

ISSN 1608-6228 (Print)
ISSN 2541-9544 (Online)

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
27
Vol.

№ 2, 2020



KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Министерство здравоохранения Краснодарского края
Министерство здравоохранения Республики Адыгея

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Журнал издается с 1920 г.
Воссоздан в 1993 г.
Периодичность: 6 выпусков в год
Том 27, № 2, 2020

Kuban State Medical University
of the Ministry of Health of the Russian Federation
Ministry of Health of the Krasnodar Krai
Ministry of Health of the Republic of Adygea

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

The journal has been published since 1920.
Reopened in 1993.
Frequency: Bi-monthly
Vol. 27, # 2, 2020

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Миссия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» — содействие развитию теоретических и практических исследований ученых Юга России, Российской Федерации и других стран, консолидации научной общности и объединению современных инновационных разработок, а также распространению знаний в области перспективных направлений современной медицинской науки. Предназначение журнала включает внесение вклада в развитие региональных медицинских изданий в российское и международное научно-информационное пространство с формированием научных коммуникаций, созданием широкого авторского актива и массовой читательской аудитории.

Публикационная политика журнала направлена на широкий круг проблем медицины с акцентированием внимания на регио-

нальных особенностях этиологии, течения, диагностики и лечения заболеваний, а также специфике организации здравоохранения на территории Юга России.

Журнал ориентирован на предоставление научно-практической, информационно-аналитической и методической помощи в профессиональной деятельности специалистов, нацеленных на разработку передовых медицинских технологий и раскрытие новейших достижений науки.

Журнал публикует оригинальные научные статьи, представляющие результаты экспериментальных и клинических исследований, научные обзоры, отражающие результаты исследований в различных областях медицины, материалы с описанием клинических случаев, сведения биографического и историко-медицинского характера.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Почешхова Эльвира Аслановна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологии с курсом медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Заведующий редакцией

Ковалева Лидя Константиновна — кандидат биологических наук, ассистент кафедры гистологии с эмбриологией федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия)

Члены редакционной коллегии

Аникин Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом разработки и внедрения высокотехнологичных методов лечения федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Ашрафян Левон Андреевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Бакулев Андрей Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Саратов, Россия);

Быков Илья Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Галенко-Ярошевский Павел Александрович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Ди Ренцо Жан Карло — профессор, заведующий Центром перинатологии и репродуктивной медицины, Университет Перуджи, Италия;

Дурлештер Владимир Моисеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Заболотских Игорь Борисович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Зефилов Андрей Львович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Казань, Республика Татарстан);

Канорский Сергей Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Киров Михаил Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Архангельск, Россия);

Коган Михаил Иосифович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ростов-на-Дону, Россия);

Концевая Анна Васильевна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Кулаков Анатолий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской

академии наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Лобзин Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии им. академика С. Н. Давиденкова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург, Россия);

Лопатин Юрий Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ФУВ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Мартов Алексей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии института последипломного профессионального образования государственного научного центра Российской Федерации федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна» ФМБА России (Москва, Россия);

Монни Джованни — профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, пренатальной и преимплантационной генетической диагностики, Детская больница «А. Сао», Кальяри, Сардиния, Италия;

Ноздрачев Александр Данилович — доктор биологических наук, профессор, академик Российской академии наук, профессор кафедры общей физиологии федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «СанктПетербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия);

Ноймайер Кристоф — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургии, отделение сосудистой хирургии, Венский медицинский университет (Вена, Австрия);

Олисова Ольга Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных болезней лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Осадчий Олег Евгеньевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры здравоохранения и технологии здоровья лечебного факультета, Университет Ольборг, Дания;

Пиголкин Юрий Иванович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент

Российской академии наук, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Покровский Владимир Михайлович (почетный редактор) — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии «Кубанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Поморцев Алексей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Порханов Владимир Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой онкологии с курсом торакальной хирургии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Радзинский Виктор Евсеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Редько Андрей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сепиашвили Реваз Исмаилович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, академик Академии наук Грузии, заведующий кафедрой аллергологии и иммунологии федерального автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия);

Сирав Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Скибицкий Виталий Викентьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Скоромец Александр Анисимович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Славинский Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Червенак Франк — профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии в колледже Уэилл Медикал Корнелльского университета, Нью-Йорк, США;

Шашель Виктория Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии № 1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Щеттле Филипп Бастиан — профессор, заведующий отделением ортопедии и травматологической хирургии, ИЗАР Клиника, Мюнхен, Германия.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель

Алексеевко Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии (Краснодар, Россия)

Члены редакционного совета

Абдулкеримов Хийир Тагирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Екатеринбург, Россия);

Барбухатти Кирилл Олегович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой кардиохирургии и кардиологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Быков Анатолий Тимофеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, ЛФК и спортивной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сочи, Россия);

Гайворонская Татьяна Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии челюстно-лицевой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Гордеев Михаил Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой хирургических болезней федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Зайратьянц Олег Вадимович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой

патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Иванова Наталья Евгеньевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая научным отделом федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Калмыкова Ангелина Станиславовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Ставрополь, Россия);

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Мазурок Вадим Альбертович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Медведев Владимир Леонидович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Пенжоян Григорий Артемович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Сенча Александр Николаевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом визуальной диагностики федерального государственного

бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В. И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Смирнов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Волгоград, Россия);

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия), ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А. В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Тлиш Марина Моссовна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Толмачев Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия

им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия);

Харитоновна Любовь Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного постдипломного образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия);

Чарчян Эдуард Рафаэлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий отделением хирургии аорты и ее ветвей федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии им. академика Б. В. Петровского» (Москва, Россия);

Чередник Ирина Леонидовна (ответственный секретарь) — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Краснодар, Россия);

Черноусов Александр Федорович — доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1 лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва, Россия).

История издания журнала:	Журнал издается с 1920 г. Воссоздан в 1993 г.
Периодичность:	6 выпусков в год
Префикс DOI:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Свидетельство о регистрации СМИ:	Свидетельство о регистрации средства массовой информации № P0382 от 18.01.1993 выдано региональной инспекцией (г. Ростов-на-Дону) Государственной инспекции по защите свободы печати и массовой информации при Мининформпечати Российской Федерации.
Стоимость одного выпуска:	Свободная цена.
Условия распространения материалов:	Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.
Учредители:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 Министерство здравоохранения Краснодарского края ул. Коммунаров, д. 276, г. Краснодар, Краснодарский край, 350020 Министерство здравоохранения Республики Адыгея ул. Советская, д. 176, г. Майкоп, Республика Адыгея, 385000
Издатель:	ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063
Редакция:	ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Краснодарский край, 350063 E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Тираж:	500 экземпляров.
Типография:	Отпечатано в ООО «БЕАН» ул. Баррикад, д. 1, корп. 5, Нижний Новгород, 603003
Подписано в печать:	08.04.2020

The mission of the journal "Kuban Scientific Medical Bulletin" is to promote the development of theoretical and practical research conducted by scientists from the South of Russia, the Russian Federation and other countries, consolidate the scientific community and unite modern innovative developments, and spread knowledge in the field of promising areas of modern medical science. The purpose of the journal includes the contribution of regional medical publications to the Russian and international scientific and information space with the creation of scientific communications and broad authorial asset and a mass readership.

Publication policy of the journal is aimed at a wide range of problems of medicine and pharmacy focusing on regional features of the etiology, state, diagnosis and treatment of diseases,

development of medicines, and the specifics of healthcare in the South of Russia.

The journal is focused on providing scientific and practical, information-analytical and methodological assistance in professional work of specialists aimed at developing advanced medical technologies and discovering the latest achievements of science.

The journal publishes original scientific articles presenting the results of experimental and clinical research, scientific reviews demonstrating results of research in various fields of medicine and pharmacy, materials describing clinical cases, biographical information and data related to the history of medicine. Discussion and brief messages platform is also provided. Special issues of the journal are regularly published.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Elvira A. Pocheshkhova — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Professor at the Department of Biology with Medical Genetics Course at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Managing editor

Lida K. Kovaleva — Candidate of Biological Sciences, Assistant at the Department of Histology with Embryology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial board

Igor A. Anikin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Development and Implementation of High-Tech Methods of Treatment at the Federal State Budgetary Institution "The Saint Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Levon A. Ashrafyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Federal State Budgetary Institution "V.I. Kulakov National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Andrey L. Bakulev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education "The Saratov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saratov, Russia);

Ilya M. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Basic and Clinical Biochemistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Frank A. Chervenak — MD, Professor, Chairman of Obstetrics and Gynecology at Weill Medical College of Cornell University, New York, United States;

Gian C. Di Renzo — MD, PhD, Professor, Chairman of Centre for Perinatal and Reproductive Medicine University of Perugia, Italy;

Vladimir M. Durlshter — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgery № 3 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Pavel A. Galenko-Yaroshevsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pharmacology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey G. Kanorskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary

Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey D. Kaprin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Urology and Surgical Nephrology with the Course of Oncourology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Mikhail Yu. Kirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The North State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia);

Mikhail I. Kogan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Reproductive Human Health with the Course of Children Urology-Andrology FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Rostov State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Rostov-on-Don, Russia);

Anna V. Koncevaya — Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of Scientific and Analytical Work at the Federal State Budgetary Institution "The National Medical Research Centre of Preventive Medicine" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Anatoliy A. Kulakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Federal State Budgetary Institution "The Central Scientific Institution of Dentistry and Maxillofacial Surgery" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Sergey V. Lobzin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the S.N. Davidenkov Department of Neurology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.I. Mechnikov North-Western State Medical University" (Saint Petersburg, Russia);

Yuriy M. Lopatin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Cardiology and Functional Diagnostics of FMR of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Volgograd State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Aleksey G. Martov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology and Andrology at the Institute of Postgraduate Education of the State Scientific Centre of the Federal State Budgetary Institution "A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Centre" of the FMBA of Russia (Moscow, Russia);

Giovanni Monni — Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Prenatal and Preimplan-

tation Genetic Diagnosis at Microcitemico Pediatric Hospital, "A. Cao", Cagliari, Sardinia, Italy;

Aleksandr D. Nozdrachev — Doctor of Biological Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of General Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Saint Petersburg State University" (Saint Petersburg, Russia);

Christoph Neumayer — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Surgery, Division of Vascular Surgery, Vienna Medical University (Vienna, Austria);

Olga Yu. Olisova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Skin Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Oleg E. Osadchii — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Health Science and Technology, The Faculty of Medicine, Aalborg University, Denmark;

Yuriy I. Pigolkin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Vladimir M. Pokrovskii (honorary editor) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Human Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Alexey V. Pomortsev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Ray Diagnostics of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vladimir A. Porhanov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology with Thoracic Surgery Course of FAT and PRS at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Valeriy A. Porodenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Viktor E. Radzinskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department

of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Andrey N. Redko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health, Healthcare and History of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Philip B. Schoettle — MD, PhD, Professor, Chairman of Orthopedics and Trauma Surgery at Isarklinikum, Munich, Germany;

Fedor V. Semenov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of ENT diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Revaz I. Sepiashvili — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Member of the Georgian Academy of Sciences, Head of the Department of Allergology and Immunology at the Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education "The Russian University of Peoples' Friendship" (Moscow, Russia);

Viktoriya A. Shashel — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics N 1 at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Sergey V. Sirak — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Dentistry at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Stavropol State Medical University" of

the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Vitaliy V. Skibitskiy — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr A. Skoromets — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Aleksandr A. Slavinskiy — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor' B. Zabolotskikh — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Transfusiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Andrey L. Zefirov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Normal Physiology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kazan State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Kazan, Republic of Tatarstan).

EDITORIAL COUNCIL

Chairman

Sergey N. Alekseenko — Doctor of Medical Sciences, Associate professor, Head of the Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia)

Editorial council

Khiyir T. Abdulkherimov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Yekaterinburg, Russia);

Kirill O. Barbukhatty — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Anatolii T. Bykov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Restorative Medicine, Physio- and Manual Therapy, Therapeutic Exercise and Sports Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sochi, Russia);

Eduard R. Charchyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Surgery of Aorta and Aortic Branches at the Federal State Budgetary Scientific Institution "B.V. Petrovskiy Russian Scientific Centre of Surgery" (Moscow, Russia);

Irina L. Cherednik (executive secretary) — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor at the Department of Human Physiology Department at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr F. Chernousov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Surgery № 1 Department of the Faculty of Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I. M. Sechenov First Moscow State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Tatyana V. Gayvoronskaya — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Mikhail L. Gordeev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Surgical Diseases at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Natalya E. Ivanova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Scientific Department at the Federal State Budgetary Institution "A. L. Polenov Russian Scientific Research Neurosurgical Institute" (subsidiary of the FSBI "V. A. Almazov National Medical Research Centre") of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Angelina S. Kalmykova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Stavropol State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Stavropol, Russia);

Lubov A. Kharitonova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pediatrics with the Course of Children Infectious Diseases of the Faculty of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Irina I. Kutsenko — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Vadim A. Mazurok — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Vladimir L. Medvedev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Urology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Grigoriy A. Penzhoyan — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of FAT and PRS of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "The Kuban State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Aleksandr N. Sencha — Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Visual Diagnostics of the Federal State Budgetary Institution "V. I. Kulakov

National Medical Research Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatology” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Aleksey V. Smirnov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Volgograd State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Volgograd, Russia);

Stepanova Yuliya Aleksandrovna — Doctor of Medicine, Professor of Department of Radiation Diagnostics of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “I. M. Sechenov First Moscow State Medical University”, of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia), Academic Secretary of the Federal State Budgetary Institution “Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery”, of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia);

Marina M. Tlish — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Krasnodar, Russia);

Igor A. Tolmachev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Forensic Medicine at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “S.M. Kirov Military Medical Academy” of the Ministry of Defense of the Russian Federation (Saint Petersburg, Russia);

Oleg V. Zayratyants — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia).

KUBAN SCIENTIFIC MEDICAL BULLETIN

Journal publishing history:	The journal has been published since 1920. Reopened in 1993.
Frequency:	Bi-monthly
DOI Prefix:	10.25207
ISSN	1608-6228 (Print) 2541-9544 (Online)
Mass media registration certificate:	Registered at the Ministry of Press and Information of the Russian Federation under the number № P0382, 18.01.1993.
The cost of one issue:	Free price.
Content distribution terms:	Content is distributed under Creative Commons Attribution 4.0 License.
Founders:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation Ministry of Health of the Krasnodar Krai Kommunarov str., 276, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350020, Russian Federation Ministry of Health of the Republic of Adygea Sovetskaya str., 176, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation
Publisher:	Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation
Editorial office:	Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, Krasnodar Krai, 350063, Russian Federation E-mail: kubmedvestnik@ksma.ru
Circulation:	500 copies.
Printing house:	Printed at BEAN, LCC Barrikad str., 1, building 5, Nizhny Novgorod, 603003
Signed for printing:	8 April 2020

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Алексеев С.Н., Редько А.Н., Хан В.Р., Лебедева И.С.
Современные тенденции кадрового обеспечения врачами общей практики
в Краснодарском крае 18

- Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Мамян Э.В.
Структура и организация паллиативной медицинской помощи детям
в Краснодарском крае 29

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Папиташи В.Г., Цурцумия Ш.Ш.
Результаты изолированной профундопластики в сравнении с дистальным
шунтированием у больных с сахарным диабетом и трофическими язвами 38

- Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О.
Особенности абдоминального родоразрешения в родовспомогательных
учреждениях III уровня 49

- Гурмиков Б.Н., Калинин Д.В., Никитин И.Г., Жинжило Т.А., Шипилова А.Н., Чжао А.В.
Частота и влияние мутации гена KRAS на выживаемость больных после хирургического
лечения внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака 59

- Клещенко Е.И., Яковенко М.П., Каюмова Д.А., Кулагина М.Г.,
Боровикова Е.В., Апалькова Е.П., Комаров А.Ф.
Характеристика поражения нервной системы у детей, рожденных с очень низкой
и экстремально низкой массой тела, с перинатальным гипоксическим поражением
нервной системы 70

- Кравцова Е.И., Куценко И.И., Колесникова Н.В., Томина О.В., Зубко Е.А.
Клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь у пациенток
с аденомиозом 81

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

- Славинский А.А., Вережкин А.А., Сотниченко А.С., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В.
Иммуногистохимический профиль мононуклеарного инфильтрата в миокарде
пересаженного сердца. Компьютерная морфометрия 92

- Травенко Е.Н., Породенко В.А., Носкова У.А., Еремян А.Р., Степанова Н.О.
Патология печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного
тракта в Краснодарском крае в 2014–2018 годах 102

ОБЗОР

Благинина Т.Ф., Болотнова Т.В.

Нейросенсорная тугоухость — предиктор эндотелиальной дисфункции при некоторых неинфекционных заболеваниях у работающих (обзор междисциплинарных исследований) 113

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Банашек-Мещерякова Т.В., Семенов Ф.В., Коломийцев В.Г., Агаркова А.Ю.

Жировая облитерация лобной пазухи при рецидивирующем фронтите. Клинический случай 127

Вачев А.Н., Дмитриев О.В., Зелёва О.В., Зельтер П.М.

Каротидная хеMODEKТОМА в практике оториноларинголога: клиническое наблюдение 135

Янчевская Е.Ю., Дуйко В.В., Меснянкина О.А., Левичева Ю.Ю.

Случай лепроматозной лепры 144

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

PREVENTIVE MEDICINE

- Sergey N. Alekseenko, Andrey N. Redko, Vladimir R. Khan, Inna S. Lebedeva
Contemporary Trends in the Level of Staffing by General Practitioners in Krasnodar Krai ····· 18

- Alla V. Burlutskaya, Anastasiya V. Statova, Emma V. Mamyran
Structure and organisation of palliative care for children in Krasnodar Krai ····· 29

CLINICAL MEDICINE

- Leo A. Bokeria, Valery S. Arakelyan, Vasily G. Papitashvili, Shalva Sh. Tzurtzumia
Comparative results of isolated profundoplasty and distal bypass surgery in patients
with diabetes mellitus and trophic ulcers ····· 38

- Marina V. Galustyan, Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov
Features of abdominal delivery in obstetric institutions of level III ····· 49

- Beslan N. Gurmikov, Dmitry V. Kalinin, Igor G. Nikitin, Tatyana A. Zhinzhiro,
Anna N. Shipilova, Alexey V. Chzhao
Frequency and effects of mutations in the KRAS gene on the survival of patients
after surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma ····· 59

- Elena I. Kleshchenko, Margarita P. Yakovenko, Dilbar A. Kayumova,
Mariya G. Kulagina, Elena V. Borovikova, Elena P. Apalkova, Aleksandr F. Komarov
Characteristics of nervous system damage in children born with a very low
and extremely low birthweight and perinatal hypoxic brain injury ····· 70

- Elena I. Kravtsova, Irina I. Kutsenko, Natal'ya V. Kolesnikova, Oksana V. Tomina,
Ekaterina A. Zubko
Clinical and immunological aspects of early reproductive losses in patients
with adenomyosis ····· 81

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

- Aleksandr A. Slavinsky, Aleksandr A. Verevkin, Aleksandr S. Sotnichenko,
Elena D. Kosmacheva, Tat'yana V. Stavenchuk
Immunohistochemical profile of mononuclear infiltrate in the myocardium
of transplanted heart. Computer morphometry data ····· 92

- Elena N. Travenko, Valeriy A. Porodenko, Ul'yana A. Noskova,
Andronik R. Yermeyan, Natal'ya O. Stepanova
Liver pathologies in the structure of deaths from gastrointestinal diseases
in Krasnodar Krai in 2014–2018 ····· 102

REVIEW

Tatyana F. Blaginina, Tatyana V. Bolotnova

Sensorineural hearing loss as a predictor of endothelial dysfunction in some non-communicable diseases in the working population (a review of interdisciplinary studies) ····· 113

CLINICAL CASE

**Tat'yana V. Banashek-Meshcheriakova, Fedor V. Semenov, Viktor G. Kolomiytsev,
Alena Yu. Agarkova**

Fat obliteration of the front sinus in recurrent frontal sinusitis: a clinical case ····· 127

Aleksei N. Vachev, Oleg V. Dmitriev, Olesya V. Zeleva, Pavel M. Zelter

Carotid chemodectoma in the otorhinolaryngological practice: a clinical case ····· 135

Elena Yu. Yanchevskaya, Victor V. Duiko, Olga A. Mesnyankina, Yuliya Yu. Levicheva

A case of lepromatous leprosy ····· 144

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ВРАЧАМИ ОБЩЕЙ ПРАКТИКИ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

С. Н. Алексеенко, А. Н. Редько*, В. Р. Хан, И. С. Лебедева

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

Аннотация

Цель. Оценить кадровое обеспечение врачами общей практики медицинских организаций Краснодарского края.

Материалы и методы. По материалам формы № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2009–2019 гг. были проанализированы показатели, характеризующие кадровое обеспечение врачами общей практики (ВОП) по Краснодарскому краю. По данным регистра приписного населения на 01.01.2020 г., все ВОП распределены на группы по соотношению численности прикрепленного населения к рекомендованным значениям. Используя данные Регионального регистра медицинских работников на 01.01.2020 г., был проанализирован возрастной состав ВОП.

