далее для комплексной количественной оценки рисков мы использовали принцип оценки по суммарному показателю, который рассчитывался, исходя из критериев опасности. Ранжирование районов Ростовской области по степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности позволило выделить четыре степени - от низкой до очень высокой (табл. 2, рис. 3).

Таблица/ Table 2.

**Степени эпизоотолого-эпидемиологической опасности территории по сибирской язве**  
*The degree of anthrax danger*

Степень опасности <i>Degree of danger</i>	Баллы опасности <i>Points of danger</i>
Очень высокая <i>Very high</i>	301-400 баллов <i>301-400 points</i>
Высокая <i>High</i>	201-300 баллов <i>201-300 points</i>
Повышенная <i>Increased</i>	101-200 баллов <i>101-200 points</i>
Низкая <i>Low</i>	1-100 баллов <i>1-100 points</i>

В группу с очень высокой степенью опасности вошли три района, в группу с высокой степенью опасности — 7 районов, с повышенной степенью опасности — 10 районов, с низкой степенью опасности — 20. В трех районах области (Кагальницкий, Каменский, Мартыновский) заболеваемость людей и сельскохозяйственных животных в 1990-2016 гг. не регистрировалась, СЯЗ отсутствуют.

**Обсуждение**

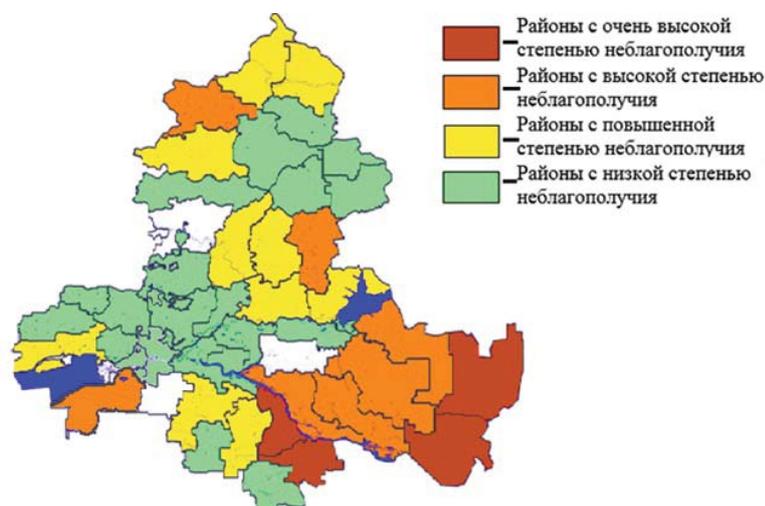
Таким образом, комплексная оценка риска позволила определить степень эпизоотолого-эпидемиологической опасности каждого района области и выявить районы повышенного риска. Установлено, что большая часть районов имела низкую степень опасности (20), повышенную и высокую степени — 17 районов, очень высокую — три района. Отсутствие заболеваний людей на территориях с высокой плотностью СЯЗ (территории высокого и очень высокого риска) может быть связано с низкой плотностью населения, снижением интенсивности сельхозпроизводства, неблагоприятными природными факторами (полупустынная зона, засушливый климат, солонцеватые почвы) и проводимыми санитарно-ветеринарными мероприятиями.

Благоприятные почвенные, ландшафтные и климатические условия на западе Ростовской области и в поймах крупных рек способствуют высокой плотности населения, высокой антропогенной и сельскохозяйственной нагрузке территорий, орошаемому земледелию, развитому животноводству и, как следствие, сохранению возбудителя сибирской язви. Для этой зоны характерно высокая плотность СНП.

Проведенное районирование территории Ростовской области по сибирской язве будет способствовать совершенствованию эпизоотологического надзора за этой инфекцией.

**Выводы**

1. С целью недопущения осложнения эпизоотолого-эпидемиологической ситуации по сибирской язве прове-



**Рисунок 3. Районирование территории Ростовской области по сибирской язве.**

*Figure 3. Anthrax zoning of the Rostov region territory.*

дена ревизия известных сибирязвенных захоронений с помощью созданной ГИС с учетом объектов, представляющих максимальную опасность.

2. Результаты проведенной оценки эпизоотолого-эпидемиологической опасности территорий, прилегающих к сибирязвенным захоронениям, позволят специалистам Управления Роспотребнадзора в Ростовской области решать вопросы о возможности использования в хозяйственной деятельности территории Ростовской области (прокладка газопроводов, строительство жилых и промышленных объектов и т.д.).

3. Для совершенствования эпидемиологического надзора за сибирской язвой необходимо внедрить разработанную ГИС во все учреждения ветеринарии и Роспотребнадзора в Ростовской области.