Результаты. На 01.01.2020 г. в регионе действуют 228 медицинских организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Краснодарского края, из которых в 58 (25,4%) имеются должности ВОП. Общая штатная численность ВОП составляет 294 должности, на которых работает 198 специалистов (1,1% от общего количества врачей и 1,9% от врачей, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях). За 2009–2019 гг. выявлены стабильные показатели обеспеченности населения ВОП физическими лицами и одновременное снижение показателя укомплектованности должностей ВОП физическими лицами. Это указывает на нехватку ВОП, которая в динамике только усугубляется. Анализ фактически сложившейся нагрузки по величине прикрепленного населения к 198 ВОП показал, что в среднем на одного ВОП в Краснодарском крае приходится 1219 человек. В то же время у 26,8% ВОП величина прикрепленного населения на участках оказалась выше рекомендованных значений в 1,5 раза и более. Свыше 100 000 взрослого населения края обслуживаются в условиях чрезмерной нагрузки на ВОП. Средний возраст ВОП составил $50,1 \pm 0,9$ года. В настоящее время более 25% ВОП — работающие пенсионеры по возрасту. В среднесрочной перспективе эта величина может превысить 50%. С учетом врачей, которые уже сегодня могут уйти на пенсию, расчетная потребность в ВОП — 146 врачей.

Заключение. В Краснодарском крае для обеспечения доступной и качественной первичной медико-санитарной помощи взрослому населению необходимо увеличить число ВОП, а также повысить эффективность мероприятий по созданию условий для закрепления этих специалистов на территории края.

Ключевые слова: врач общей практики, обеспеченность врачами, укомплектованность физическими лицами, прикрепленное население

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеенко С.Н., Редько А.Н., Хан В.Р., Лебедева И.С. Современные тенденции кадрового обеспечения врачами общей практики в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 18–28. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-18-28>

Поступила 15.01.2020

Принята после доработки 10.03.2020

Опубликована 28.04.2020

CONTEMPORARY TRENDS IN THE LEVEL OF STAFFING BY GENERAL PRACTITIONERS IN KRASNODAR KRAI

Sergey N. Alekseenko, Andrey N. Redko*, Vladimir R. Khan, Inna S. Lebedeva

Kuban State Medical University,

Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the level of staffing by general practitioners (GP) in medical organizations in Krasnodar Krai.

Materials and methods. Indicators characterizing the level of staffing by GPs in Krasnodar Krai hospitals were analysed using data from the state statistical observation form No. 30 "Information about a medical organization" for the 2009–2019 period. According to the data derived from the Krasnodar Krai Patient Register as of 01.01.2020, all GPs were divided into groups in terms of the ratio of the number of served population and the recommended values. Using the data of the Regional Register of Medical Workers as of 01.01.2020, the age composition of GPs was analysed.

Results. As of 01.01.2020, Krasnodar Krai featured 228 medical organizations subordinate to the Krasnodar Krai Ministry of Healthcare. Of these, 58 have full-time GP positions. The overall number of GP positions comprises 294, which are currently taken by 198 specialists (1.1% of the total number of doctors and 1.9% of doctors providing medical care on an outpatient basis). Over the studied period, stable indicators of the provision of the Krasnodar Krai population by GPs were noted; however, the level of staffing by GPs in hospitals was decreasing. This indicates a growing trend in the lack of GPs. An analysis of the actual load of 198 GPs showed that, on average, 1 GP serves 1219 people. For 26.8% of GPs, the number of served population increased the recommended values by 1.5 times or more. As a result, over 100,000 adults in the region are served under the conditions of excessive workload on GPs. The average age of GP is 50.1 ± 0.9 years. Currently, more than 25% of GPs are working retirees by age. In the medium term, this value may exceed 50%. Considering specialists who are about to retire, the estimated need for GPs is 146 doctors.

Conclusion. In order to provide affordable and high-quality primary health care to the population in Krasnodar Krai, the number of GPs should be increased. In addition, measures should be taken to raise the attractiveness of work in Krasnodar Krai hospitals.

Keywords: general practitioner, staffing by general practitioners, served population

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Alekseenko S. N., Redko A. N., Khan V. R., Lebedeva I. S. Contemporary Trends in the Level of Staffing by General Practitioners in Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 18–28 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-18-28>

Submitted 15.01.2020

Revised 10.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

Исполнительным комитетом ВОЗ в 2016 г. была представлена «Глобальная стратегия для развития кадровых ресурсов здравоохранения: трудовые ресурсы 2030», общая цель которой состоит в улучшении результатов здоровья и социально-экономического развития на национальном, региональном и глобальном уровнях посредством обеспечения всеобщего наличия, доступности, приемлемости и качества трудовых ресурсов здравоохранения [1].

Большинство стран в той или иной степени сталкиваются с трудностями в подготовке, распределении, сохранении и эффективном использовании трудовых ресурсов системы здравоохранения, что снижает доступность и качество медицинской помощи [2, 3].

Для нашей страны данная проблема также является чрезвычайно актуальной [4, 5]. В Указе Президента РФ «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» (2019) в качестве одного из приоритетных направлений определено совершенствование системы медицинского образования и кадрового обеспечения системы здравоохранения, предусматривающее в том числе: увеличение объема целевого обучения медицинских специалистов; постоянное повышение их профессионального уровня; устранение дисбаланса между наличием медицинских работников определенных специальностей и категорий и потребностью в таких работниках, особенно в медицинских организациях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь.

Несмотря на огромное значение массового оснащения медицинских организаций медицинским оборудованием, основной проблемой его недостаточно эффективного использования является нехватка подготовленного персонала [6, 7]. Эффективность трудоустройства в 2017–2018 гг. на должности врач-терапевт участковый составила 16,5% из 17 836 аккредитованных специалистов, врач-педиатр участковый — 28,6% из 5777 аккредитованных специалистов [8].

Врачи общей практики являются специалистами первичного звена, которые отвечают за здоровье прикрепленного населения, оказывая профилактическую и лечебно-диагностическую помощь, в том числе выполняя функции врачей других специальностей (хирургов, неврологов, оториноларингологов и т.д.). В связи с этим их значение в развитии первичной медико-санитарной помощи трудно

переоценить, особенно для жителей сельских муниципальных образований [9, 10].

В стратегии развития кадровых ресурсов здравоохранения ВОЗ отмечается, что просто-го наличия медицинских работников недостаточно: охват медицинской помощью преобразуется в эффективный и показатели здоровья улучшаются, только когда есть наличие, справедливое распределение и доступность врачей, при этом они способны оказывать качественные услуги, являются мотивированными, обладают компетенциями и полномочиями, соответствующими социально-культурным ожиданиям населения [2].

Основой системы оказания медицинской помощи является первичная медико-санитарная помощь. Ее кадровое обеспечение имеет важнейшее значение в доступности и качестве медицинской помощи в целом. Опыт зарубежных стран показывает, что введение должности ВОП приводит к тому, что 80% пациентов начинают и заканчивают лечение у одного врача. В результате снижается загруженность узких специалистов.

По мнению Европейского регионального бюро ВОЗ, оказание первичной помощи на основе общей врачебной практики позволяет достигать здоровья для всех через обеспечение широкого диапазона интегрированных функций здравоохранения, профилактику болезней, лечебную, восстановительную и медико-социальную помощь [11].

Анализ развития первичной медико-санитарной помощи по принципу ВОП/СВ в регионах РФ выявил существенные различия в субъектах России [5].

Несмотря на то что во многих странах хорошо развита структура общей врачебной практики, нельзя слепо копировать их методы подготовки врачей общей практики в нашей стране. Необходимо учитывать экономические, политические особенности страны, менталитет населения [12]. Основные характеристики кадровых ресурсов во многом закладываются в системе медицинского образования: они зависят от численности и структуры приема студентов в медицинские вузы, их выпуска, организации мест для последующего обучения в системе последипломной подготовки. Эти параметры определяются в рамках общей кадровой политики, понимаемой как «управление, планирование и мониторинг численности и состава профессиональных групп в здравоохранении на региональном, национальном и субнациональном уровнях» [13].

В этой связи углубленное изучение и характеристика ситуации по кадровому обеспечению ВОП на уровне крупных субъектов Российской Федерации с учетом региональных особенностей, безусловно, являются актуальными и востребованными.

Цель работы: оценить кадровое обеспечение врачами общей практики медицинских организаций Краснодарского края.

Материалы и методы

Материалами исследования явились данные из отчетной формы Росстата № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2009–2019 гг. Численность взрослого населения (18 лет и старше) получена из Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Краснодарскому краю. Были рассчитаны и проанализированы основные показатели кадрового обеспечения: обеспеченность населения ВОП, укомплектованность должностей ВОП, коэффициенты совместительства и другие. Использована утвержденная приказом Минздрава России № 178 от 29.03.2019 г. методика расчета основных и дополнительного показателей федерального проекта «Обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами», входящего в национальный проект «Здравоохранение».

На основании деперсонифицированных данных Регистра приписного населения на 01.01.2020 г. получены сведения о количестве прикрепленного населения к каждому ВОП. С использованием обезличенной информации Регистра медицинских работников на 01.01.2020 г. был рассчитан средний возраст ВОП и проанализирован возрастной состав врачей.

Рекомендуемая численность прикрепленного населения на участках ВОП в соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 № 543н (ред. от 03.12.2019) «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» составляет 1200 человек. В соответствии с этой рекомендацией проведена оценка количества прикрепленного населения к одному ВОП в Краснодарском крае. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение

Краснодарский край является третьим по численности населения субъектом Российской Федерации: на 1 января 2020 года — 5 677 786 жителей,

в том числе 3 142 394 чел. (55,3%) проживали в городской местности и 2 535 392 чел. (44,7%) в сельских населенных пунктах. Регион занимает лидирующее положение в стране по абсолютному числу сельских жителей. Здесь проживает почти 7% сельского населения страны. Рост сельского населения в регионе за 2009–2019 гг. составил 3,8% (с 2 441 856 чел. в 2009 г.). В Краснодарском крае к взрослому населению (18 лет и старше) относятся 4 474 934 чел. (78,8%). Численность взрослого населения с 2009 г. выросла на 6,8%. Данные особенности учитываются при организации первичной медико-санитарной помощи в регионе.

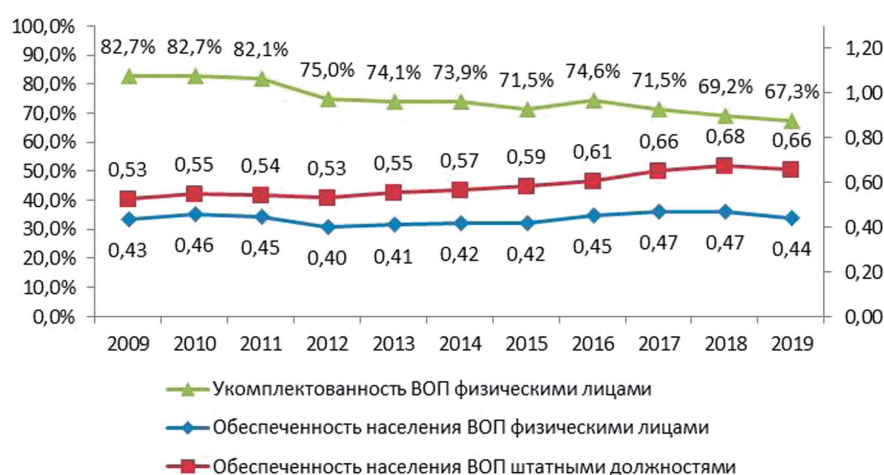
В настоящее время в Краснодарском крае имеется 228 медицинских организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Краснодарского края (МЗ КК). Из них в 189 (82,9%) оказывается медицинская помощь в амбулаторных условиях. В 58 из этих медицинских организаций имеются штатные должности ВОП, что составляет 25,4% от всех медицинских организаций, подведомственных МЗ КК, и 30,7% от организаций, в которых медицинская помощь оказывается в амбулаторных условиях. Из 44 муниципальных образований края в 43 имеются штатные должности ВОП. Всего на 01.01.2020 г. в штатном расписании медицинских организаций Краснодарского края предусмотрено 294 должности ВОП, которые укомплектованы 198 физическими лицами. Данное число физических лиц ВОП составляет 1,1% от общего количества врачей и 1,9% от врачей, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (табл. 1). Среди участковых врачей, обслуживающих взрослое население, доля ВОП составляет 12,5%.

За рассматриваемый период число штатных должностей ВОП увеличилось на 33,6%. При этом общее количество физических лиц, работающих на должностях ВОП, выросло лишь на 8,7%. Данная тенденция показывает растущую потребность во врачах общей практики. Коэффициент совместительства с 2009 г. колебался от 1,12 до 1,16.

При росте показателя обеспеченности населения штатными должностями ВОП наблюдаются относительно стабильные значения показателя обеспеченности населения физическими лицами ВОП за период с 2009 по 2019 г. В то же время отмечается существенное снижение показателя укомплектованности должностей физическими лицами (рис. 1). Данный факт является следствием недостатка физических лиц ВОП, и в динамике эта проблема лишь усугубляется.

Таблица 1. Сведения о врачах общей практики. Краснодарский край. 2009–2019 гг.**Table 1.** Information about general practitioners in Krasnodar Krai in 2009–2019

Показатель	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Число врачей всего, чел.	19 531	19 195	19 492	18 605	19 037	18 416	18 088	18 240	18 582	18 665	18 567
Врачи АПУ	8632	8493	8528	8622	8751	9907	10 118	10 302	10 519	10 586	10 455
ВОП штатные должности	220	232,25	231,5	229,25	239	247,5	257,25	268,25	290,75	300,5	294
ВОП занятые должности	204	216,25	215,75	198,25	203,25	209	211	225,5	240,5	235,75	224,25
Количество ВОП физических лиц	182	192	190	172	177	183	184	200	208	208	198
Доля ВОП в общем количестве врачей	0,9	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	1,1	1,1	1,1
Доля ВОП среди врачей АПУ	2,1	2,3	2,2	2,0	2,0	1,8	1,8	1,9	2,0	2,0	1,9

**Рис. 1.** Показатели обеспеченности и укомплектованности физическими лицами ВОП. Краснодарский край. 2009–2019 гг.**Fig. 1.** Indicators of staffing by GPs in hospitals and the provision of the population by GP in Krasnodar Krai in 2009–2019.

Для оценки работы служб здравоохранения имеет большое значение точное исчисление количества прикрепленного населения на участках для оказания первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях.

Те территориальные участки, которые не укомплектованы физическими лицами ВОП, обслуживают врачи-терапевты участковые. С учетом этого при анализе нагрузки по прикрепленному населению расчеты были проведены в отношении 198 врачей ВОП (физических лиц), к участкам которых фактически прикреплено 241 354 человека в возрасте 18 лет и старше. Таким образом, в среднем на одного врача общей практики в Краснодарском крае приходится 1219 человек.

В целом по Краснодарскому краю число прикрепленного взрослого населения к одному ВОП соответствует рекомендованным значениям. Однако для более детальной оцен-

ки, опираясь на рекомендуемую численность прикрепленного населения на врачебных участках, все ВОП были разделены на 4 группы. Анализ показал высокую вариабельность значений. Наибольшую долю составляют ВОП, имеющие величину участка 100–149% от рекомендованного прикрепленного населения — 38,4% (76 чел.). На втором месте группа врачей, у которых количество прикрепленного населения меньше рекомендованного значения — 34,8% (69 чел.). Величину прикрепленного населения, превышающую в 1,5–1,9 раза рекомендуемые значения, имеют 20,2% ВОП. Наименьшую долю 6,6% занимают 13 врачей, обслуживающих 200% и больше от рекомендованного прикрепленного населения (табл. 2).

Более четверти (26,8%) ВОП работают со значительными перегрузками (количество прикрепленного населения превышает рекомендованные значения на 50% и более). Исходя

Таблица 2. Распределение ВОП по численности прикрепленного взрослого населения. Краснодарский край. 01.01.2020 г.

Table 2. Distribution of GPs by the number of served adults in Krasnodar Krai as of 01.01.2020

Группы врачей по прикрепленному населению	ВОП		Взрослые (18 лет и старше), прикрепленные к ВОП	
	абсолютное число врачей	доля врачей	численность прикрепленного взрослого населения	доля взрослого населения
Ниже рекомендованного прикрепленного населения	69	34,8%	41 825	17,3%
100–149% от рекомендованного прикрепленного населения	76	38,4%	92 813	38,5%
150–199% от рекомендованного прикрепленного населения	40	20,2%	75 355	31,2%
200% и больше от рекомендованного прикрепленного населения	13	6,6%	31 361	13,0%
Всего	198	100,0%	241 354	100,0%

из полученных данных, более 100 000 взрослого населения края обслуживаются в условиях чрезмерной нагрузки на врача общей практики.

Наблюдаются сразу несколько отрицательных последствий: высокая нагрузка персонала и возможное снижение качества работы.

Анализ возрастного состава ВОП показал, что самую большую долю в возрастной структуре занимают врачи от 50 до 59 лет (33,2%). На втором месте ВОП в возрасте 60–69 лет (24,1%). Со значением 18,7% на третьем месте находится группа 30–39 лет (рис. 2). Особую озабоченность вызывает тот факт, что группа ВОП в возрасте 60 лет и старше составляет более четверти всех ВОП (25,2%). Средний возраст ВОП Краснодарского края по состоянию на начало 2020 года составил $50,1 \pm 0,9$ года.

Отдельно был изучен возрастной состав ВОП, у которых численность прикрепленного населения в 1,5 раза и более превышает рекомендованное значение (рис. 3). Это специалисты, у которых численность прикрепленного взрослого населения составила 1800 человек и более на 1 врача.

Анализ показал, что среди этой группы ВОП наибольшую долю занимают врачи в возрасте 50–59 лет (31,8%). На следующем месте ВОП в возрастном интервале 60–69 лет (25,0%), на третьем — специалисты в возрасте 40–49 лет (22,8 %). Суммарный удельный вес ВОП старше 60 лет, у которых численность прикрепленного населения в 1,5 раза и более превышает рекомендованное значение, достиг 27,3%. Средний возраст ВОП на 01.01.2020 г. составил $50,3 \pm 1,7$ года.

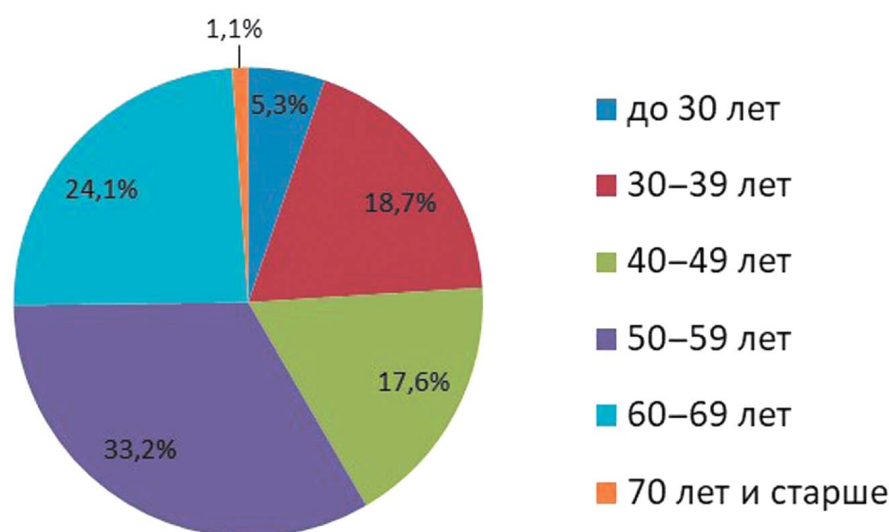


Рис. 2. Возрастная структура ВОП. Краснодарский край. 01.01.2020 г.

Fig. 2. Age composition of GPs in Krasnodar Krai as of 01.01.2020.

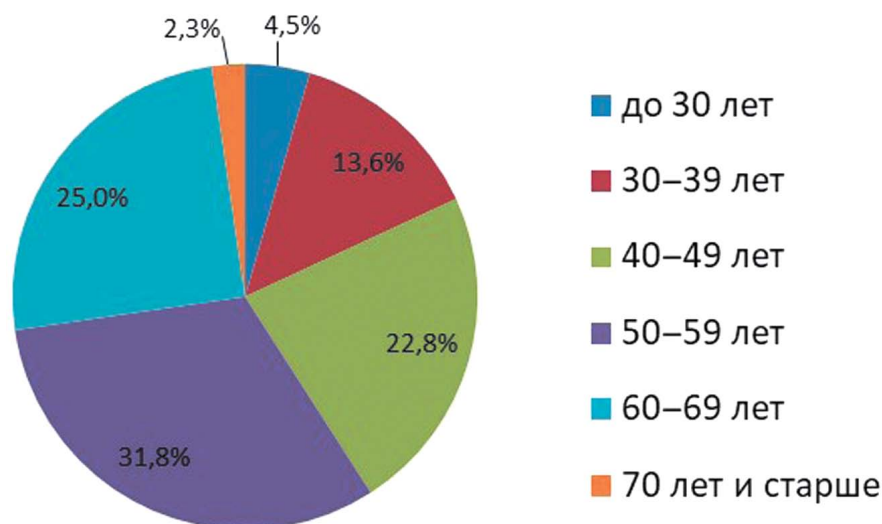


Рис. 3. Возрастная структура ВОП с численностью прикрепленного населения, на 50% и более превышающая рекомендованное значение. Краснодарский край. 01.01.2020 г.

Fig. 3. Age composition of GPs with regard to served population: the recommended value is exceeded by 50%. Krasnodar Krai as of 01.01.2020.

Отдельным фрагментом стало изучение распределения ВОП в возрастной группе 60 лет и старше, в которой все ВОП были сгруппированы по соотношению численности прикрепленного населения к рекомендованному значению на 1 участок (табл. 3).

У каждого четвертого ВОП в возрасте 60 лет и старше численность прикрепленного населения в 1,5 раза и более превышала рекомендованное значение. Оптимальное количество прикрепленного населения на одного ВОП встречалось у 28,0% врачей. У 46,0% врачей численность прикрепленного населения ниже рекомендованного. Столь неравномерная нагрузка на ВОП нуждается в отдельном дополнительном изучении.

С 1 января 2019 года осуществляется постепенное увеличение пенсионного возраста для мужчин с 60 до 65 лет и для женщин с 55 до 60 лет. И хотя переходный период относительно длительный (2019–2028 гг. для мужчин и 2019–2034 гг. для женщин), оценивая кад-

ровые перспективы, необходимо учитывать и данное обстоятельство. Фактически в любое время по собственному желанию может выйти на заслуженный отдых четверть врачей общей практики, поскольку они уже достигли пенсионного возраста (60 лет и старше). Подобная ситуация складывается и среди ВОП, у которых численность прикрепленного населения на 50% и более превышает рекомендованное значение. Таким образом, на наиболее загруженных участках ВОП проблемы, связанные с возрастом врачей (перспектива выхода на пенсию), стоят не менее остро.

Исходя из штатной численности и числа физических лиц ВОП, можно сделать вывод, что дефицит ВОП в Краснодарском крае в настоящее время составляет 96 врачей. С учетом специалистов, которые уже сегодня могут выйти на пенсию (50 человек), дефицит ВОП составит 146 врачей. Данная тенденция показывает необходимость безотлагательных мер по привлечению ВОП из других регионов

Таблица 3. Распределение ВОП 60 лет и старше по численности прикрепленного взрослого населения. Краснодарский край. 01.01.2020 г.

Table 3. Distribution of 60-year-old and older GPs by the number of served adults in Krasnodar Krai as of 01.01.2020

Группы ВОП 60 лет и старше по прикрепленному населению	ВОП	
	абсолютное число врачей 60 лет и старше	доля врачей
Ниже рекомендованного прикрепленного населения	23	46,0%
100–149% от рекомендованного прикрепленного населения	14	28,0%
150–199% от рекомендованного прикрепленного населения	11	22,0%
200% и больше от рекомендованного прикрепленного населения	2	4,0%
Всего	50	100,0%

страны, расширению их подготовки в Краснодарском крае, а также создание условий для закрепления этих специалистов на территории Краснодарского края.

Заключение

За 2009–2019 гг. в Краснодарском крае рост численности взрослого населения сопровождался увеличением на 33,6% количества ставок ВОП в штатных расписаниях медицинских организаций. При этом почти на 20% снизился показатель укомплектованности данных должностей физическими лицами. Данный факт является следствием недостаточной численности кадров по специальности ВОП. Анализ возрастных характеристик ВОП показал, что средний возраст врачей этой специальности в Краснодарском крае составляет $50,1 \pm 0,9$ года. В возрасте старше 50 лет находятся 58,4% персонала, а в возрасте старше 60 лет — 25,2%. Более четверти ВОП (26,8%) работают со значительными перегрузками — количество прикрепленного населения превышает рекомендованные значения на 50% и более. Высокая нагрузка имеет место в группе ВОП старше 60 лет, в которой у каждого четвертого врача численность прикрепленного населения в 1,5 раза и более превышает рекомендованное значение.

Способность обеспечить население необходимой доступной и качественной медицинской помощью создается на основе сочетания потенциально необходимого количества и оптимального состава ВОП.

Для обеспечения доступной и квалифицированной первичной медико-санитарной помощи

взрослому населению необходимо проводить мероприятия по увеличению числа врачей общей практики, расширению объема подготовки вузами по целевому направлению и объемов переподготовки врачей терапевтов и педиатров, а также созданию условий для закрепления этих специалистов на территории Краснодарского края.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 84 от 12 декабря 2019 г.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the Independent Ethical Committee of Kuban State Medical University (4 Mitrofan Sedin st., Krasnodar, Russia), protocol No. 84 dated December 12, 2019

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. *Глобальная стратегия для развития кадровых ресурсов здравоохранения: трудовые ресурсы 2030 г.* Всемирная организация здравоохранения; 2016. 64 с. URL: https://www.who.int/hrh/resources/pub_globstrathrh-2030/ru/
2. ВОЗ. Информационный бюллетень. Июнь 2019. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2019; 65(3): 12. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1081/30/lang,ru/>
3. *Framing the health workforce agenda for the Sustainable Development Goals Biennium report 2016–2017.* World Health Organization; 2017. URL: <https://www.who.int/hrh/BienniumReportRevised2017.pdf>
4. Маев И.В., Купеева И.А., Сон И.М., Леонов С.А., Гажева А.В. Потребность Российской Федерации во врачебных кадрах. *Менеджер здравоохранения.* 2013; 10: 6–11.
5. Сон И.М., Иванова М.А., Купеева И.А., Соколовская Т.А. Обеспеченность врачами общей практики и их деятельность в различных федеральных округах страны в период с 2007 по 2013 г. *Менеджер здравоохранения.* 2015; 4: 16–24.
6. Щепин В.О. Обеспеченность населения Российской Федерации основным кадровым ресурсом государственной системы здравоохранения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2013; 6: 24–28.
7. Корочкин А.В., Ходырева И.Н., Таубкина С.И. Федеральный проект «Развитие системы оказания первичной медико-санитарной помощи» как основной резерв для повышения доступности и улучшения качества медицинской помощи гражданам Российской Федерации. *Вестник Росздравнадзора.* 2019; 4: 13–19. DOI: 10.35576/article_5d651dbc14afb7.49953614

8. Семёнова Т.В. Медицинские кадры России. Кадровый дисбаланс и его устранение в здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2019; 4: 49–59. DOI: 10.35576/article_5d651dbc55e202.19015133
9. Стародубов В.И., Калининская А.А., Дзугаев К.Г., Стрючков В.В. *Проблемы здравоохранения села*. М.: Издательство Академия Естествознания; 2012. 207 с.
10. Алиманова Ж.М., Карибаева Д.О., Купеншеева Д.И. Проблемы в подготовке врачей общей практики и пути их решения. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017; 1: 467–469.
11. *Making progress towards health workforce sustainability in the WHO European Region*. World Health Organization; 2015. 33 p. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/287456/Making-progress-towards-health-workforce-sustainability-in-the-WHO-European-Region-rev1.pdf
12. Денисов И.Н. Развитие общей врачебной практики в России: состояние, проблемы и перспективы. *Здравоохранение*. 2010; 9: 155–164.
13. Шейман И.М., Сажина С.В. Кадровая политика в здравоохранении: как преодолеть дефицит врачей. *Мир России. Социология. Этнология*. 2018; 27(3): 130–153. DOI: 10.17323/1811-038X-2018-27-3-130-153

References

1. *Global Strategy for Human Resources for Health: Human Resources 2030*. World Health Organization; 2016. 64 p. URL: https://www.who.int/hrh/resources/pub_globstrathrh-2030/ru/ (In Russ.).
2. WHO. Newsletter. June 2019. *Social Aspects of Population Health*. 2019; 65(3): 12. URL: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1081/30/lang/ru/> (In Russ.).
3. *Framing the health workforce agenda for the Sustainable Development Goals Biennium report 2016-2017*. World Health Organization; 2017. URL: <https://www.who.int/hrh/BienniumReportRevised2017.pdf>
4. Maev I.V., Kupeeveva I.A., Son I.M., Leonov S.A., Gazheva A.V. Demand of Russian Federation in medical human resources. *Menedzher Zdravookhraneniya*. 2013; 10: 6–11 (In Russ., English abstract).
5. Son I.M., Ivanova M.A., Kupeeveva I.A., Sokolovskaya T.A. Supply of general practitioners and their activity in different federal districts of the country in the period from 2007 to 2013 biennium. *Menedzher Zdravookhraneniya*. 2015; 4: 16–24 (In Russ., English abstract).
6. Shchepin V.O. The provision of population of the Russian Federation with basic personnel resource of public health care system. *Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2013; 6: 24–28 (In Russ., English abstract).
7. Korochkin A.V., Khodyreva I.N., Taubkina S.I. The federal project "Development of the system of primary health care" as the main reserve for increase of accessibility and quality of health care for citizens of the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019; 4: 13–19 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35576/article_5d651dbc14afb7.49953614
8. Semenova T.V. Health care staff of Russia. Staff imbalance and its elimination in health care. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2019; 4: 49–59 (In Russ., English abstract). DOI: 10.35576/article_5d651dbc55e202.19015133
9. Starodubov V.I., Kalininskaya A.A., Dzugaev K.G., Stryuchkov V.V. *Village Health Issues*. М.: Izdatel'stvo Akademiy Estestvoznaniya; 2012. 207 p. (In Russ.).
10. Alimanova Zh.M., Karibaeva D.O., Kupensheeva D.I. Problems in training of the general practitioners and ways of its solution. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo Meditsinskogo Universiteta*. 2017; 1: 467–469 (In Russ., English abstract).
11. *Making progress towards health workforce sustainability in the WHO European Region*. World Health Organization; 2015. 33 p. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/287456/Making-progress-towards-health-workforce-sustainability-in-the-WHO-European-Region-rev1.pdf
12. Denisov I.N. The development of general medical practice in Russia: state, problems and prospects. *Zdravookhranenie*. 2010; 9: 155–164 (In Russ.).
13. Sheiman I.M., Sazhina S.V. Human resource policies in the system of health provision: overcoming the shortage of physicians. *Mir Rossii. Sotsiologiya. Etnologiya*. 2018; 27(3): 130–153 (In Russ.). DOI: 10.17323/1811-038X-2018-27-3-130-153

Вклад авторов

Алексеев С.Н.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением

ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление вычислительной техники для анализа.

Редько А.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Хан В.Р.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для исследования.

Статистическая обработка результатов исследования.

Лебедева И.С.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация данных.

Author contributions

Alekseenko S.N.

Concept development — generation of the concept.

Conducting research — analysis and interpretation of the collected data.

Preparation and editing of the text — a critical review of the draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — the provision of computer technologies for analysis.

Redko A.N.

Concept development — generation of the concept, formulation and development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the collected data.

Preparation and editing of the text — preparation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, integrity of all parts of the article and its final version.

Khan V.R.

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the collected data.

Preparation and editing of the text — preparation of a draft manuscript.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of materials for research.

Statistical processing of research results.

Data visualization.

Lebedeva I.S.

Concept development — development of key aims and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of the collected data.

Preparation and editing of the text — preparation of a draft manuscript.

Approval of the final version — acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Алексеев Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой профилактики заболеваний, здорового образа жизни и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Редько Андрей Николаевич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Контактная информация: e-mail: redko2005@mail.ru; тел.: +7 (918) 377-81-36;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Хан Владимир Романович — аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-5498-7686>

Лебедева Инна Сергеевна — кандидат экономических наук, доцент, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8030-671X>

Sergey N. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Head of the Department of Disease Prevention, Healthy Lifestyle and Epidemiology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7136-5571>

Andrey N. Redko* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Public Health, Healthcare and the History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3454-1599>

Contact information: e-mail: redko2005@mail.ru; tel.: +7 (918) 377-81-36;

Mitrofan Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Vladimir R. Khan — Postgraduate Student, Department of Public Health, Healthcare and the History of Medicine, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

<https://orcid.org/0000-0002-5498-7686>

Inna S. Lebedeva — Cand. Sci. (Economics), Assoc. Prof., Department of Public Health, Healthcare and the History of Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8030-671X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СТРУКТУРА И ОРГАНИЗАЦИЯ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

А. В. Бурлуцкая, А. В. Статова, Э. В. Мамян*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

Аннотация

Паллиативная помощь повышает качество жизни больных, их семей, которые сталкиваются с проблемами, сопутствующими опасным для жизни заболеваниям. Каждый год, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, в паллиативной помощи нуждаются около 40 миллионов человек, из этого числа 78% проживают в странах с низким и средним уровнем дохода. Среди детской популяции 89% нуждающихся в паллиативной медицинской помощи проживают также в странах с низким и средним уровнем дохода, а почти половина из них — на африканском континенте. Столь масштабная распространенность и потребность в паллиативной медицинской помощи будет и далее увеличиваться из-за растущего числа хронических неинфекционных заболеваний, а оказание этого вида помощи на раннем этапе сокращает частоту ненужных госпитализаций и использование медицинских служб.

Цель. Оценка состояния структуры и организации паллиативной медицинской помощи детям в Краснодарском крае.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе лечебных учреждений г. Краснодара и других городов и районов Краснодарского края (Апшеронский район, Выселковский район, г. Геленджик, Кавказский район, Кущевский район, Ленинградский район, Северский район, Туапсинский район), в состав которых входят койки паллиативной медицинской помощи для инкурабельных больных, где получают лечение дети в возрасте от 3 месяцев до 18 лет. Помимо этапа стационарной паллиативной помощи детям, проводился анализ оказания паллиативной помощи детям на амбулаторном этапе и в домашних условиях неизлечимым детям, находящимся на длительной ИВЛ. Статистические методы анализа не использовались, так как статья носит описательный характер.

Результаты. Было выявлено, что в период с 2013 по 2018 г. появилось 28 коек для оказания паллиативной медицинской помощи детям в Краснодарском крае, количество выездных патронажных бригад составило 13. Анализ оказания паллиативной медицинской помощи в соответствии с формой № 985 «Данные о пациентах, получивших паллиативную медицинскую помощь» и отчетом структуры по оказанию паллиативной медицинской помощи на 01.09.2018 г. показал, что в круглосуточной стационарной помощи нуждается 193 ребенка, большую часть из которых составляют дети с поражением ЦНС (71,5%), онкологической патологией — 21,2%, в рубрике прочие заболевания оказались 7,3% инкурабельных детей. В кабинетах паллиативной помощи получали терапию 250 пациентов, из которых 94,4% неврологических больных, 2,8% онкологических и 2,8% детей с прочими патологиями. На дому длительную ИВЛ получают 14 инкурабельных больных, из них 78,6% детей с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, 7,1% — с врожденными пороками развития ЦНС, 7,1% — с лизосомной болезнью накопления, 7,2% — с болезнью Помпе.

Заключение. В Российской Федерации паллиативная помощь является одной из приоритетных отраслей медицины на сегодняшний день. Проблема оказания паллиативной

медицинской помощи детям в наше время является крайне актуальной, так как количество пациентов, нуждающихся в ней, растет.

Ключевые слова: паллиативная медицинская помощь, дети, хоспис, инкурабельный больной

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурлуцкая А.В., Статова А.В., Мамян Э.В. Структура и организация паллиативной медицинской помощи детям в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 29–37. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-29-37>

Поступила 11.09.2019

Принята после доработки 27.12.2019

Опубликована 29.04.2020

STRUCTURE AND ORGANISATION OF PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN IN KRASNODAR KRAI

Alla V. Burlutskaya, Anastasiya V. Statova, Emma V. Mamyas*

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Palliative care is aimed at enhancing the quality of life of patients living with life-threatening conditions and their families. According to the World Health Organization, about 40 million people require palliative care every year. Out of these people, 78% reside in low- and middle-income countries. 89% of children requiring palliative care are from low- and middle-income countries, with half of these children living on the African continent. Such a widespread prevalence and need for palliative care is expected to grow due to the increasing number of chronic non-communicable diseases, and the provision of palliative care at early stages reduces the frequency of unnecessary hospitalisations and the use of medical services.

Aim. To assess the structure and organisation of palliative care for children in Krasnodar Krai.

Material and methods. The study was conducted on the basis of medical institutions located in Krasnodar and other cities in Krasnodar Krai (Apsheon, Vyselkovsky, Gelendzhik, Kavkazsky, Kushchevsky districts, Leningradsky region, Seversky and Tuapse districts), which provide palliative care for children aged from 3 months to 18 years. Along with inpatient services, outpatient forms of palliative care for children, such as long-term artificial respiration for incurable patients, were analysed. Statistical methods of analysis were not used due to the descriptive character of the research.

Results. 28 palliative care beds for children were open in Krasnodar Krai over the period from 2013 to 2018. The number of visiting nurse brigades comprised 13. An analysis of the provision of palliative care in accordance with No. 985 form "Data on patients receiving palliative care" and the report of the palliative care structure as of September 1, 2018 showed that 193 children needed round-the-clock inpatient care. Out of these children, 71.5% and 21.2% suffered from CNS and cancer conditions, respectively, while 7.3% were referred to the 'other diseases' group. 250 patients were treated in the offices of palliative care, including 94.4% of neurological patients, 2.8% of cancer patients and 2.8% of children with other pathologies. At home, 14 incurable patients received long-term artificial respiration, 78.6% of whom were children with hereditary neuromuscular diseases, 7.1% with congenital malformations of the central nervous system, 7.1% with lysosomal storage disease and 7.2% with Pompe disease.

Conclusion. Palliative care is one of the priority branches of medicine in the Russian Federation. The problem of providing palliative care for children is of particular significance due to the growing number of patients with life-threatening and terminal conditions.

Keywords: palliative care, children, hospice, incurable patient

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Burlutskaya A.V., Statova A.V., Mamyana E.V. Structure and organisation of palliative care for children in Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 29–37 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-29-37>

Submitted 11.09.2019

Revised 27.12.2019

Published 29.04.2020

Введение

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), паллиативная медицинская помощь (ПМП) — это подход, который позволяет улучшить качество жизни больных (детей и взрослых), их семей и близких, столкнувшихся с проблемами, которые связаны с опасным заболеванием для их жизни, что может достигаться путем предотвращения и облегчения страданий благодаря раннему выявлению, тщательной оценке и лечению боли и иных физических симптомов, а также оказанию психосоциальной и духовной поддержки [1]. В 1996 г. паллиативная помощь была включена в Index Medicus под термином «паллиативная помощь» (palliative care) плюс к определениям, которые на тот момент уже имелись, — это «терминальная помощь» (1968 г.) и «хоспис» (1980 г.).

По оценкам ВОЗ, каждый год по всему миру около 20 миллионов человек нуждаются в паллиативной медицинской помощи к концу жизни, и считается, что столько же человек требуют паллиативной помощи в течение последнего года жизни. То есть общее число людей, нуждающихся в этом виде медицинской помощи каждый год, составляет около 40 миллионов [1]. Из 20 миллионов человек, которым требуется паллиативная помощь в конце жизни, 69% — это пожилые лица (старше 60 лет), 25% — люди от 15 до 59 лет, приблизительно 6% — дети младше 15 лет [2].

Во всем мире дети страдают от различных тяжелых заболеваний, начиная от ВИЧ-инфекции до онкологии. Некоторые из этих детей и их семей получают помощь от правительства, частных компаний, благотворительных фондов, неправительственных организаций, хосписов и отдельных программ паллиативной помощи. В зависимости от уровня развития ПМП в мире страны делятся на 4 группы: первая группа — страны, в которых нет данных о наличии хосписно-паллиативной деятельности в государстве (Бенин, Монако, Йемен, Туркменистан и др.), вторая — страны, находящиеся на эта-

пе накопления ресурса и знаний для развития этого вида помощи (Азербайджан, Алжир, Таджикистан, Фиджи и др.), третья — страны, где существуют отдельные центры оказания ПМП (Россия, Армения, Бразилия, Македония, Латвия, Вьетнам и др.), и с более системной организацией ПМП (Беларусь, Грузия, Чехия, Хорватия и др.), четвертая группа — это страны, в которых хосписная и паллиативная помощь находятся на стадии предварительной интеграции в систему (Венгрия, Израиль, Финляндия, Испания и др.), и страны, в которых ПМП уже хорошо интегрирована в систему здравоохранения (Германия, Австралия, Австрия, Гонконг, США, Соединенное Королевство, Швейцария, Швеция и др.). Например, Германия относится к 4-й группе стран, в которых ПМП уже интегрирована в систему здравоохранения и она начала развиваться с 80-х годов прошлого века. В настоящее время система оказания паллиативной помощи направлена на всестороннюю поддержку неизлечимо больных пациентов, которые нуждаются в медицинской помощи, обезболивании, в персонале по уходу. Помимо медицинских вопросов, они заботятся о том, что будет с родственниками после смерти больного, кто их будет поддерживать, то есть ПМП направлена не только на пациента, но и на его окружение, для чего требуется помощь социальных работников, а также вопросы религиозного характера [3, 4].

Потребность детей в ПМП в зависимости от нозологических групп и кодов МКБ-10 несколько варьирует и представлена следующим образом: G00-99 — это болезни нервной системы, что составляет 80,3%; Q00-99 — это врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения (9,1%); C00-D48 — новообразования, онкогематологические заболевания (5%); F00-99 — психические расстройства и расстройства поведения (2,3%); E00-99 — эндокринные заболевания, расстройства питания и нарушения обмена веществ (1,3%); S00-99 — травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних факторов (0,9%); иные нозологии составляют

2,1%. По данным ВОЗ, в 2011 г. по всему миру было зафиксировано примерно 54,6 млн смертей. Большинство смертей (66%) произошло по причине неинфекционных заболеваний [1].