*Авторы статьи выражают благодарность разработчикам ГИС «Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов в Ростовской области» (Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2017620346, РФ; 2017) — специалистам ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора (Водопьянову Сергею Олеговичу, Баташеву Виктору Валентиновичу), ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области» (Швагеру Михаилу Михайловичу), ФКУЗ «Северо-Кавказская противочумная станция» Роспотребнадзора (Кирееву Юрию Георгиевичу), ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Айдинову Геннадью Тртадовичу) за возможность использования ее в работе.*

*Исследование не имело спонсорской поддержки.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Маринин Л.И., Дятлов И.А., Шишкова Н.А., Герасимов В.Н.. *Сибирязвенные скотомогильники: проблемы и решения*. - М.: «Династия», 2017.
2. Картава С.А. *Оценка эпизоотолого – эпидемиологической опасности сибирязвенных захоронений на территории Российской Федерации*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2014.
3. Черкасский Б.Л. *Эпидемиология и профилактика сибирской язвы*. - М.: Интерсэн, 2002.
4. Локтионова М.Н. *Закономерности территориального распределения и проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации*: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - М., 2011.
5. Водопьянов А.С., Водяницкая С.Ю., Логвин Ф.В., Баташев В.В., Водопьянов С.О., Олейников И.П., Судьина Л.В. Использование ГИС-технологий на основе пространственного анализа для разработки методики риск-ориентированной оценки потенциальной опасности территорий по сибирской язве в Ростовской области // *Медицинский Вестник Юга России*. - 2016. - №3. - С. 46-50.

## Информация об авторе

**Логвин Федор Васильевич** — старший преподаватель кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-4410-1677. E-mail: epidemiolog.rostgmu@mail.ru,

**Кондратенко Тамара Алексеевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

**Водяницкая Светлана Юрьевна** — к.м.н., заведующая лабораторией санитарной охраны территории, Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-2175-4261. s\_vodyanitskaya@mail.ru

**Рыжова Анна Александровна** — младший научный сотрудник лаборатории санитарной охраны территории, Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-7929-1095.

## REFERENCES

1. Marinin LI, Dyatlov IA, Shishkova NA, Gerasimov VN. *Sibiryazvennyye skotomogil'niki: problemy i resheniya*. M.: «Dinastiya»; 2017.
2. Kartavaia SA. *Ocenka jepizootologo – jepidemiologicheskoy opasnosti sibirjazvennyh zahoronenij na territorii Rossijskoj Federacii*: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2014.
3. Cherkasskii BL. *Jepidemiologija i profilaktika sibirskoj jazvy*. M.: Intersjen; 2002.
4. Loktionova MN. *Zakonomernosti territorial'nogo raspredelenija i projavlenija aktivnosti stacionarno neblagopoluchnyh po sibirskoj jazve punktov Rossijskoj Federacii*: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M; 2011.
5. Vodop'ianov AS, Vodyanitskaya SYu, Logvin FV, Batashev VV, Vodop'ianov SO, Olejnikov IP, Sud'ina LV. Ispol'zovanie GIS-tehnologij na osnove prostranstvennogo analiza dlja razrabotki metodiki risk-orientirovannoj ocenki potencial'noj opasnosti territorij po sibirskoj jazve v Rostovskoj oblasti. *Medicinskij Vestnik Juga Rossii*. 2016;(3):46-50.

## Information about the author

**Fedor V. Logvin** – Senior Lecturer, Epidemiology Department, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-4410-1677. E-mail: epidemiolog.rostgmu@mail.ru

**Tamara A. Kondratenko** – Doctor of Medical Sciences, Prof., Epidemiology Department, Rostov State Medical University, Rostov- on-Don, Russia

**Svetlana Yu. Vodyanitskaya** – PhD, Anti- Plague Institute, Rostov- on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-2175-4261. E-mail: s\_vodyanitskaya@mail.ru

**Anna A. Ryzhova** – Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-7929-1095.

**Alexey S. Vodopyanov** – PhD, Rostov-on-Don Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-9056-3231

**Vladimir G. Zhilin** – Rostov Regional Station for Combating Animal Diseases with an antiepzootic detachment, Rostov-on-Don, Russia.

**Водопьянов Алексей Сергеевич** — к.м.н., старший научный сотрудник группы вирусологии, Ростовский-на-Дону противочумный институт, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-9056-3231.

**Жилин Владимир Георгиевич** — директор Ростовской областной станции по борьбе с болезнями животных с противоэпизоотическим отрядом, Ростов-на-Дону, Россия.