Начало оказания паллиативной помощи детскому населению в России датируется 1993 г. с организации в Москве детским врачом-онкологом, профессором Е.И. Моисеенко «Хосписа на дому для детей с онкологическими заболеваниями» [9, 10]. С 2003 г. в Санкт-Петербурге организовывается негосударственное медицинское учреждение «Детский хоспис» под руководством протоиерея Александра Ткаченко. Первый детский хосписный стационар в России открылся в Санкт-Петербурге в 2010 г. (18 коек круглосуточного стационара, 20 коек дневного стационара, а также выездная бригада). Дефиниция паллиативной медицинской помощи дается в принятом в 2011 г. Федеральном законе РФ 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В данном документе паллиативная медицинская помощь определяется как комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан [5]. Некоторые авторы высказывают предложения о реализации в стране проекта «Инициатива по созданию в России системы паллиативной помощи детям, страдающим от угрожающих жизни состояний» [6].

Паллиативная медицинская помощь детям в России оказывается в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ № 193-н от 14 апреля 2015 г. «Об утверждении порядка оказания паллиативной помощи детям», но кроме юридической стороны этого вопроса существует и морально-этическая. Основными принципами оказания паллиативной помощи в педиатрической практике являются следующие: выездная сестринская служба и возможность домашнего ухода; работа должна осуществляться на круглосуточной основе; психологическая поддержка близких и родных, оказавшихся в эмоционально тяжелой ситуации; сообщение с иными службами и организациями, которые могли бы понадобиться семье в конце жизни ребенка, в период умирания и непосредственной смерти; немаловажно то, что может потребоваться организация поддержки персоналу и работа с эмоциональным выгоранием в связи с возможным формированием личной привязанности к пациентам; экспертная оценка [7, 8].

В Краснодарском крае до 2012 г. дети с неизлечимыми, прогрессирующими заболеваниями,

с ограниченным сроком жизни получали помощь в отделениях поликлиник (городских, районных), детских отделениях и больницах, включая отделения онкологии и онкогематологии, реанимационных отделениях. В 2012–2013 гг. в различных поликлиниках края назначаются ответственные по оказанию паллиативной медицинской помощи детям. В октябре 2013 года состоялось открытие отделения паллиативной медицинской помощи детям в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края (20 коек). В 2016–2017 гг. увеличивается объем оказания помощи за счет увеличения численности коек в педиатрических отделениях районов и появления новых патронажных выездных бригад паллиативной медицинской помощи детям, а с начала 2017 г. уже ведется реестр детей, нуждающихся по решению врачебной комиссии в оказании паллиативной медицинской помощи. В 2017 г. отделение паллиативной медицинской помощи детям переименовывается в Хоспис (для детей от 3 месяцев до 18 лет). В структуру хосписа также входит выездная патронажная бригада паллиативной медицинской помощи детям. Приоритетным направлением 2016 г. стало развитие оказания паллиативной медицинской помощи в амбулаторных условиях.

Для создания эффективной системы паллиативной помощи требуется разносторонний и мультидисциплинарный подход, который объединяет как медицинские, так и парамедицинские специальности. К ним относятся врачи и медицинские сестры, которые имеют специальную подготовку по паллиативной медицинской помощи, психотерапевты или психологи, социальные работники, педагоги и другие специалисты, которые могли бы содействовать в этом в случае необходимости. Несомненно, велика роль волонтеров и некоммерческих организаций в оказании паллиативной медицинской помощи.

Как уже было упомянуто выше, к числу клинических состояний, при которых может потребоваться паллиативная помощь детскому населению, относятся болезни нервной системы, врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения, злокачественные опухоли, онкогематологические заболевания, психические расстройства и расстройства поведения, эндокринные заболевания, расстройства питания и нарушения обмена веществ, травмы, отравления и некоторые другие воздействия внешних факторов и ряд других нозологий.

Цель исследования: оценка состояния структуры и организации паллиативной медицинской помощи детям в Краснодарском крае.

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе лечебных учреждений г. Краснодара и других городов и районов Краснодарского края (Апшеронский район, Выселковский район, г. Геленджик, Кавказский район, Кущевский район, Ленинградский район, Северский район, Туапсинский район), в состав которых входят койки паллиативной медицинской помощи для инкурабельных больных, где получают лечение дети в возрасте от 3 месяцев до 18 лет. Помимо этапа стационарной паллиативной помощи детям, проводился анализ оказания паллиативной помощи детям на амбулаторном этапе и в домашних условиях неизлечимым детям, находящимся на длительной ИВЛ. Статистические методы анализа не использовались, так как статья носит описательный характер.

Результаты и обсуждения

Краснодарский край в Южном федеральном округе занимает 1-е место по численности населения. В соответствии со статистическими данными Министерства здравоохранения Краснодарского края (демография, половозрастная структура), все население составляет 5 603 402 чел., из них детей проживает 1 252 081 чел. по данным на 1 января 2018 г.

Паллиативная медицинская помощь детям Краснодарского края оказывается в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 14.04.2015 г. № 193-н «Об утверждении порядка оказания паллиативной помощи детям». Оказание паллиативной медицинской помощи детям в Краснодарском крае осуществляется на стационарном этапе в составе ГБУЗ «Го-

родская клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края (20 коек) и центральных районных больниц Краснодарского края (8 коек), где проводится необходимое лечение, обследование, консультация узких специалистов. Дети получают медикаментозную терапию, лечебную физкультуру, массаж, физиотерапевтическое лечение. В отделении имеются врач-педиатр, невролог, медицинский психолог, инструкторы ЛФК и массажисты. Все стационары оснащены необходимой медицинской техникой и расходными медицинскими материалами для качественного оказания медицинской помощи инкурабельным детям.

На койках круглосуточного стационара получают лечение 193 ребенка, из них с заболеваниями ЦНС — 138 пациентов, 14 онкологических больных и 41 пациент с другими заболеваниями. На рисунке 1 изображена структура оказания паллиативной помощи детям на этапе круглосуточного стационара в Краснодарском крае.

Из рисунка 1 следует, что 72% детей (138 человек), нуждающихся в ПМП, — это неизлечимые дети с болезнями ЦНС, злокачественные новообразования представлены 7% (14 человек) инкурабельных детей, прочие заболевания составляют 21% (41 пациент) от всех детей, получающих паллиативную помощь в стационаре.

Помимо стационарного этапа оказания педиатрической паллиативной помощи, в Краснодарском крае имеются амбулаторные кабинеты, в которых оказывается паллиативная помощь детям до 18 лет. При достижении 18 лет все дети, нуждающиеся в паллиативной медицинской помощи, в обязательном порядке направляются в медицинское учреждение, которое оказывает медицинскую паллиативную помощь взрослым инкурабельным пациентам.



Рис. 1. Структура нозологий при оказании паллиативной помощи детям на этапе круглосуточного стационара в Краснодарском крае.

Fig. 1. Structure of nosologies in the provision of palliative care for children at a round-the-clock hospital in Krasnodar Krai.



Рис. 2. Структура нозологий при оказании паллиативной помощи детям на амбулаторном этапе в Краснодарском крае.

Fig. 2. Structure of nosologies in the provision of palliative care for children on an outpatient basis in Krasnodar Krai.

Всего в Краснодарском крае функционирует 10 кабинетов, в которых оказывается этот вид медицинской помощи детям. В них получают лечение 250 неизлечимо больных детей, из которых 236 человек — это дети с заболеваниями ЦНС, 7 детей с онкологией, в рубрике «прочее» также 7 больных детей, что схематически изображено на рисунке 2.

Из рисунка 2 следует, что 94% (236 человек) детей, получающих паллиативную медицинскую помощь на амбулаторном этапе, — это дети с патологией ЦНС, онкобольные — 3% (7 пациентов), с прочими заболеваниями также 3% (7 больных) инкурабельных больных.

С 2015 г. в Краснодарском крае появляются выездные патронажные бригады. В настоящее время функционирует 13 выездных патронажных бригад в составе поликлиник, из которых 5 приходится на г. Краснодар, в том числе и выездная патронажная бригада хосписа, остальные 8 — на детские поликлиники иных городов Краснодарского края.

В Краснодарском крае кроме стационарного этапа и поликлинического звена также организована паллиативная помощь детям на дому. При переводе детей на ИВЛ в домашних условиях врачебной комиссией обязательно определяются показания (медицинские, социальные либо же настойчивое желание родителей и возможность ухаживать за ребенком) для проведения длительной инвазивной или неинвазивной ИВЛ на дому. В этом случае анестезиолог-реаниматолог стационара проводит обучение родителей работе с аппаратом ИВЛ, подбирает необходимые параметры вентиляции, а также обучает уходу за дыхательными путями, мониторингованию жизненно важных функций организма, объясняет симптомы жизнеугрожающих

состояний и алгоритм действий родственников в соответствующих ситуациях. Перевод ребенка согласовывается с руководством поликлиники по месту жительства, предоставляется документация для ознакомления с особенностями состояния ребенка и способами его лечения и ухода. После того как персонал лечебного учреждения будет уверен в том, что родители готовы к уходу за ребенком на ИВЛ дома, родители оформляют письменный отказ от стационарного лечения и подтверждение, что ознакомлены с правилами ухода за своим ребенком и особенностями его состояния. Транспортировка пациента из стационара домой осуществляется специализированным транспортом в обязательном сопровождении врача-реаниматолога. При размещении в домашних условиях проводится проверка медицинской техники. Проводится краткий инструктаж врача-педиатра детской поликлиники по состоянию ребенка и работе с медицинским оборудованием. В день транспортировки дом, где проживает ребенок, посещает участковый врач-педиатр (лечащий врач), проводится осмотр, беседа с родителями. Согласовывается кратность посещений пациента с ИВЛ на дому, сроки и объемы обследований. В дальнейшем посещение ребенка на дому по установленному графику осуществляет врач-педиатр участковый, прошедший обучение по паллиативной медицинской помощи детям (лечащий врач), с привлечением других специалистов по мере необходимости. Сведения заносятся в амбулаторную карту ребенка. В условиях ИВЛ на дому у пациентов имеется все необходимое техническое оснащение в виде пульсоксиметра, аспиратора, мешка Амбу, откашливателя, аппарата неинвазивной искусственной вентиляции легких, аппарата ИВЛ, кислородного концентратора.

По состоянию на 01.06.2018 г., на дому ИВЛ получают 14 инкурабельных больных. Среди них 11 детей с наследственными нервно-мышечными заболеваниями, 1 — с врожденными пороками развития ЦНС, 1 — с лизосомной болезнью накопления, 1 — с болезнью Помпе. Среди этих больных 8 пациентов находятся на неинвазивной вентиляции и 6 — на инвазивной.

Заключение

С 2012 г. в Краснодарском крае ведется активное внедрение и развитие паллиативной медицинской помощи детям, так как это направление считается одним из приоритетных в отечественной медицине на сегодняшний день. За эти годы были сформированы 20 коек в стационаре паллиативной помощи инкурабельным больным от 3 месяцев до 18 лет на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края и 8 коек в составе центральных районных больниц Краснодарского края. Кроме коек круглосуточного стационара в Краснодарском крае идет активное внедрение оказания паллиативной помощи детям на этапе амбулаторной помощи (10 кабинетов паллиативной педиатрической помощи), а также организация помощи инкурабельным больным в домашних условиях (14 больных) при том, что родители проходят обучение по уходу за ребенком на аппарате ИВЛ, которое проводит анестезиолог-реаниматолог.

Часть детей, получающих паллиативную медицинскую помощь как на стационарном, так и на амбулаторном этапе, имеют тяжелые поражения ЦНС, онкологическую патологию.

Главным ограничением представленной статьи является небольшая выборка больных, получающих паллиативную помощь в Краснодарском крае, а также региональный характер

исследования. Паллиативная помощь все еще остается достаточно новой областью медицины для государственных систем здравоохранения многих стран. Этот вид медицинской помощи и модель осуществления ПМП является необходимым направлением в мире и в нашей стране.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 61 от 22.03.2018 г. От официальных представителей пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical principles

The research was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 61 of 03/22/2018). Official representatives of the patients gave their voluntary written informed consent to participate in the study.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare this research received no funding.

Список литературы

1. Атлас мира по паллиативной помощи в конце жизни. Connor S.R., Bermed M.C.S., ред. 101 с. Всемирная организация здравоохранения; 2014. Доступно: http://www.hospicefund.ru/wp-content/uploads/2017/09/Global-Atlas-Russian-version_small.pdf
2. Зелинская Д.И. Паллиативная помощь в педиатрии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(6): 7–12. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-7-12
3. Knapp C., Woodworth L., Wright M., Downing J., Drake R., Fowler-Kerry S., et al. Pediatric palliative care provision around the world: a systematic review. *Pediatr. Blood. Cancer*. 2011; 7(3): 361–368. DOI: 10.1002/pbc.23100
4. Lynch T., Connor S., Clark D. Mapping levels of palliative care development: a global update. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2013; 45(6): 1094–1106. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.05.011
5. Минченко С.И. Паллиативная помощь онкологическим больным в рамках детского хосписа. *Онкопедиатрия*. 2015; 2(3): 302–303.
6. Cuviello A., Raisanen J.C., Donohue P.K., Wiener L., Boss R.D. Defining the Boundaries of Palliative Care in Pediatric Oncology. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2019. PII: S0885-3924(19)30677-3. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.11.022

7. Кулькова В.Ю. Организация оказания паллиативной помощи: российские практики в контексте зарубежного опыта. *Менеджмент в России и за рубежом*. 2018; 3: 48–58.
8. Новикова Г.А. *Контроль симптомов в паллиативной медицине*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 248 с.
9. Кумирова Э.В., Притыко А.Г. История развития и принципы организации паллиативной медицинской помощи детям. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2018; 3: 36–41.
10. Щепин В.О., Тельнова Е.А., Карпова О.Б., Проклова Т.Н. Паллиативная помощь: история, состояние сегодня, перспективы. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2018; 2: 98–110.

References

1. *Atlas of the world on palliative care at the end of life*. Connor S.R., Bermed M.C.S., eds. 101 p. World Health Organization; 2014. Available mode: http://www.hospicefund.ru/wp-content/uploads/2017/09/Global-Atlas-Russian-version_small.pdf (In Russ.).
2. Zelinskaya D.I. Pediatric palliative care. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2016; 61(6): 7–12 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-6-7-12
3. Knapp C., Woodworth L., Wright M., Downing J., Drake R., Fowler-Kerry S., et al. Pediatric palliative care provision around the world: a systematic review. *Pediatr. Blood. Cancer*. 2011; 7(3): 361–368. DOI: 10.1002/pbc.23100
4. Lynch T., Connor S., Clark D. Mapping levels of palliative care development: a global update. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2013; 45(6): 1094–1106. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2012.05.011
5. Minchenko S.I. Palliative care for cancer patients as part of a children's hospice. *Onkopediatriya*. 2015; 2(3): 302–303 (In Russ.).
6. Cuvillo A., Raisanen J.C., Donohue P.K., Wiener L., Boss R.D. Defining the Boundaries of Palliative Care in Pediatric Oncology. *J. Pain. Symptom. Manage.* 2019. PII: S0885-3924(19)30677-3. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2019.11.022
7. Kul'kova V.Yu. Organization of Palliative Care: Russian Practices in the Context of Foreign Experience. *Menedzhment v Rossii i za rubezhom*. 2018; 3: 48–58 (In Russ.).
8. Novikova G.A. *Symptom control in palliative medicine*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 248 p. (In Russ.).
9. Kumirova E.V., Prityko A.G. History of development and principles of organization of palliative care for children. *Palliativnaya Meditsina i Reabilitatsiya*. 2018; 3: 36–41 (In Russ.).
10. Schepin V.O., Telnova E.A., Karpova O.B., Proklova T.N. Palliative care: history, current state, perspectives. *Byulleten' Natsional'nogo Nauchno-Issledovatel'skogo Instituta Obshchestvennogo Zdorov'ya imeni N.A. Semashko*. 2018; 2: 98–110 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Бурлуцкая А. В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Статова А. В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Мамян Э. В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Burlutskaya A.V.

Conceptualisation — concept development; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statova A.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Mamyan E.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Бурлуцкая Алла Владимировна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Статова Анастасия Васильевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Мамян Эмма Ваграмовна* — клинический ординатор кафедры педиатрии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4690-9052>

Контактная информация: e-mail: emmamamyan@mail.ru; тел.: + 7 (918) 342-42-32;

ул. Площадь Победы, д. 1, г. Краснодар, 350007, Россия.

Alla V. Burlutskaya — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Departmental Head, Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9653-6365>

Anastasia V. Statova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3632-1386>

Emma V. Mamyan* — Clinical Ordinator, Department of Paediatrics No. 2, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4690-9052>

Contact information: e-mail: emmamamyan@mail.ru; tel.: +7 (918) 342-42-32;

7, Pobedy sq., 1, Krasnodar, 350007, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗОЛИРОВАННОЙ ПРОФУНДОПЛАСТИКИ В СРАВНЕНИИ С ДИСТАЛЬНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ТРОФИЧЕСКИМИ ЯЗВАМИ

Л. А. Бокерия¹, В. С. Аракелян¹, В. Г. Папиташвили¹, Ш. Ш. Цурцумия^{2,*}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинский пр-т, д. 8, г. Москва, 119049, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

Аннотация

Цель. Сравнение результатов реваскуляризации нижних конечностей у больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей, которым были выполнены бедренно-дистальные шунтирования и изолированная реконструкция глубокой бедренной артерии (ГБА) в ближайшем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены 86 больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей. Всего было 52 (60,4%) мужчины и 34 (39,6%) женщины. Средний возраст составил $67,3 \pm 16,8$ года. Все больные имели диффузное поражение артерий ниже пупартовой связки, состояние артерий голени 5–8,5 балла по шкале Rutherford, во всех случаях имелись трофические язвы. В 1-ю группу были включены 48 больных, которым выполнили реконструкцию артерий голени. Во 2-ю группу вошли 38 лиц, которым вмешательство ограничили эндартерэктомией из общей бедренной и глубокой бедренной артерии.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде умер 1 (2,1%) больной (из 1-й группы) от развившегося инфаркта миокарда. Больному была проведена операция бедренно-подколенно-тибиального шунтирования композитным Y-образным шунтом. Во 2-й группе летальных осложнений не было. После операции у всех больных увеличилась линейная скорость кровотока на артериях стопы и транскутанное напряжение кислорода. К 14-м суткам после операции в 1-й группе оно составило 44,1 мм рт. ст., а во второй — 39,9 мм рт. ст. ($p > 0,05$).

Выводы. У 86,8% больных изолированная профундопластика с последующей вазотропной терапией позволяет получить целевые значения транскутанного напряжения кислорода (ТНК) для дальнейшего заживления трофических язв нижних конечностей.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, сахарный диабет, шунтирование, профундопластика, трофическая язва, транскутанное напряжение кислорода

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бокерия Л.А., Аракелян В.С., Папиташвили В.Г., Цурцумия Ш.Ш. Результаты изолированной профундопластики в сравнении с дистальным шунтированием у больных с сахарным диабетом и трофическими язвами. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 38–48. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-38-48>

Поступила 07.02.2012

Принята после доработки 06.03.2020

Опубликована 28.04.2020

COMPARATIVE RESULTS OF ISOLATED PROFUNDOPLASTY AND DISTAL BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS AND TROPHIC ULCERS

Leo A. Bokeria¹, Valery S. Arakelyan¹, Vasily G. Papitashvili¹,
Shalva Sh. Tzurtzumia^{2,*}

¹ A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery,
Leninsky ave., 8, Moscow, 119049, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Trubetskaya str., 8, bldg. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Aim. To compare the results of lower limb revascularization in patients with diffuse lesions of lower limb arteries who underwent femoral-distal bypass surgery and isolated reconstruction of the deep femoral artery (DFA) in the immediate postoperative period.

Materials and methods. The study included 86 patients with diffuse arterial lesions of lower extremities, 52 (60.4%) men and 34 (39.6%) women with the average age of 67.3 ± 16.8 years. All patients had diffuse lesions of the arteries below the Poupart's ligament; the condition of the lower leg arteries was 5–8.5 points on the Rutherford scale. Trophic ulcers were present in all cases. Group 1 included 48 patients who underwent reconstruction of lower leg arteries. Group 2 included 38 patients whose surgical intervention was limited to endarterectomy from the common femoral and deep femoral arteries.

Results. In the early postoperative period, 1 (2.1%) patient (from group 1) died from developed myocardial infarction. The patient underwent a femoral-popliteal-tibial bypass surgery with a composite Y-shaped graft. In group 2, no fatal complications were observed. After the operation, all patients demonstrated an increase in the linear blood flow velocity in the arteries of the foot and the transcutaneous oxygen tension (TOT). The TOT level 14 days after surgery comprised 44.1 mm Hg and 39.9 mm Hg ($p > 0.05$) in groups 1 and 2, respectively.

Conclusions. In 86.8% of patients, isolated profundoplasty followed by vasotropic therapy allows the target values of TOT to be obtained, which is necessary for successful healing of lower limb trophic ulcers.

Keywords: peripheral artery disease, diabetes mellitus, bypass surgery, profundoplasty, trophic ulcer, transcutaneous oxygen tension

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Bokeria L.A., Arakelyan V.S., Papitashvili B.G., Tzurtzumia Sh.Sh. Comparative results of isolated profundoplasty and distal bypass surgery in patients with diabetes mellitus and trophic ulcers. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 38–48 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-38-48>

Submitted 07.02.2012

Revised 06.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

В настоящее время более 170 миллионов людей во всем мире страдают сахарным диабетом (СД), к 2030 году, по мнению экспертов, число больных увеличится до 300 миллионов [1]. СД на сегодняшний день является основным фактором риска развития заболеваний периферических артерий (ЗПА). Доказано, что наличие СД увеличивает риск сосудистых осложнений в 5 раз относительно больных без него. Высокую ампутацию при данном поражении приходится выполнять в 5–15 раз чаще, чем у больных без СД [2].

Критическая ишемия нижней конечности (КИНК) у больных с СД развивается часто, ряд исследователей демонстрируют частоту встречаемости СД у больных, госпитализированных по поводу КИНК, в 76% случаев [3]. На сегодняшний день рекомендовано выполнять реконструкцию артерий у больных с СД при предполагаемой проходимости шунта в течение 1 года свыше чем у 75% больных [4]. Однако при диффузном поражении и умеренно-удовлетворительном дистальном русле тактика хирургического лечения до сих пор не определена.

Основной задачей реваскуляризации артерий нижних конечностей является восстановление адекватной перфузии в тканях стопы. При критической ишемии перфузионное давление кислорода снижается примерно до 20 мм рт. ст. Единственным объективным методом восстановления кровотока считают увеличение давления кислорода после реваскуляризации.

Целью настоящего исследования было сравнение результатов реваскуляризации нижних конечностей у больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей, которым были выполнены бедренно-дистальные шунтирования и изолированная реконструкция ГБА в ближайшем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

В исследование были включены 86 больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей. Всего было 52 (60,4%) мужчины и 34 (39,6%) женщины. Средний возраст составил $67,3 \pm 16,8$ года. Учитывая специфичную задачу исследования, были выбраны следующие критерии включения в исследование. Все больные имели диффузное поражение артерий ниже уровня пупартовой связки, состояние артерий голени 5–8,5 балла по шкале Ruther-

ford, и во всех случаях имелись трофические язвы на стопах.

Критерием исключения были: декомпенсированный СД; стенозы подвздошных артерий более 50%; гангрена конечности, требующая первичной высокой ампутации; отсутствие изменений в артериях голени.

В 1-ю группу были включены 48 больных, которым выполнили бедренно-дистальное шунтирование в артерии голени. Во 2-ю группу вошли 38 лиц, которым вмешательство ограничили эндартерэктомией из общей бедренной артерии и ГБА. Второй группе больных в послеоперационном периоде в обязательном порядке проводили курс вазотропной терапии сроком не менее 10 дней (в среднем $15,1 \pm 5,3$ дня). Характер поражения артерий нижних конечностей в обеих группах был одинаковым. Однако выбор метода реконструкции артерий определяли во всех случаях индивидуально с учетом наличия тяжести сопутствующей и сочетанной патологии. Чем тяжелее было состояние больного, тем большее предпочтение отдавали профундопластике ввиду ее меньшей травматичности. Если состояние пациента позволяло выполнить шунтирующую операцию, проводили аутовенозное шунтирование с дистальным анастомозом ниже щели коленного сустава. Еще одним критерием было состояние тканей на голени — при выраженных трофических изменениях предпочтение было в пользу профундопластики.

Поскольку в настоящее исследование вошли лица преимущественно пожилого возраста, то почти во всех случаях у них имелись еще и другие заболевания в разной степени выраженности (табл. 1).

Достоверных различий частоты патологии в представленных группах больных не выявлено, кроме хронической обструктивной болезни легких, которая чаще присутствовала среди лиц 2-й группы ($p = 0,003$), что и повлияло на выбор метода реконструкции артерий нижних конечностей, также показанием к проведению изолированной профундопластики служила тяжесть проявления сопутствующих соматических патологий (у больных 2-й группы).

Анализ полученных результатов осуществляли в программе Statistica версия 10.0 (StatSoft, Inc., США). Распределение числовых признаков проверяли на соответствие нормальному закону распределения числовых значений графически и по критерию Шапиро — Уилка. При соответствии числового распределения признака нормальному закону

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей
Table 1. Comparative characterisation of patients with diffuse lesions of the lower extremities

Параметры	Группа 1, n = 48	Группа 2, n = 38	p
Возраст, лет	65,1 ± 13,8	69,8 ± 14,1	0,12
Мужчины	27 (56,3%)	25 (65,7%)	0,37
Женщины	21 (43,7%)	13 (34,3%)	0,37
Хроническая сердечная недостаточность 2 ФК и более	25 (52,1%)	18 (47,4%)	0,33
Заболевания желудочно-кишечного тракта	41 (85,4%)	35 (72,3%)	0,07
Заболевания мочевыводящих путей	20 (41,6%)	11 (28,9%)	0,11
Хроническая обструктивная болезнь легких	7(14,5%)	16 (41,1%)	0,003
Стенозы сонных артерий более 50% (или ранее выполненная реваскуляризация)	10 (20,8%)	7 (18,4%)	0,39
Длительный анамнез курения	5 (10,4%)	8 (21,0%)	0,08
Ожирение 2-й степени и более	8 (16,6%)	12 (31,6%)	0,06
Ранее выполненная реконструктивная операции на артериях нижних конечностей	3 (6,3%)	1 (2,6%)	0,21

Примечание: ФК — функциональный класс.

Note: ФК — functional class.

Таблица 2. Параметры хирургического лечения больных

Table 2. Parameters of the surgical treatment of patients

Параметры	Группа 1, n = 48	Группа 2, n=38	p
Длительность операции, мин	257,7 ± 94,8	69,4 ± 22,8	0,001
Эндотрахеальный наркоз	5 (10,4%)	1 (2,6%)	0,06
Эпидуральная анестезия	43 (89,6%)	37 (97,4%)	0,48
Кровопотеря, мл	224,7 ± 132,9	68,6 ± 28,8	<0,0001
Уровень пластики ГБА			
• Устье	29 (60,4%)	12 (31,6%)	0,005
• Ветви 2-го порядка	15 (31,3%)	8 (21,1%)	0,15
• Дистальные отделы	4 (8,3%)	18 (47,3%)	<0,001

сравнение осуществляли с помощью критерия Стьюдента. В случае отклонения исследуемого распределения от нормального закона распределения проверку статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни. Отличия были статистически значимы при значении $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В раннем послеоперационном периоде умер 1 (2,1%) больной (из 1-й группы) от развившегося инфаркта миокарда. Больному была проведена операция бедренно-подколенно-тибиального шунтирования композитным Y-образным шунтом. Во 2-й группе летальных осложнений не было.

Параметры хирургического лечения представлены в таблице 2.

Больные в 1-й группе подвергались более длительному хирургическому вмешательству, что требовало пролонгированной эпидуральной анестезии, и 23 (47,9%) больных нуждались в реанимационном наблюдении. Лица второй группы не требовали реанимации, и анестезия

была выполнена без установки спинального катетера, пункционным методом. Кровопотеря во 2-й группе была связана только с потребностью профилактики воздушной эмболии и в одном случае в связи с травмой крупной ветви. В первой группе наиболее частой причиной кровопотери была травмированная подколенная вена в зоне трифуркации подколенной артерии (ПКА). При проведении аутовенозного шунта в подкожно-жировой клетчатке до уровня средней и нижней трети голени кровопотеря не увеличивалась (не более 100 мл).

Самым важным моментом, на наш взгляд, является уровень пластики ГБА. В первой группе преобладали больные со стенозами в устье ГБА или протяженностью до 2–3 см. Такие стенозы устраняли с помощью эндартерэктомии, а пластику выполняли одномоментно с формированием проксимального анастомоза. Во 2-й группе преобладали лица с диффузно-дистальным поражением ГБА. Длина артериотомического отверстия у них достигала 10 см. В качестве заплат использовали ксеноперикард или аутовену, которую забирали из того же разреза.

Во второй группе объем хирургического вмешательства ограничивали только пластикой ГБА, при этом мы не вмешивались в поверхностную бедренную артерию, особенно это важно при ее стенозах без окклюзии. Эндартерэктомию из общей бедренной артерии (ОБА) выполняли во всех случаях при наличии бляшки, стенозирующей просвет более 50%. Процедура не увеличивала длительность вмешательства, однако создавала более физиологический кровоток.

В первой группе больных мы выполняли дистальные реконструкции (табл. 3). Шунтирование выше щели коленного сустава не выполняли в связи с диффузным поражением артерий нижних конечностей.

Только у 9 (18,7%) больных в нашем исследовании возможно было выполнить «адекватную» реваскуляризацию конечности (т.е. восстановить кровоток по 2 артериям голени). У 20 (41,7%) больных кровоток был восстановлен в единственную умеренно пораженную артерию на уровне средней трети голени. Вариант имел удовлетворительные показатели, так как позволял кровоснабжать обширные участки мышечных тканей. У 19 (39,6%) больных шунтирование было проведено в дистальные отделы, т.е. непосредственно на уровне голеностопного сустава в типичных местах определения пульсации.

После операции конечность была умеренно теплая, при пальпации пульсация была сомнительна, однако вены были наполнены, к моменту окончания эпидурального блока болевых проявлений в ноге не отметил ни один больной. На следующие сутки после операции пульсацию шунтов определяли у всех оперированных больных, дистальную пульсацию отчетливо отслеживали у больных с уровнем анастомоза на средней трети голени. Также отмечали явления реперфузионного отека и ощущения «горячей» ноги. Субъективно все больные отмечали положительный эффект.

Субъективные ощущения на следующие сутки после операции у лиц 2-й группы были схожими с 1-й группой пациентов (табл. 4).

При инструментальной оценке состояния сосудистого русла на стопе в 1-е сутки после операции отмечено увеличение параметров в обеих группах, однако во 2-й группе статистически значимы были все параметры, кроме скорости кровотока на ЗББА, которые были меньшими. Линейная скорость кровотока после шунтирующих операций была в пределах нормы, после изолированной пластики ГБА значения увеличились за счет лучшего притока, однако нормализации не произошло. Показатели ТНК после шунтирующих операций были достаточными для заживления трофических язв. Во 2-й группе только у 18 (47,4%) больных значения

Таблица 3. Частота выполненных дистальных реконструкций в группе 1

Table 3. Frequency of performed distal reconstructions in group 1.

Вид реконструкции	Частота
Бедренно-подколенное шунтирование ниже щели коленного сустава (уровень трифуркации)	4 (8,3%)
Бедренно-тибиальное (ЗББА) шунтирование в средней трети	8 (16,7%)
Бедренно-тибиальное (ПББА) шунтирование в средней трети	12 (25%)
Бедренно-тибиальное шунтирование композитным Y-образным шунтом (в том числе на разных уровнях)	5 (10,4%)
Бедренно-тибиальное шунтирование (ЗББА) в дистальном отделе	10 (20,8%)
Бедренно-тибиальное шунтирование (ПББА) в дистальном отделе	9 (18,8%)

Примечание: ПББА — передняя большеберцовая артерия; ЗББА — задняя большеберцовая артерия.

Note: ПББА — anterior tibial artery; ЗББА — posterior tibial artery.

Таблица 4. Характеристика состояния ноги после реваскуляризации на 1-е сутки

Table 4. Characteristics of the leg condition 1 day after revascularisation

Параметры	Группа 1, n = 48	Группа 2, n = 38	p
Отек стопы и голени	45 (93,8%)	22 (57,9%)	0,001
Линейная скорость кровотока на ПББА, см/с	45,4 ± 5,8	35,4 ± 10,2	0,001
Линейная скорость кровотока на ЗББА, см/с	40,8 ± 10,4	39,3 ± 8,8	0,23
ТНК на тыле стопы, мм рт. ст.	52,5 ± 12,3	35,8 ± 15,9	0,001
ТНК на подошве стопы, мм рт. ст.	45,3 ± 18,9	30,1 ± 6,9	0,001

Примечание: ПББА — передняя большеберцовая артерия; ЗББА — задняя большеберцовая артерия; ТНК — транскутанное напряжение кислорода.

Note: ПББА — anterior tibial artery; ЗББА — posterior tibial artery; ТНК — transcutaneous oxygen tension.

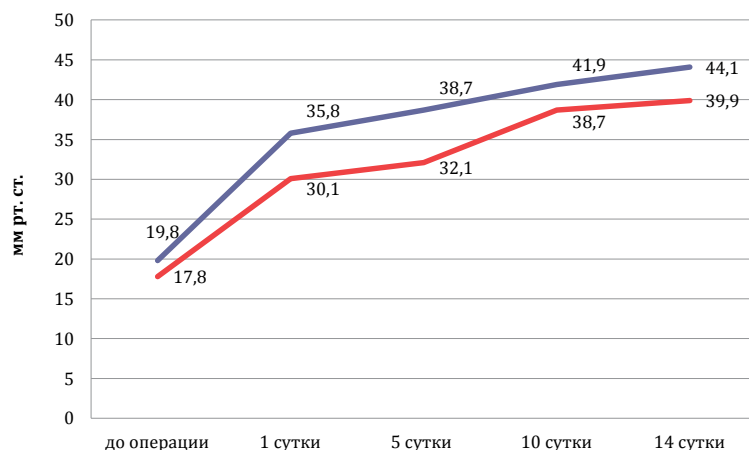


Рис. 1. Динамика транскутанного напряжения кислорода на тыле стопы (синий) и подошве (красный) на фоне пластики ГБА и терапии вазопростаном.

Fig. 1. Dynamics of transcutaneous oxygen tension on the back (blue) and sole (red) of the foot following the plastic surgery of the deep femoral artery and vasoprostan therapy

ТНК вокруг зоны трофических изменений превысили 40 мм рт. ст.

Всем больным второй группы после операции назначили вазопростан в дозе 60 мкг длительной инфузией не менее 8 часов. Также все больные в течение 7 дней получали гепарин суммарно 30 тыс. ЕД подкожно совместно с двойной антиагрегантной терапией.

На протяжении всего срока госпитализации в 1-й группе больных показатели ТНК не менялись. В одном случае произошел тромбоз аутовенозного шунта с развитием клиники острой ишемии, что потребовало выполнения высокой ампутации на уровне границы средней и верхней трети бедра. Для второй группы мы отметили динамику показателей ТНК в сроки до 2 недель после операции (рис. 1).

У всех больных 2-й группы после реваскуляризации ГБА отмечено статистически значимое увеличение показателя ТНК. Как мы описывали выше, параметры микроциркуляции на 1-е сутки после операции не были достаточными

для адекватного заживления трофических изменений. На фоне терапии вазоактивными препаратами отмечено увеличение значения ТНК до удовлетворительных ($p < 0,05$) значений (через 14 дней по сравнению с первыми сутками). К моменту выписки 33 (86,8%) больных имели ТНК более 40 мм рт. ст.

Важной характеристикой, на наш взгляд, является состояние послеоперационной раны и трофических изменений. Учитывая наличия инфицирования участка на ноге еще до операции, у больных был повышенный риск нагноения послеоперационных ран (табл. 5).

В группе 1 было статистически значимо больше инфекционных осложнений. Вероятно, это было связано с большим числом кожных разрезов и дистальными доступами в непосредственной близости к очагу инфекции.

Инфильтрация послеоперационной раны была наиболее частым осложнением. Она встречалась в 1-й группе преимущественно на бедре и в подколенной области. Диастаз

Таблица 5. Характеристика параметров состояния послеоперационных ран и трофических изменений после реваскуляризации

Table 5. Characteristics of the parameters of post-surgical wounds and trophic alterations after revascularisation

Параметры	Группа 1, n = 48	Группа 2, n = 38	p
Инфильтрация п/о раны	12 (25,0%)	3 (7,8%)	0,02
Диастаз кожных краев до ПЖК	3 (6,3%)	3 (7,8%)	0,39
Нагноение раны	5 (10,4%)	1 (2,1%)	0,05
Аррозивное кровотечение	3 (6,3%)	0	0,05
Лимфоррея	4 (8,3%)	3 (7,8%)	0,46
Малая ампутация на стопе	5 (10,4%)	10 (26,3%)	0,03
Ампутация бедра	3 (6,3%)	1 (2,1%)	0,17

Примечание: ПЖК — подкожно-жировая клетчатка.

Note: ПЖК — adipose tissue.

кожи с минимальными признаками воспаления встречался с одинаковой частотой у больных с лимфорреей как местом дренирования лимфы. После купирования лимфорреи только в 1 случае потребовалось наложить вторичные швы, в остальных рана затянулась вторичным натяжением в течение нескольких дней.

Истинное нагноение раны было только у 1 (2,6%) больного 2-й группы и у 5 (10,4%) лиц 1-й группы ($p = 0,05$). При этом в 1-й группе оно располагалось во всех случаях на голени, что в 3 случаях привело к аррозивному кровотечению, которое потребовало экстренного хирургического вмешательства. У 2 из них оно закончилось ампутацией конечности на уровне бедра. Последнее нагноение было в подколенной области после бедренно-тибиального шунтирования. Во время операции была легирована с прошиванием подколенная артерия, трифуркация. С контрлатеральной ноги взят участок большой подкожной вены, и выполнено шунтирование от имеющегося «запаянного» тканями графта на уровне нижней трети бедра к ПББА на средней трети голени (шунт проведен под кожей). Это позволило сохранить конечность.

Во 2-й группе большую ампутацию выполнили в связи с сильным отеком ноги, прогрессированием клиники ишемии на стопе и нижней трети голени.

Малые ампутации во 2-й группе были связаны с трофическими изменениями на пальцах, их удаляли на фоне компенсированного кровотока. Меньшее число малых ампутаций в 1-й группе связано с резким усилением кровотока и наличием спорных участков гангрены пальцев. Чтобы не выполнять операции поэтапно, принимали решения об отсроченном вмешательстве через несколько месяцев, когда становилось ясно, какие пальцы повреждены безвозвратно, а какие возможно сохранить.

Обсуждение

В данной работе мы рассматривали только хирургические технологии, при этом выбраны два метода вмешательства: бедренно-дистальное шунтирование с эндартерэктомией из ГБА и изолированная эндартерэктомия из ГБА.

Сложность вопроса о необходимости дистального шунтирования была связана с малым количеством больных с КИНК, у которых возможно выполнить реваскуляризацию с приемлемыми отдаленными результатами. Частота ампутаций после дистальных реконструк-

ций достигала 20% с летальностью до 14% [5]. В нашем исследовании летальный исход был только у 1 (2,0%) больного из группы после шунтирующих операций, по нашему мнению, это приемлемый результат.

Все больные в нашем исследовании были со стенозами ПББА и ГБА, а также диффузно-дистальным поражением. Такое поражение эквивалентно стенозам аорты и подвздошных артерий. При реваскуляризации последних зачастую достаточно было выполнения только реконструкции верхнего отдела без дистального шунтирования [6]. Ввиду этого в одной из групп больных мы ограничивались только профундопластикой. Лучшие мировые результаты по дистальному шунтированию демонстрируют проходимость шунтов в течение 5 лет на уровне 63%, однако в этой группе больных истоком шунтирования являлась проходимая подколенная артерия [7]. Большинство же исследований при бедренно-дистальном шунтировании демонстрировали результаты в 70% проходимости в течение 1 года и 29% проходимости через 5 лет [8]. При этом отсутствуют значимые различия в результатах с учетом уровня дистального шунтирования (берцовые артерии или артерии стопы) [9]. Важным аспектом считаем минимальные различия в результате шунтирования при поражении артерий стопы. В 2013 году британские ученые опубликовали работу, в которой оценили проходимость артерий стопы при бедренно-дистальном шунтировании. По первичной проходимости в течение 1 года различий авторами обнаружено не было вне зависимости от состояния артерий стопы [10]. Единственными достоверными данными была скорость заживления трофических язв у больных с дистальным шунтированием.

Вероятно, наши спорные результаты связаны с жесткими критериями включения в исследование. В нашем исследовании мы выполняли шунтирование по принципу максимальной реконструкции. Если выполнить реваскуляризацию большеберцовых артерий не удавалось, мы накладывали анастомоз с учетом ангиосомной теории. В 8 случаях этого сделать было невозможно из-за расположения трофических язв в проекции доступа к артерии. У этих больных мы осуществляли реваскуляризацию стопы через другую артерию голени.

В важности реваскуляризации ГБА следует отметить то, что в последние годы все больше и больше авторов использовали ее как артерию притока для дистальных реконструкций [11]. В последние годы появилось несколько работ, в которых уделяют особое внима-

ние ГБА. Авторы считают, что возможность ее реваскуляризации является благоприятным признаком сохранения конечности [12]. Miksic et al. (1986) продемонстрировали, что при наличии коллатеральных сосудов данной процедуры достаточно для сохранения конечности у больных с СД [13]. Наши данные демонстрируют схожие результаты. При выполнении изолированной профундопластики у больных с КИНК было отмечено увеличение ЛПИ с $0,36 \pm 0,17$ до $0,57 \pm 0,20$ [14]. При этом сохранение конечности у больных отмечено на уровне 60% в течение 3 лет. Malgor et al. (2012) считали, что наличие ишемии 5 и 6 класса по Rutherford являются предикторами необходимости повторных вмешательств в ранние сроки [15]. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что примерно у 30% больных показатели ТНК после активного лечения вазоактивными препаратами не достигали целевых значений. Однако выполненная реконструкция ГБА позволяет сохранить конечности в ближайшей перспективе. Об отдаленных результатах мы расскажем в следующих работах.