**Тютюнькова Наталья Геннадьевна** — к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия.

**Natalya G. Tyutyunkova** - PhD, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

*Получено / Received: 20.09.2017*

*Принято к печати / Accepted: 02.12.2017*

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Главное военно-медицинское управление МО РФ, Военно-медицинская академия  
имени С.М.Кирова, Научно-практическое общество баротерапевтов  
Санкт-Петербурга и Ленинградской области  
17 – 18 мая 2018 года проводят

*Юбилейную X Всеармейскую научно-практическую конференцию  
«Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых,  
больных и поражённых»*

На конференции предполагается рассмотреть: теоретические и прикладные вопросы лечения раненых, больных и поражённых; проблемы реабилитации человека со сниженной работоспособностью различными видами и методами баротерапии; теоретические и практические положения гипербарической физиологии и водолазной медицины.

Гипербаротерапия: лечебная компрессия, лечебная рекомпрессия при специфических профессиональных заболеваниях водолазов, аэробаротерапия, оксигенотерапия, нормоксическая гипербаротерапия. Гипербарическая оксигенация как средство повышения работоспособности, лечения и реабилитации пациентов с различными заболеваниями;

Нормобарическая баротерапия: оксигенотерапия, карбогенотерапия, оксигенотерапия, интервальная гипоксическая терапия. Использование дыхательных смесей с различным парциальным давлением газов для реабилитации;

1. Гипобаротерапия: общая – непрерывная, периодическая; локальная – периодическая вакуумдекомпрессия, импульсная;
2. Диагностика, лечение и профилактика специфической профессиональной патологии лиц, пребывающих в условиях повышенного давления газовой и водной среды. Определение индивидуальной устойчивости к факторам гипербарии (проверка барофункции ушей и придаточных пазух носа, устойчивость к декомпрессионному газообразованию, токсическому действию высоких парциальных давлений азота и кислорода), устойчивость к гипоксии;
3. Меры безопасности при проведении сеансов баротерапии.
4. Контроль за проектированием и строительством отделений баротерапии.

Конференция состоится в Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова по адресу: 194044, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6. Проезд до станции метро «Площадь Ленина».

### Требования к оформлению тезисов

Тезисы, объемом не более одной машинописной страницы (формат RTF, шрифт 12, Times New Roman, количество знаков в строке не более 70, поля 2,0 см, через 1,5 интервала, с отступом в начале абзаца), принимаются отпечатанные на бумаге (1 экземпляр с подписями авторов), плюс – в электронном виде на USB-флеш-накопителе или компакт-диске и по электронной почте. **Убедительная просьба к авторам, проверять электронные носители на наличие «вирусов».**

Верхняя строка – инициалы и фамилии авторов жирным шрифтом (ФИО докладчика подчеркивается шариковой ручкой в экземпляре, отпечатанном на бумаге); ниже – заглавными буквами – название работы; ниже – учреждение, город; ниже текст.

**К высылаемым тезисам необходимо приложить анкеты участников конференции, в которых приводятся:**

1. Фамилия, имя, отчество (полностью);
2. Ученая степень, ученое звание;
3. Должность и стаж в должности;
4. Адрес и телефон (рабочие и, желательно, домашний);
5. Название доклада и необходимые технические средства его сопровождения.

Необходимость прислать приглашение на конференцию (указать фамилию, имя, отчество руководителя и адрес учреждения, по которому необходимо выслать такое приглашение, а также количество приглашений и фамилию, имя, отчество приглашаемых).

**Иванов И.И.**

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОПТИМАЛЬНАЯ ДОЗА КИСЛОРОДА ПРИ ОДНОМ СЕАНСЕ ГБО  
(ОДНОРАЗОВАЯ ДОЗА)

Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, Санкт-Петербург  
[iv.ivanov50@list.ru](mailto:iv.ivanov50@list.ru)

В исследовании по проблеме оптимальной дозы кислорода при гипербарической оксигенации принимали участие 88 практически здоровых мужчин в возрасте 24–34 лет...

Рассматриваться будут тезисы, отправленные в оргкомитет до **1 марта 2018 года** по адресу: **194044, Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 6, кафедра физиологии подводного плавания** с пометкой: **Конференция-2018** и по электронной почте [an.a.an@mail.ru](mailto:an.a.an@mail.ru), [arseniyshitov@mail.ru](mailto:arseniyshitov@mail.ru)

При **необходимости** в марте-апреле 2018 г. в адрес участников конференции будут направлены **Приглашения**. Для участников конференции 18 мая планируется культурная программа.

**Контакты:**

**Андрусенко Андрей Николаевич**

+79818600591; +79046364436

E-mail: [an.a.an@mail.ru](mailto:an.a.an@mail.ru)

**Шитов Арсений Юрьевич**

+79117078780

E-mail: [arseniyshitov@mail.ru](mailto:arseniyshitov@mail.ru)