Из представленных результатов можем сделать следующие выводы.

1. Изолированная профундопластика у больных с диффузным поражением артерий

нижних конечностей может рассматриваться как мини-инвазивное вмешательство с низким риском инфицирования.

2. У 86,8% больных изолированная профундопластика с последующей вазотропной терапией позволяет получить целевые значения ТНК для дальнейшего заживления трофических язв.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki). От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with ethical standards defined in the Declaration of Helsinki. All patients gave their written voluntary informed consent to participate in the study.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. Armstrong E.J., Waltenberger J., Rogers J.H. Percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: current concepts and future directions. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2014; 8(3): 581–589. DOI: 10.1177/1932296813517058
2. Haffner S.M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(4): 229–234. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
3. Dick F., Diehm N., Galimanis A., Husmann M., Schmidli J., Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J. Vasc. Surg.* 2007; 45(4): 751–761. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.022
4. Awad S., Karkos C.D., Serrachino-Inglott F., Cooper N.J., Butterfield J.S., Ashleigh R., Nasim A. The impact of diabetes on current revascularisation practice and clinical outcome in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; 32(1): 51–59. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.12.019
5. Гавриленко А.В., Скрылев С.И. Хирургическое лечение больных с критической ишемией нижних конечностей при поражениях артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2004; 8: 36–42.
6. Асланов А.Д. *Тактика лечения больных с диффузным поражением артерий нижних конечностей*: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.44. М., 1999. 21 с.
7. Brochado Neto F.C., Cury M.V., Costa V.S., Casella I.B., Matielo M.F., Nakamura E.T., et al. Inframalleolar bypass grafts for limb salvage. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010; 40(6): 747–753. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.08.008
8. Feinglass J., Pearce W.H., Martin G.J., Gibbs J., Cowper D., Sorensen M., et al. Postoperative and amputation-free survival outcomes after femorodistal bypass grafting surgery: findings from the Department of Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34(2): 283–290. DOI: 10.1067/mva.2001.116807
9. Slim H., Tiwari A., Ahmed A., Ritter J.C., Zayed H., Rashid H. Distal versus ultradistal bypass grafts: amputation-free survival and patency rates in patients with critical leg ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011; 42(1): 83–88. DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.03.016

10. Rashid H., Slim H., Zayed H., Huang D.Y., Wilkins C.J., Evans D.R., et al. The impact of arterial pedal arch quality and angiosome revascularization on foot tissue loss healing and infrapopliteal bypass outcome. *J. Vasc. Surg.* 2013; 57(5): 1219–1226. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.10.129
11. Dorweiler B., Friess T., Duenschede F., Doemland M., Espinola-Klein C., Vahl C.F. Value of the deep femoral artery as alternative inflow source in infrainguinal bypass surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28(3): 633–639. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.04.026
12. Witz M., Shnacker A., Lehmann J.M. Isolated profundoplasty using endarterectomised superficial femoral artery for limb salvage in elderly. *Minerva Cardioangiol.* 2000; 48(12): 451–454.
13. Miksic K., Novak B. Profundafemoris revascularization in limb salvage. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 1986; 27(5): 544–552.
14. Taurino M., Persiani F., Ficarelli R., Filippi F., Dito R., Rizzo L. The role of the profundoplasty in the modern management of patient with peripheral vascular disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 45: 16–21. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.05.0182017
15. Malgor R.D., Ricotta J.J. 2nd, Bower T.C., Oderich G.S., Kalra M., Duncan A.A., Gloviczki P. Common femoral artery endarterectomy for lower-extremity ischemia: evaluating the need for additional distal limb revascularization. *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26(7): 946–956. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.02.014

References

1. Armstrong E.J., Waltenberger J., Rogers J.H. Percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: current concepts and future directions. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2014; 8(3): 581–589. DOI: 10.1177/1932296813517058
2. Haffner S.M., Lehto S., Rönnekaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1998; 339(4): 229–234. DOI: 10.1056/NEJM199807233390404
3. Dick F., Diehm N., Galimanis A., Husmann M., Schmidli J., Baumgartner I. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome. *J. Vasc. Surg.* 2007; 45(4): 75–761. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.022
4. Awad S., Karkos C.D., Serrachino-Inglott F., Cooper N.J., Butterfield J.S., Ashleigh R., Nasim A. The impact of diabetes on current revascularisation practice and clinical outcome in patients with critical lower limb ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2006; 32(1): 51–59. DOI: 10.1016/j.ejvs.2005.12.019
5. Gavrilenko A.B., Skrylev S.I. Surgical treatment of patients with critical ischemia of the lower extremities with lesions of the arteries of the femoral-popliteal-tibial segment. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2004; 8: 36–42 (In Russ.).
6. Aslanov A.D. *Tactics of treatment of patients with diffuse lesions of the arteries of the lower extremities*: Extended abstract of Doct. Med. Sci. dissertation: 14.00.44. Moscow, 1999. 21 p. (In Russ.).
7. Brochado Neto F.C., Cury M.V., Costa V.S., Casella I.B., Matielo M.F., Nakamura E.T., et al. Inframalleolar bypass grafts for limb salvage. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2010; 40(6): 747–753. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.08.008
8. Feinglass J., Pearce W.H., Martin G.J., Gibbs J., Cowper D., Sorensen M., et al. Postoperative and amputation-free survival outcomes after femorodistal bypass grafting surgery: findings from the Department of Veterans Affairs National Surgical Quality Improvement Program. *J. Vasc. Surg.* 2001; 34(2): 283–290. DOI: 10.1067/mva.2001.116807
9. Slim H., Tiwari A., Ahmed A., Ritter J.C., Zayed H., Rashid H. Distal versus ultradistal bypass grafts: amputation-free survival and patency rates in patients with critical leg ischaemia. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011; 42(1): 83–88. DOI: 10.1016/j.ejvs.2011.03.016
10. Rashid H., Slim H., Zayed H., Huang D.Y., Wilkins C.J., Evans D.R., et al. The impact of arterial pedal arch quality and angiosome revascularization on foot tissue loss healing and infrapopliteal bypass outcome. *J. Vasc. Surg.* 2013; 57(5): 1219–1226. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.10.129
11. Dorweiler B., Friess T., Duenschede F., Doemland M., Espinola-Klein C., Vahl C.F. Value of the deep femoral artery as alternative inflow source in infrainguinal bypass surgery. *Ann. Vasc. Surg.* 2014; 28(3): 633–639. DOI: 10.1016/j.avsg.2013.04.026
12. Witz M., Shnacker A., Lehmann J.M. Isolated profundoplasty using endarterectomised superficial femoral artery for limb salvage in elderly. *Minerva Cardioangiol.* 2000; 48(12): 451–454.
13. Miksic K., Novak B. Profundafemoris revascularization in limb salvage. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. 1986; 27(5): 544–552.
14. Taurino M., Persiani F., Ficarelli R., Filippi F., Dito R., Rizzo L. The role of the profundoplasty in the modern management of patient with peripheral vascular disease. *Ann. Vasc. Surg.* 2017; 45: 16–21. DOI: 10.1016/j.avsg.2017.05.0182017
15. Igor R.D., Ricotta J.J. 2nd, Bower T.C., Oderich G.S., Kalra M., Duncan A.A., Gloviczki P. Common femoral artery endarterectomy for lower-extremity ischemia: evaluating the need for additional distal limb revascularization. *Ann. Vasc. Surg.* 2012; 26(7): 946–956. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.02.014

Вклад авторов

Бокерия Л.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Аракелян В.С.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Папиташвили В.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Цурцумия Ш.Ш.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, презентация опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Bokeria L.A.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Arakelyan V.S.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Papitashvili V.G.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Tzurztumia Sh.Sh.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript; presentation of a published work.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Бокерия Лео Антонович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, президент федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>

Аракелян Валерий Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии артериальной патологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0284-6793>

Папиташивили Василий Георгиевич — кандидат медицинских наук, ученый секретарь института коронарной и сосудистой хирургии, врач сердечно-сосудистый хирург федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9987-5410>

Цурцумия Шалва Шалвович* — аспирант федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5538-7845>

Контактная информация: e-mail: ashihara@mail.ru; тел.: +7 (916) 524-45-08;

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия.

Leo A. Bokeria — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, President, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-6180-2619>

Valery S. Arakelyan — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Arterial Pathology Surgery, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-0284-6793>

Vasily G. Papitashvili — Cand. Sci. (Med.), Academic Secretary, Institute of Coronary and Vascular Surgery, Cardiovascular surgeon, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-9987-5410>

Shalva Sh. Tzurtzumia* — Post-graduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

<https://orcid.org/0000-0001-5538-7845>

Contact information: e-mail: ashihara@mail.ru; tel.: +7 (916) 524 4508;

Trubetskaya str., 8, bldg. 2, Moscow, 119991, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОСОБЕННОСТИ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ В РОДОВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ III УРОВНЯ

М. В. Галустян, И. И. Куценко, И. О. Боровиков*

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

Аннотация

Цель. На основании оценки критериев оказания акушерской помощи с помощью системы M.S. Robson (2001) и коэффициента эффективности кесарева сечения (КЭКС) провести оценку и анализ абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях III уровня Краснодарского края.

Материалы и методы. Материалом исследования послужило ретроспективное исследование архивного материала двух родовспомогательных учреждений III уровня Краснодарского края (перинатальные центры государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края) с анализом количества родов, оперативной активности и показателей перинатальной смертности (2017 год).

Результаты. Сравнительный анализ абдоминального родоразрешения в двух ведущих перинатальных центрах края выявил низкий коэффициент эффективности кесарева сечения. Мониторинг акушерских состояний, которые оказали наибольшее влияние на текущие тенденции роста уровня абдоминального родоразрешения, провели с помощью системы M.S. Robson. Выявлено, что наибольший рост абдоминального родоразрешения составили пациентки, входящие в I и V группы.

Заключение. Несмотря на то что эффективность абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях здравоохранения Краснодарского края III уровня является низкой, детальный индивидуализированный разбор показаний к проведенным оперативным родам выявил акушерские практики (рубцы на матке, дистресс плода, аномалии родовой деятельности), за счет которых происходит рост оперативной активности. Однако, учитывая специфику показаний для госпитализации пациентов в данные лечебные учреждения (тяжелая экстрагенитальная патология, осложненная беременность), рост оперативной активности и низкий КЭКС являются обоснованными.

Ключевые слова: кесарево сечение, система M.S. Robson, перинатальная смертность, коэффициент эффективности кесарева сечения

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Галустян М.В., Куценко И.И., Боровиков И.О. Особенности абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях III уровня. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 49–58. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-49-58>

Поступила 18.01.2020

Принята после доработки 06.03.2020

Опубликована 28.04.2020

FEATURES OF ABDOMINAL DELIVERY IN OBSTETRIC INSTITUTIONS OF LEVEL III

Marina V. Galustyan, Irina I. Kutsenko, Igor O. Borovikov*

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To evaluate and analyse features of abdominal delivery in maternal care institutions (level III) in Krasnodar Krai on the basis of M.S. Robson's obstetric care criteria (2001) and indicators of cesarean section efficacy.

Materials and methods. A retrospective study of archives from two Krasnodar Krai obstetric institutions (level III) (the perinatal centres of the Children's Regional Clinical Hospital and the Regional Clinical Hospital No. 2) was carried out. The material for analysis was the number of births, surgery activity and perinatal mortality indicators (2017).

Results. A comparative analysis of abdominal delivery in two leading perinatal centres of the Region revealed low levels of cesarean section efficacy. The monitoring of obstetric conditions, which had the greatest influence on the growth of abdominal delivery cases, was carried out using M.S. Robson's system. It was revealed that the largest increase in abdominal delivery was observed in patients included in groups I and V.

Conclusion. Despite the fact that the efficacy of abdominal delivery in Krasnodar Krai maternal care institutions (level III) is low, a detailed individualised analysis of indications for the performed surgical labour revealed obstetric practices (uterine scars, fetal distress, anomalies in labour), which increased the level of surgical activity. However, taking into account the specificity of indications for hospitalisation of patients in these medical institutions (severe extragenital pathology, complicated pregnancy), an increase in operative activity and low effectiveness of cesarean section are justified.

Keywords: caesarean section, M.S. Robson classification, perinatal mortality, caesarean section efficacy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Galustyan M.V., Kutsenko I.I., Borovikov I.O. Features of abdominal delivery in obstetric institutions of level III. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 49–58 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-49-58>

Submitted 18.01.2020

Revised 06.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

На современном этапе одной из важных задач акушерства считается снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, что напрямую связано с разработкой рациональной тактики менеджмента осложненной различной акушерской и перинатальной патологий беременности и оптимизацией ведения родов [1–4]. Абдоминальное родоразрешение, изначально игравшее огромную роль в снижении материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов, не теряет своей актуальности и в современном

акушерстве как в России, так и во всем мире [4, 5]. Широкое внедрение операции кесарева сечения (КС) способствовало улучшению качественных исходов для матери и плода при различных осложнениях беременности и родов [2, 4, 6]. По данным авторов разных стран, КС стало самой распространенной операцией современного акушерства [1, 3, 5, 7, 8]. Однако до сих пор в мировом акушерском сообществе ведутся постоянные споры о показаниях к данной операции, оптимальном количестве абдоминальных родоразрешений в стационарах на разном уровне оказания акушерской

помощи, снижении процента осложнений для матери и плода при различных методах родоразрешения. При этом отмечается неуклонный рост процента КС как в Российской Федерации, так и за рубежом (в 1997 г., по данным Минздрава РФ, этот показатель составил 10,1%, в 2006 г. — 18,4%, в 2012 г. — 22,1%, а в 2017 г. достиг 28,1%, причем в более чем 10 регионах данный показатель превысил 30%) [4–6]. В Краснодарском крае этот показатель примерно соответствует общероссийскому (в 2017 и 2018 гг. — 24,8 и 25,5% соответственно). При этом, по данным официальной статистики Минздрава РФ, не выявлено корреляции между уровнем младенческой смертности и частотой абдоминального родоразрешения [6].

Прежде всего такая ситуация обусловлена сменой акушерской стратегии (отход от «классического» акушерства), расширением показаний к операции кесарева сечения, ростом количества пациенток с рубцом на матке после абдоминального родоразрешения, а также увеличением группы пациенток с наличием так называемых «социальных» показаний [4–6]. Основными факторами, способствующими росту частоты абдоминального родоразрешения, являются увеличение возраста рожениц, метаболический синдром, а также парамедицинские показания, особенно влияет на данный фактор резкое увеличение количества судебных исков в отношении медперсонала [5, 6]. Также отмечается озабоченность врачей по поводу роста частоты осложнений после операций кесарева сечения (врастание плаценты, несостоятельность рубца на матке и ее разрыв) [6, 7].

В настоящее время частота абдоминального родоразрешения, вместе с показателями материнской (МС) и перинатальной смертности (ПС), определяет качество работы родовспомогательных учреждений [4–6, 8]. Принятая в России классификация показаний к операции КС не позволяет выделить время проведения операции (во время беременности или в родах), паритет пациентки и другие анамнестические

данные, которые помогут более объективно оценить критерии оказания акушерской помощи [4–6]. Разработанная M.S. Robson (2001) и принятая в большинстве Европейских стран, 10-групповая классификация абдоминального родоразрешения позволяет акцентировать внимание и мониторировать акушерские практики, оказывающие наибольшее влияние на рост уровня КС, и таким образом улучшать оказание акушерской помощи. При этом данная система имеет неоспоримые достоинства, а именно, она состоит из взаимоисключающих критериев, которые может иметь только одна пациентка. С применением классификации Робсона появляется фактический материал для анализа причин роста кесаревых сечений и, на основании этих данных, возможность разработки мер по снижению частоты абдоминального родоразрешения [7, 9, 10]. В 2015 году данная классификация получила одобрение ВОЗ, а в 2016 году The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) рекомендовала ее в качестве глобального стандарта для оценки, мониторинга и сравнения показателей абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях любого уровня [7, 8, 10–12].

В 2014 году Экспертный совет ВОЗ резюмировал: уменьшение материнской и перинатальной смертности происходит при увеличении частоты оперативных родоразрешений до 10% всех родов, затем дальнейший рост доли КС не влияет на данные показатели, что диктует необходимость выявления четких критериев эффективности оперативного родоразрешения в родовспомогательных учреждениях [5, 8]. Разброс в частоте КС и ПС между различными регионами и родовспомогательными учреждениями различного уровня может быть весьма существенным [13]. Доказать обоснованность определенного уровня частоты КС в каждом конкретном учреждении здравоохранения и регионе можно с помощью показателя коэффициента эффективности кесарева сечения (КЭКС), разработанного профессором И.Н. Костиным (2012) [14, 15].

$$\text{КЭКС} = \frac{\text{КС базового региона} \times \text{ПС базового региона}}{\text{КС исследуемого региона} \times [\text{ПС исследуемого региона}]^2 \times 10},$$

где КС (%) — частота операции кесарева сечения; ПС (%) — показатель перинатальной смертности.

Базовый регион — регион, внутри которого производят расчет (Краснодарский край, Российская Федерация). Коэффициент, равный 2,0 и выше, считают отличным, 1,5–2 — хорошим, 1–1,5 — удовлетворительным, ниже 1 — плохим.

Данная формула удобна в использовании как в масштабах отдельного родовспомогательного учреждения, так и в целом по региону, что позволило провести оценку эффективности абдоминального родоразрешения в двух

крупнейших перинатальных центрах Краснодарского края.

Цель исследования: на основании оценки критериев оказания акушерской помощи с помощью системы M.S. Robson и коэффициента эффективности кесарева сечения провести анализ абдоминального родоразрешения в родовспомогательных учреждениях здравоохранения III уровня Краснодарского края.

Материалы и методы

Исследования проведены на базе ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии (зав. кафедрой — д.м.н., профессор И.И. Куценко), по результатам ретроспективного анализа архивного материала двух родовспомогательных учреждений III уровня Краснодарского края (перинатальные центры государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края) — 6999 родов за год и государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края) — 7783 родов за год). Оценивалось количество родов, оперативная активность и показатели перинатальной смертности за 2017 год. С целью выявления показаний к операции кесарева сечения применена система, введенная в 2001 году M.S. Robson, а для оценки эффективности кесарева сечения применен показатель КЭКС.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом вариационной статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica 7.0 и SPSS 16.0 for Windows с определением непараметрических критериев χ^2 . Различия между исследуемыми группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основной задачей родовспомогательных учреждений III уровня (перинатальные центры) является концентрация пациенток, нуждающихся в высококвалифицированной медицинской помощи, с высокой гестационной степенью риска, а также перинатальная охрана плода и новорожденного. Следовательно, частота абдоминального родоразрешения в данной группе пациенток была и остается высокой. Специализированная помощь в данной

когорте пациенток, имеющая наибольший риск материнских и перинатальных потерь, должна быть максимально настроена на сохранение здоровья матери и ребенка.

В Краснодарском крае имеются два перинатальных центра III уровня. Они располагаются на базе двух государственных бюджетных учреждений здравоохранения Министерства здравоохранения Краснодарского края: Краевой клинической больницы № 2 и Детской краевой клинической больницы. В них оказываются все виды квалифицированной акушерско-гинекологической помощи с акцентом на пациенток с нарушением репродуктивной функции, при использовании современных вспомогательных технологий, осложненной беременностью, тяжелой экстрагенитальной патологией. Учитывая специфику сложной когорты пациентов, беременностей высокого риска, кесарево сечение играет существенную роль в снижении материнской смертности и перинатальных потерь. Доля оперативных родоразрешений по стационарам III группы составляет 38,6% (данные по Российской Федерации в 2017 году).

Краснодарский перинатальный центр на базе Детской краевой клинической больницы в первую очередь специализируется на ведении и родоразрешении пациенток с патологическими состояниями, связанными с внутриутробной патологией плода, и пациенток с преждевременными родами начиная с 22 недель гестационного срока, а также отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, и беременностями, наступившими в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий. В Центре концентрируются пациентки с преждевременными родами, стекающиеся со всего Краснодарского края, которые в большинстве случаев (неправильное положение плода, аномалии развития, преждевременный разрыв плодных оболочек и длительный безводный период) требуют более бережного, а именно абдоминального родоразрешения. В основе оказания медицинской помощи в Краевом перинатальном центре на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края ведущая роль принадлежит пациенткам с тяжелой экстрагенитальной патологией, преэклампсией, а также различными формами осложнений данных нозологий.

В Краснодарском перинатальном центре на базе Детской краевой клинической больницы за 2017 год принято 6999 родов, КС из них — 2508 (35,8%). Основную долю всех КС составили пациентки I и V групп классификации

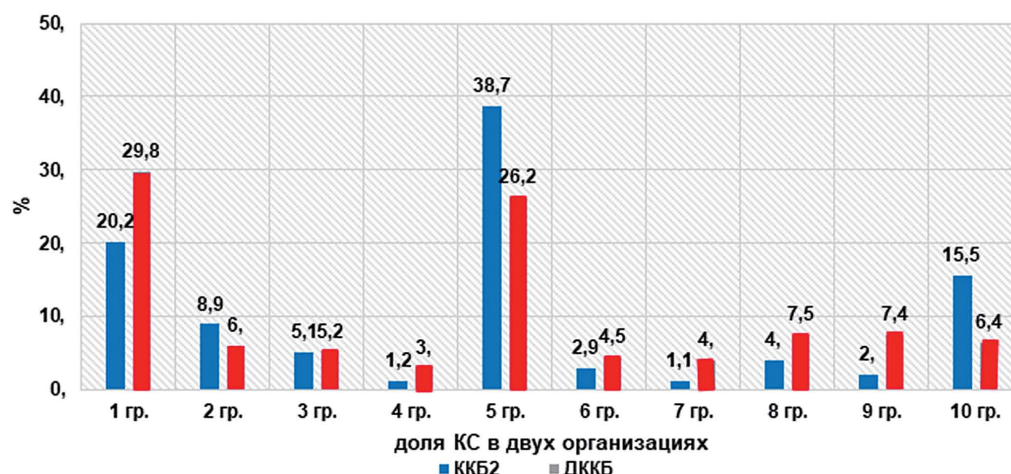


Рис. 1. Доля операций кесарева сечения в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» и ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края (классификация M.S. Robson, 2001) (2017 г.).
Fig. 1. Share of caesarean section surgeries in Regional Clinical Hospital No. 2 and Children's Regional Clinical Hospital in Krasnodar Krai (M.S. Robson classification, 2001) (2017).

Робсона — 29,8 и 26,2% соответственно (рис. 1). Показатель КС в 1-й группе на уровне 29,8% в первую очередь объясняется концентрацией в стационарах III уровня беременных с ОАГА (ВРТ, возрастные первородящие, эндокринная патология и др.), что способствует развитию аномалий родовой деятельности и в дальнейшем может потребовать экстренного оперативного родоразрешения. Также повышение оперативной активности в данной группе обусловлено показаниями со стороны плода — интранатально выявленной внутриутробной гипоксией, декомпенсацией плацентарной недостаточности.

Оценка частоты КС показала высокий уровень абдоминальных родоразрешений в 5-й группе — 26,2% ($p < 0,05$) (классификация M.S. Robson) (рис. 1). Оценка частоты КС показала высокий уровень абдоминальных родоразрешений в 5-й группе — 26,2% ($p < 0,05$) (классификация M.S. Robson), что обусловлено объективными причинами, заключающимися в повышении количества пациенток группы высокой степени риска с одним (5a) или двумя и более (5b) рубцами на матке (рис. 1). Это объясняет показатель операций в 7,5 и 7,4% соответственно за счет 8 и 9-й групп ($p < 0,05$), учитывая концентрацию в стационаре III уровня беременных с многоплодием и неправильными положениями плода в сочетании с оперативными родами в анамнезе. Пациентки, составляющие 10-ю группу (6,4%), также отличаются спецификой — обязательное родоразрешение в акушерском стационаре III уровня (преждевременные роды в сочетании с неправильными положениями, дистрессом плода, оперативными родами в анамнезе).

В Краевом перинатальном центре на базе Краевой клинической больницы № 2 за отчетный 2017 год принято 7783 родов, кесарево сечение произведено в 2146 случаев (27,6%). Наибольшее количество абдоминальных родоразрешений было проведено за счет 5-й группы — 38,7% ($p < 0,05$) (рис. 1). Это объясняется, прежде всего, концентрацией в данном родовспомогательном учреждении пациенток с оперативными родами в анамнезе (наличие у пациенток одного, двух, трех рубцов и т.д. после оперативного родоразрешения — 28,4% КС этой группы проведено у женщин, имеющих более одного рубца на матке), так как родоразрешение данных пациенток как оперативным путем, так и с возможностью консервативного ведения должно осуществляться в стационаре III уровня. А вот пациентки 1-й группы родоразрешались оперативным путем реже, чем в Краснодарском перинатальном центре на базе Детской краевой клинической больницы, — 20,2% ($p > 0,05$), что объясняется применением в родах комплексной оценки интранатального состояния плода (биохимических маркеров ишемии и ацидоза). Однако для более точной оценки пациенток 1-й группы необходимо детальное обследование состояния ребенка после рождения. Показатели 2-й (8,9%) (индуцированные роды — 2a или плановое КС у первородящих — 2b) выше на 2,9%, чем в Краснодарском перинатальном центре на базе Детской краевой клинической больницы ($p > 0,05$), за счет концентрации пациенток с тяжелой экстрагенитальной патологией, отсюда и высокий процент плановых оперативных родоразрешений. Показатель 15,5% в 10-й группе обусловлен прежде всего

наличием пациенток, которым проведено досрочное родоразрешение (чаще всего с тяжелыми формами преэклампсии и декомпенсацией экстрагенитальной патологии).

При оценке распределения показателей оперативной активности в пределах двух учреждений здравоохранения наибольшие значения со значимыми различиями ($p = 0,001$) выявлены для 5-й группы, также средние значения со значимыми различиями обозначены между долями в 1-й ($p = 0,002$), 4-й и 10-й ($p < 0,05$) группах (табл. 2). В остальных группах с малыми показателями доли КС значимые различия ($p < 0,05$) ($p < 0,05$) определены во 2, 7, 8 и 9-й группах.

Коэффициент эффективности кесарева сечения в обоих перинатальных центрах низкий или «плохой» (0,5 в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» — «низкий» и 0,15 в ГБУЗ

«Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края — «очень низкий»), что объясняется также концентрацией пациенток с патологически протекающими беременностями, тяжелой экстрагенитальной патологией, преждевременными родами, которые влияют на оперативную активность и показатели перинатальной смертности (табл. 2). Еще одним объяснением высокой перинатальной смертности в двух ведущих перинатальных центрах Краснодарского края является высокий уровень мертворождаемости в 2017 году ($13,0 \pm 2,6\%$ — $15,9\%$, Краснодарский перинатальный центр на базе Детской краевой клинической больницы и $10,1\%$, Краевой перинатальный центр на базе Краевой клинической больницы № 2), что связано с постоянным ростом количества детей с врожденными пороками развития, экстремально низкой массой тела и тем, что с 2015 года в Краевом

Таблица 1. Распределение пациенток по группам классификации Робсона в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» и ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края (2017 г.)

Table 1. Distribution of patients by Robson's classification groups in Regional Clinical Hospital No 2 and Children's Regional Clinical Hospital in Krasnodar Krai (2017)

Группа	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»		ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»		Сумма	p*
	количество КС (n)	% КС в группе	количество КС (n)	% КС в группе		
1	435	22,4	747	30,5	1182	0,002
2	193	29,7	150	40,0	343	0,02
3	109	11,2	130	14,0	239	>0,05
4	26	8,1	75	33,7	101	0,001
5	832	80,4	657	94,6	1489	0,001
6	62	80,9	113	85,7	175	>0,05
7	24	58,6	102	79,4	126	0,02
8	86	50,3	188	65,5	274	<0,05
9	43	100,0	186	100,0	229	<0,05
10	336	59,4	160	35,0	496	<0,05
Всего	2146	27,6	2508	35,8	4654	

Примечание: * — число степеней свободы равно 9. Значение критерия χ^2 составляет 259,073. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p = 0,01$ составляет 20,09. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$.

Note: * — the number of degrees of freedom is 9. χ^2 value is 259.073. χ^2 critical value at the significance level of $p=0.01$ is 20.09. The correlation between factor and resulting signs is statistically significant at significance level $p<0.01$.

Таблица 2. Оперативная активность, перинатальная смертность и коэффициент эффективности кесарева сечения в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» и ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края (2017 г.)

Table 2. Surgical activity, perinatal mortality and caesarean section efficacy in Regional Clinical Hospital No 2 and Children's Regional Clinical Hospital in Krasnodar Krai (2017)

Показатель	ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»	ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница»
Количество родов (n)	7783	6999
Количество КС (n)	2146	2508
ПС (%)	11,9	19,2
Частота КС (%)	27,6	35,8
КЭКС	0,5	0,15
Характеристика КЭКС	Низкий	Очень низкий

перинатальном центре ДККБ идет прерывание беременностей после 22 недель гестации с врожденными пороками развития, несовместимыми с жизнью плода.

Факторами, способствующими снижению перинатальной смертности, являются: своевременная госпитализация беременных высокого риска в профильные отделения и родильные дома, раннее выявление врожденных пороков развития плода, своевременное решение вопроса о прерывании беременности, своевременное проведение профилактики СДР плода при угрозе преждевременных родов и преждевременных разрывах плодных оболочек в сроке гестации до 34 недель. С целью пролонгирования беременности при начинающихся преждевременных родах следует шире прибегать к современным способам токолиза (блокаторы окситоциновых рецепторов, острый токолиз β -адреномиметиками). С целью снижения интранатальной смертности необходимо совершенствование алгоритмов диагностики признаков интранатального дистресса плода — комплексное применение современных методов оценки внутриутробного состояния плода в родах (кардиотокографии в сочетании с прямой электрокардиографией, оценкой кислотно-основного состояния (КОС), концентрации лактата, натрийуретического пептида в плодовой крови). Все вышеперечисленное в дальнейшем может способствовать как уменьшению перинатальных потерь, так и снижению частоты операции кесарева сечения.

Заключение

Высокий показатель абдоминального родоразрешения обусловлен прежде всего спецификой пациентов акушерского стационара III уровня (концентрация пациенток с тяжелой экстрагенитальной патологией, высоким уровнем преждевременных родов, отягощенным репродуктивным анамнезом и т.д.). В сравнительном исследовании двух родовспомогательных учреждений Краснодарского края III уровня, на основании оценки показаний к абдоминальному родоразрешению с помощью системы M.S. Robson и коэффициента эффективности кесарева сечения, выявлена обоснованность высокого показателя количества КС в них. При этом остаются пути снижения количества абдоминальных родоразрешений за счет 1-й, 3-й (перво- и повторнородящие с доношенной беременностью, спонтанные роды), 2-й,

4-й групп (перво- и повторнородящие с доношенной беременностью, индуцированные роды) за счет оптимизации мониторинга роженицы и плода в родах, выбора оптимальной тактики преиндукции и индукции родов, возможному увеличению частоты самостоятельных родов в 6-й и 7-й группах (тазовые предлежания плода) за счет совершенствования обучения врачей акушерским пособиям при данном состоянии. Также следует учитывать перспективные потенции по снижению количества кесаревых сечений в 5-й группе (повторнородящие с рубцом на матке в доношенном сроке) за счет современных тенденций к ведению таких родов с учетом анамнестических, клинических данных и комплексного метода оценки состояния рубца на матке (ультразвуковое исследование, микроволновая радиотермометрия), а также уменьшению количества плановых родоразрешений с возможностью самостоятельного запуска родовой деятельности.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 55 от 27.10.2017 г. От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 55 of 10/27/2017). All patients gave their written voluntary informed consent to participate in the study.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial help was received for the research.

Список литературы

1. Гурьев Д.Л., Троханова О.В., Гурьева М.С., Абдуллаева Х.Г., Кабанов И.В., Гурьева Д.Д. Применение классификации Робсона для анализа работы акушерского стационара 3 уровня и поиска путей снижения частоты кесарева сечения. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 4(75): 70–74.
2. Tanaka K., Mahomed K. The Ten-Group Robson Classification: A single centre approach identifying strategies to optimise caesarean section rates. *Obstetrics and Gynecology International*. Volume 2017. Article ID 5648938. 5 pages. DOI: 10.1155/2017/5648938
3. Souter V., Jodie K., Chien A. The Robson classification: monitoring and comparing cesarean delivery rates. *Obstetrics & Gynecology*. 2016; 127: 131S. DOI: 10.1097/01.AOG.0000483531.18218.6d
4. Мирошников А.Е., Жаркин Н.А. Акушерский аудит на основе 10-групповой классификации М. Робсона. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2018; 5(1): 45–48. DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-1-45-48
5. Серикболова Д.Е., Каипова А.С., Акылжанова Ж.Е., Дернова Т.М., Шалбаева О.И. Применение классификации Робсона для анализа работы КГП на ПХВ «Павлодарского областного перинатального центра № 1» и поиска путей снижения частоты оперативного вмешательства. *Наука и здравоохранение*. 2019; 21(3): 135–141.
6. Рудзевич А.Ю., Кукарская И.И., Фильгус Т.А. Оценка частоты кесарева сечения по классификации Робсона. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 6: 52. URL: <http://science.education.ru/ru/article/view?id=27171>
7. Boatin A.A., Cullinane F., Torloni M.R., Betrán A.P. Audit and feedback using the Robson classification to reduce caesarean section rates: a systematic review. *BJOG*. 2018; 125(1): 36–42. DOI: 10.1111/1471-0528.14774
8. Nakamura-Pereira M., do Carmo Leal M., Esteves-Pereira A.P., Domingues R.M., Torres J.A., Dias M.A., Moreira M.E. Use of Robson classification to assess caesarean section rate in Brazil: the role of source of payment for childbirth. *Reprod. Health*. 2016; 13(Suppl 3): 128. DOI: 10.1186/s12978-016-0228-7
9. Wood S., Cooper S., Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG*. 2014; 121(6): 674–685; discussion 685. DOI: 10.1111/1471-0528.12328
10. Ananth C.V., Vintzileos A.M. Trends in cesarean delivery for pregnancy and association with perinatal mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(6): 505.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.01.062
11. Menacker F., Declercq E., Macdorman M.F. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Semin Perinatol*. 2006; 30(5): 235–241. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.07.002
12. *Robson Classification: Implementation Manual*. World Health Organization; 2017. 55 p. Available mode: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/robson-classification/en/
13. Betrán A.P., Gulmezoglu A.M., Robson M., Meri-aldi M., Souza J.P., Wojdyla D., et al. WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America: classifying caesarean sections. *Reprod. Health*. 2009; 6: 18. DOI: 10.1186/1742-4755-6-18
14. Костин И.Н., Лаврова Н.Ю., Князев С.А., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А. Интранатальные факторы риска и неонатальные исходы. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2015; 6: 71–75.
15. Мальгина Г.Б., Башмакова Н.В., Ковалев В.В. Коэффициент эффективности кесарева сечения в ведущих перинатальных центрах Уральского федерального округа. *Уральский медицинский журнал*. 2012; 11(103): 2–13.

References

1. Gur'ev D.L., Trokhanova O.V., Gur'eva M.S., Abdullaeva Kh.G., Kabanov I.V., Gur'eva D.D. Applying of robson classification for the analysis of the work obstetary hospital 3 level and searching for ways to reduce frequency of the caesarean section. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2018; 4(75): 70–74 (In Russ., English abstract).
2. Tanaka K., Mahomed K. The Ten-Group Robson Classification: A single centre approach identifying strategies to optimise caesarean section rates. *Obstetrics and Gynecology International*. Volume 2017. Article ID 5648938. 5 pages. DOI: 10.1155/2017/5648938
3. Souter V., Jodie K., Chien A. The Robson classification: monitoring and comparing cesarean delivery rates. *Obstetrics & Gynecology*. 2016; 127: 131S. DOI: 10.1097/01.AOG.0000483531.18218.6d
4. Miroshnikov A.E., Zharkin N.A. Obstetric audit based on Robson ten-group classification system. V.F. Snegirev *Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian Journal*. 2018; 1(5): 45–48 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18821/2313-8726-2018-5-1-45-48
5. Serikbolova D.E., Kaipova A.S., Akylzhanova Zh.E., Dernova T.M., Shalbaeva O.I. Use of Robson classification for analysis the work of municipal state enterprise on the right of economic management "Pavlodar regional perinatal center № 1" and finding ways to reduce the frequency of surgical intervention. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2019; 21(3): 135–141 (In Russ., English abstract).
6. Rudzевич A.Yu., Kukarskaya I.I., Fil'gus T.A. Analysis of cesarean section rate according to the Robson

- classification. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017; 6: 52 (In Russ., English abstract). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27171>
7. Boatin A.A., Cullinane F., Torloni M.R., Betrán A.P. Audit and feedback using the Robson classification to reduce caesarean section rates: a systematic review. *BJOG*. 2018; 125(1): 36–42. DOI: 10.1111/1471-0528.14774
 8. Nakamura-Pereira M., do Carmo Leal M., Esteves-Pereira A.P., Domingues R.M., Torres J.A., Dias M.A., Moreira M.E. Use of Robson classification to assess cesarean section rate in Brazil: the role of source of payment for childbirth. *Reprod. Health*. 2016; 13(Suppl 3): 128. DOI: 10.1186/s12978-016-0228-7
 9. Wood S., Cooper S., Ross S. Does induction of labour increase the risk of caesarean section? A systematic review and meta-analysis of trials in women with intact membranes. *BJOG*. 2014; 121(6): 674–685; discussion 685. DOI: 10.1111/1471-0528.12328
 10. Ananth C.V., Vintzileos A.M. Trends in cesarean delivery for pregnancy and association with perinatal mortality. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204(6): 505.e1–8. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.01.062
 11. Menacker F., Declercq E., Macdorman M.F. Cesarean delivery: background, trends, and epidemiology. *Semin Perinatol.* 2006; 30(5): 235–241. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.07.002
 12. *Robson Classification: Implementation Manual*. World Health Organization; 2017. 55 p. Available mode: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/robson-classification/en/
 13. Betrán A.P., Gulmezoglu A.M., Robson M., Merialdi M., Souza J.P., Wojdyla D., et al. WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America: classifying caesarean sections. *Reprod. Health*. 2009; 6: 18. DOI: 10.1186/1742-4755-6-18
 14. Kostin I.N., Lavrova N.Yu., Knyazev S.A., Smirnova T.V., Kuznetsova O.A. Intranatal risk factors and neonatal outcomes. *Vestnik Rossiiskogo Universiteta Druzhby Narodov. Seriya: Meditsina*. 2015; 6: 71–75 (In Russ., English abstract).
 15. Mal'gina G.B., Bashmakova N.V., Kovalev V.V. Cesarean section effectiveness ratio in leaders perinatal centres of the Ural Federal district. *Ural'skii Meditsinskii Zhurnal*. 2012; 11(103): 2–13 (In Russ.).

Вклад авторов

Галустян М.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Куценко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Боровиков И.О.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Author contributions

Galustyan M.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kutsenko I.I.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Methodology development — development and design of methodology.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Borovikov I.O.

Conceptualisation — concept formation; formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Галустян Марина Вадимовна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0448-7923>

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Боровиков Игорь Олегович* — доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Контактная информация: e-mail: bio2302@mail.ru; тел. 8 (909) 44377666;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Marina V. Galustyan — Post-graduate student, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0448-7923>

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Igor O. Borovikov* — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8576-1359>

Contact information: e-mail: bio2302@mail.ru; tel.: 8 (909) 44377666;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЧАСТОТА И ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ ГЕНА KRAS НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ХОЛАНГИОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА

Б. Н. Гурмиков^{1,*}, Д. В. Калинин¹, И. Г. Никитин², Т. А. Жинжило²,
А. Н. Шипилова¹, А. В. Чжао¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 117997, Россия

² Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный Центр»»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Иваньковское шоссе, д. 3, г. Москва, 125367, Россия

Аннотация

Цель исследования: изучение влияния мутации гена *KRAS* на клиническое течение болезни у пациентов с внутриспеченочным холангиоцеллюлярным раком (ВПХЦР) после хирургического лечения в российской популяции.

Материалы и методы. Проведено молекулярно-генетическое исследование образцов опухолевой ткани 33 больных с внутриспеченочным холангиоцеллюлярным раком, полученных после хирургического лечения с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени.

Результаты. В российской популяции частота мутации гена *KRAS* при ВПХЦР составила 27%, преимущественно в 12 (78%), 13 (33%), 61 (55%), 117 (44%), 146 (44%) кодонах 2, 3, 4-го экзона. В отношении *KRAS*-мутации внутриспеченочный холангиоцеллюлярный рак отличается выраженной гетерогенностью: как правило, имеет место множественная мутация гена *KRAS* в нескольких локусах и ко-мутация в других генах, в частности, в генах *IDH1/IDH2*, *PIK3CA*, *NRAS*, *BRAF*. Мутация гена *KRAS* при ВПХЦР встречается у женщин достоверно чаще. Общая выживаемость была достоверно выше у пациентов с *KRAS*-мутацией по сравнению с диким типом гена. В отношении безрецидивной выживаемости в группах пациентов с мутантным и диким типом гена *KRAS* достоверной разницы выявлено не было.

Заключение. В российской популяции негативной ассоциации между мутацией в гене *KRAS* и клиническими исходами выявлено не было.

Ключевые слова: мутация гена *KRAS*, внутриспеченочный холангиоцеллюлярный рак, хирургическое лечение, клиническое течение

Для цитирования: Гурмиков Б.Н., Калинин Д.В., Никитин И.Г., Жинжило Т.А., Шипилова А.Н., Чжао А.В. Частота и влияние мутации гена *KRAS* на выживаемость больных после хирургического лечения внутриспеченочного холангиоцеллюлярного рака. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 59–69. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-59-69>

Поступила 12.02.2020

Принята после доработки 07.03.2020

Опубликована 28.04.2020

FREQUENCY AND EFFECTS OF MUTATIONS IN THE KRAS GENE ON THE SURVIVAL OF PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA

Beslan N. Gurmikov^{1,*}, Dmitry V. Kalinin¹, Igor G. Nikitin², Tatyana A. Zhinzhiro², Anna N. Shipilova¹, Alexey V. Chzhao¹

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, Moscow, 117997, Russia

² National Medical Research Center Treatment and Rehabilitation Center, Ivankovskoye shosse, 3, Moscow, 125367, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of mutations in the KRAS gene on the clinical course of intrahepatic cholangiocellular cancer (ICC) after surgical treatment in the Russian population.

Materials and methods. A molecular genetic study of tumour tissue samples from 33 patients with intrahepatic cholangiocellular cancer obtained after surgical treatment was carried out using real-time polymerase chain reaction.

Results. In the Russian population, the frequency of mutations in the KRAS gene in ICC was 27%, mainly in 12 (78%), 13 (33%), 61 (55%), 117 (44%) and 146 (44%) codons of 2, 3, 4 exons. In terms of KRAS gene mutations, intrahepatic cholangiocellular cancer is characterised by a pronounced heterogeneity. As a rule, the KRAS gene demonstrates multiple mutations at several loci and co-mutations in other genes, in particular, in IDH1/IDH2, PIK3CA, NRAS and BRAF genes. KRAS gene mutations in ICC were found to be significantly more common in women. The overall survival rate was significantly higher in patients with a KRAS mutation as compared to those with the wild type of the gene. Regarding the relapse-free survival rate in the groups of patients with the mutant and wild type of the KRAS gene, no significant differences were found.

Conclusion. In the Russian population, no negative association between mutations in the KRAS gene and clinical outcomes was observed.

Keywords: KRAS gene mutation, intrahepatic cholangiocarcinoma, surgical treatment, clinical course

For citation: Gurmikov B.N., Kalinin D.V., Nikitin I.G., Zhinzhiro T.A., Shipilova A.N., Chzhao A.V. Frequency and effects of mutations in the KRAS gene on the survival of patients after surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 59–69 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-59-69>

Submitted 12.02.2020

Revised 07.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

Внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак (ВПХЦР) — агрессивная опухоль, исходящая из внутрипеченочных желчных протоков второго и выше порядков [1]. Хирургическое лечение увеличивает безрецидивную выживаемость, однако пятилетняя выживаемость по-прежнему остается низкой. Даже после ради-

кальной операции пятилетняя выживаемость находится в пределах 30% [2]. Системная химиотерапия после хирургического лечения препаратами платины и пиримидинового ряда также не обладает достаточной эффективностью. Неоадьювантная химиотерапия неоперабельных больных практически не влияет на выживаемость [3].

Хотя достигнуты большие успехи при лечении таргетными препаратами некоторых видов опухоли в частности таких, как колоректальный рак, их использование при лечении внутрипеченочного холангиоцеллюлярного рака не стандартизировано в протоколах по лечению данной опухоли. Во многом это обусловлено недостаточным пониманием молекулярно-генетических aberrаций, лежащих в основе патогенеза данной опухоли.

KRAS-мутация является наиболее распространенной при различных видах опухолей. Согласно зарубежным авторам, мутация гена KRAS — одна из наиболее распространенных мутаций при ВПХЦР [4]. Наличие или отсутствие мутации этого гена имеет очень важное значение в терапии таргетными препаратами некоторых опухолей, в частности колоректального рака. Такой подход позволил добиться колоссальных результатов по увеличению общей и безрецидивной выживаемости пациентов с колоректальным раком. Однако влияние мутации гена KRAS на клиническое течение при внутрипеченочном холангиоцеллюлярном раке изучено недостаточно. В отечественных публикациях мы не встречали исследований, направленных на изучение KRAS-мутации на прогноз выживаемости больных с ВПХЦР.

Таким образом, **целью** данной работы является изучение влияния мутации гена KRAS на клиническое течение болезни у пациентов с внутрипеченочным холангиоцеллюлярным раком после хирургического лечения в российской популяции.

Материалы и методы

В анализ включены пациенты, находившиеся на лечении в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России с 2011 по 2013 г. в количестве 33 человек с диагнозом «внутрипеченочный холангиоцеллюлярный рак». Все пациенты подверглись хирургическому лечению — резекции печени различного объема. Женщины были в подавляющем большинстве (23; 70%), мужчины — 10 (30%). Возраст больных варьировал от 31 до 74 лет. Неоадьювантная химиотерапия никому не проводилась. Адьювантная полихимиотерапия (АПХТ) проводилась 32 больным, 1 больному АПХТ не проводилась по причине отказа больного. АПХТ после операции проводилась, как правило, в режиме GEMOX (GEMCIS), в ряде случаев в сочетании с 5-фторурацилом. Пациенты отслежены в отдаленном периоде от 18 до 85 месяцев. С целью оценки

наличия мутации в гене KRAS выполнено молекулярно-генетическое исследование опухолевой ткани из удаленного макропрепарата с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) в соответствии с протоколами использованных коммерческих наборов на приборе CFX 96 «Bio-rad», (США).

Выделение ДНК из опухолевой ткани проводилось коммерческим набором DNA Sample Preparation kit «Roche» (Германия). В нашем исследовании использована технология TaqMan Assay, в основе которой лежит использование 5'-экзонуклеазной активности полимеразы.

Молекулярно-генетический анализ проводился в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный Центр»» Минздрава России.

Статистическая обработка полученных материалов проводилась с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, США). Связь между наличием мутации в гене KRAS с клинико-демографическими параметрами и характеристиками опухоли была оценена с помощью теста χ^2 , или точного критерия Фишера. Общая выживаемость после операции была рассчитана с использованием метода Каплана — Мейера. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из всех исследованных 33 образцов опухолевой ткани мутация гена KRAS выявлена в 9 (27%) случаях. Мутация в гене KRAS в нашей работе во всех случаях выявлена у лиц женского пола. Только в 2 случаях удалось выполнить резекцию R0 (28%), в остальных 7 случаях выполнена резекция R1–R2 (72%). Гистологически опухоль была представлена умеренно дифференцированной (6; 66%) и низкодифференцированной (3; 34%) аденокарциномой. Высокодифференцированная аденокарцинома не встречалась ни в одном случае. В 4 случаях опухоль была 3А стадии, в 3 случаях — 1Б стадия и в 2 случаях — 2 стадия.

Клинико-демографические показатели пациентов и характеристики опухоли (пол, возраст, размер опухоли, степень дифференцировки, стадия, радикальность операции), а также связь мутации гена KRAS с этими показателями показаны в таблице 1.

При анализе мутационного статуса мутация гена KRAS в одном локусе (13 кодон 2 экзона) встречалась только в одном случае, во всех остальных случаях наблюдались сочетанные мутации в нескольких локусах: в 6 случаях в 12 кодоне 2 экзона, в 3 — в 13 кодоне 2 экзона,

Таблица 1. Связь мутации гена *KRAS* с клинико-демографическими показателями пациентов и характеристиками опухоли**Table 1.** Association of mutations in the *KRAS* gene with the clinical demographic parameters of patients and tumour characteristics

Клинико-демографические показатели и характеристики опухоли	Количество пациентов N = 33 (%)	Статус гена <i>KRAS</i>		Достоверность, статистическая значимость при p < 0,05
		KRAS– (дикий тип), n = 24 (63%)	KRAS+ (мутирован- ный тип), n = 9 (27%)	
Пол				
Мужчины	10	10	0	p = 0,0204*
Женщины	23	14	9	
Возраст				
<60 лет	21	16	5	p = 0,4205
≥60 лет	12	8	4	
Размер опухоли				
≤5 см	15	14	1	p = 0,0153*
>5 см	18	10	8	
Степень дифференцировки				
Умереннодифференцированная аденокарцинома	23	16	7	p = 0,5362
Низкодифференцированная аденокарцинома	10	8	2	
Стадия				
1–2	14	10	4	p = 0,9591
3–4	17	12	5	
Метастазы в регионарных лимфатических узлах				
Есть	8	5	3	p = 0,4555
Нет	25	19	6	
Сосудистая инвазия				
Есть	15	9	6	p = 0,1340
Нет	18	15	3	
Радикальность операции				
R0	11	9	2	p = 0,4070
R1–2	22	15	7	

в 3 — в 61 кодоне 3 экзона, в 1 — в 112 кодоне 4 экзона, в 2 — в 117 кодоне 4 экзона, в 4 — в 146 кодоне 4 экзона. Кроме того, в 4 случаях (44%) мутация в гене *KRAS* сочеталась с другими мутациями (в 1 случае с мутациями в генах *BRAF* — экзон 14, *PIK3CA* — экзоны 9, 20, 21, *IDH1/IDH2* — экзон 4; в 1 случае с мутациями в генах *PIK3CA* — экзоны 9, 20, *IDH1* — экзон 4; в остальных 2 случаях с мутациями в генах *PIK3CA* — экзон 10 и *NRAS* — экзон 4).

Ген *KRAS* является одним из ключевых звеньев сигнального пути EGFR-KRAS-BRAF-MEK-MAPK, который регулирует клеточную пролиферацию, ангиогенез, апоптоз [5]. Он регулирует синтез цитоплазматического белка *KRAS*, участвующего во внутриклеточной передаче сигнала от рецепторов факторов роста. Ген *KRAS* относится к протоонкогенам. При злокачественных опухолях человека он довольно распространен, и его активирующие соматические мутации обнаруживаются примерно в 30–40% случаев. Чаще всего эти

мутации локализуются в экзоне 2 (кодоны 12 и 13) и реже в экзоне 3 (кодоны 59 и 61) или в экзоне 4 (кодоны 117 и 146) [6, 7].

В настоящее время частота встречаемости мутации гена *KRAS* при внутрипеченочной холангиокарциноме оценена в нескольких исследованиях, но результаты очень вариабельны. Например, частота встречаемости мутаций генов *KRAS* при внутрипеченочной холангиокарциноме варьирует от 0 до 32% [8, 9]. В нашем исследовании мутация гена *KRAS* в российской популяции была выявлена в 27% (n = 9) при ВПХЦР.

На сегодняшний день ни в одной отечественной публикации не представлены данные по оценке влияния *KRAS*-мутации на клиническое течение при ВПХЦР, хотя мутация гена *KRAS* одна из наиболее частых мутаций при этом типе рака.

В нескольких зарубежных исследованиях было показано, что наличие мутации

гена *KRAS* оказывает негативное влияние на прогноз в ВПХЦР [10, 11]. Нами изучено влияние наличия мутации в гене *KRAS* на клинико-морфологические характеристики и исходы больных с ВПХЦР в российской популяции.

Анализ влияния мутации гена *KRAS* на общую выживаемость пациентов представлен на рисунке 1.

Данные нашей работы свидетельствуют о том, что группа пациентов с мутацией гена *KRAS* имела лучшую общую выживаемость по сравнению с пациентами с диким типом гена *KRAS*. Анализ выживаемости Каплана — Мейера с определением теста Кокса — Мендела, который более информативен при выборках малого

размера, показал достоверную статистическую значимость $p = 0,0055$ ($p < 0,05$).

Результаты оценки влияния мутации в гене *KRAS* на безрецидивную выживаемость представлены на рисунке 2.

Согласно результатам анализа Каплана — Мейера данных за достоверные различия в группах пациентов с *KRAS*-мутацией и диким типом этого гена в отношении безрецидивной выживаемости не получено. Log-rank test, $p = 0,1754$, критерий Кокса — Мендела, $p = 0,1983$.

Согласно нашим результатам, в российской популяции мутация гена *KRAS* при ВПХЦР ассоциирована с лучшей выживаемостью

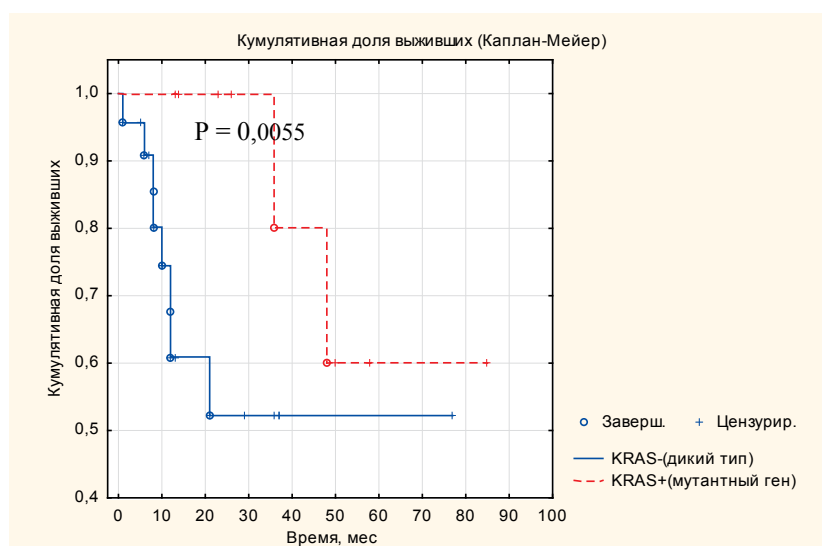


Рис. 1. Анализ влияния *KRAS*-мутации на общую выживаемость.
Fig. 1. Effect of *KRAS* gene mutations on the overall survival.

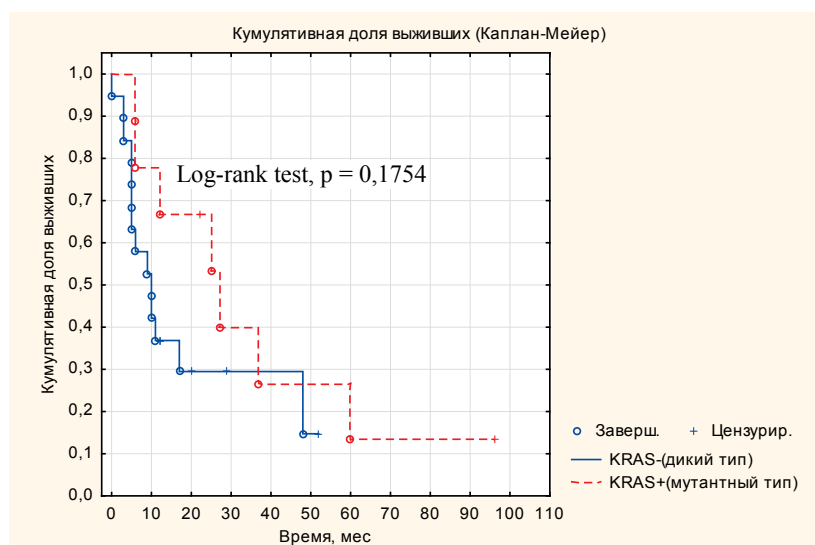


Рис. 2. Анализ влияния *KRAS*-мутации на безрецидивную выживаемость.
Fig. 2. Effect of *KRAS* gene mutations on relapse-free survival.

и не оказывает негативного влияния на безрецидивную выживаемость. Нами не получено достоверных различий в группах пациентов с мутантным геном *KRAS* и диким типом гена *KRAS* в отношении безрецидивной выживаемости.

Отсутствие негативного влияния на общую выживаемость и рецидив, возможно, обусловлено длительным течением злокачественного процесса при ВПХЦР, в течение которого, на фоне мутации гена *KRAS*, происходит снижение степени дифференцировки исходно высокодифференцированной опухоли с относительно более благоприятным течением. Подобное объяснение предложено в исследовании пациентов с колоректальным раком, где лучшие результаты выживаемости были у пациентов с выявленной *KRAS*-мутацией, которую принято считать неблагоприятным фактором в отношении исходов у пациентов с колоректальным раком [12]. Кроме того, отсутствие негативного влияния *KRAS*-мутации обусловлено возможным влиянием мутаций в других генах, в частности в генах *PIK3CA*, *IDH1/IDH2*. В нашем исследовании были получены сочетанные ко-мутации гена *KRAS* в половине случаев с генами *PIK3CA*, *IDH1/IDH2*, *BRAF* и ни одного случая сочетанной мутации с геном *MET*. Так, в исследовании Walter et al. (2017) показано улучшение выживаемости пациентов с ВПХЦР на фоне мутации *IDH1/2*. При этом медиана общей выживаемости пациентов с мутантным геном *KRAS* составила 28,2 месяца по сравнению с 11,6 месяцами для дикого типа *KRAS* ($p = 0,025$) [13]. А также Wang et al. (2017) показали, что ген *MET* ассоциирован с худшими исходами в отношении общей выживаемости и рецидива [14].

При оценке взаимосвязи гена *KRAS* и клинико-демографических показателей мы выявили взаимосвязь пола с частотой выявления мутации гена *KRAS* при ВПХЦР. В нашем исследовании мутантный ген выявлялся исключительно у женщин. Исходя из этого можно предположить, что женский пол является фактором риска развития ВПХЦР. Учитывая небольшой объем выборки, данный аспект требует дальнейшего изучения.

Мутационный статус гена *KRAS* может быть использован как прогностический и особенно как предиктивный маркер эффективности лечения и ассоциирован с возможной устойчивостью к ингибиторам рецепторных тирозинкиназ, а также к монотерапии ингибиторами mTOR [15].

С другой стороны, мутантный ген *KRAS* с различными нуклеотидными заменами активирует разные сигнальные пути, в частности сигнальный путь MEK [16], что может быть связано с чувствительностью опухолевых клеток при ВПХЦР к ингибиторам MEK и ингибиторам Hsp90, а также в комбинации сорафениба или ингибиторов MEK с ингибиторами АКТ и/или mTOR.

В настоящее время не утверждены таргетные препараты, направленные на *KRAS*-мутацию, хотя статус гена *KRAS* имеет решающее значение при назначении препаратов против EGFR-антител, поскольку обычно такая мутация придает устойчивость к этим препаратам, в частности при колоректальном раке [17]. При ВПХЦР связь между состоянием гена *KRAS* и эффективностью препаратов против EGFR-антител остается неопределенной [18]. С учетом высокой частоты *KRAS*-мутации при ВПХЦР представляется целесообразным проведение научных исследований для оценки эффективности таргетных препаратов — ингибиторов mTOR и MEK в сочетании с сорафенибом в российской популяции.

Таким образом, в заключение можно отметить, что в российской популяции частота мутации гена *KRAS* при внутриспеченочном холангиоцеллюлярном раке составила 27%, преимущественно в 12 (78%), 13 (33%), 61 (55%), 117 (44%), 146 (44%) кодонах 2, 3, 4 экзона. В отношении *KRAS*-мутации ВПХЦР отличается выраженной гетерогенностью: как правило, имеет место множественная мутация гена *KRAS* в нескольких локусах и ко-мутация в других генах. Мутация гена *KRAS* при ВПХЦР, как правило, встречается у женщин. В российской популяции негативной ассоциации между мутацией в гене *KRAS* и клиническими исходами выявлено не было.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Комитетом по этике научных исследований федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, Россия), протокол № С-4 от 14.06.2019 г.

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the Ethical Committee of the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery (27 Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, Russia), protocol No. C-4 of 06/14/2019).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. Pellino A., Loupakakis F., Cadamuro M., Dadduzio V., Fassan M., Guido M., et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 40. DOI: 10.21037/tgh.2018.07.02
2. Mavros M.N., Economopoulos K.P., Alexiou V.G., Pawlik T.M. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014; 149(6): 565–574. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5137
3. Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15(2): 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157
4. Churi C.R., Shroff R., Wang Y., Rashid A., Kang H.C., Weatherly J., et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: Prognostic and therapeutic implications. *PLoS One.* 2014; 9(12): e115383. DOI: 10.1371/journal.pone.0115383
5. Водолажский Д.И., Антоненко А.В., Двадненко К.В., Владимирова Л.Ю., Геворкян Ю.А., Касаткин В.Ф., Максимов А.Ю. Связь мутации гена KRAS с клинико-патологическими особенностями колоректального рака у пациентов юга России. *Международный журнал экспериментального образования.* 2014; (1–1): 65–68.
6. Loupakakis F., Ruzzo A., Cremolini C., Vincenzi B., Salvatore L., Santini D., et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101(4): 715–721. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605177
7. Boeckx N., Peeters M., Van Camp G., Pauwels P., Op de Beeck K., Deschoolmeester V. Prognostic and Predictive Value of RAS Gene Mutations in Colorectal Cancer: Moving Beyond KRAS Exon 2. *Drugs.* 2015; 75(15): 1739–1756. DOI: 10.1007/s40265-015-0459-x
8. Pignochino Y., Sarotto I., Peraldo-Neia C., Penachioni J.Y., Cavalloni G., Migliardi G., et al. Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas. *BMC Cancer.* 2010; 10: 631. DOI: 10.1186/1471-2407-10-631
9. Zou S., Li J., Zhou H., Frech C., Jiang X., Chu J.S.C., et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat. Commun.* 2014; 5: 5696. DOI: 10.1038/ncomms5696
10. Robertson S., Hyder O., Dodson R., Nayar S.K., Poling J., Beierl K., et al. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum. Pathol.* 2013; 44(12): 2768–2773. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.07.026
11. Wang Zh., Wang X.-Y., Li J.-H., Zhu W.-W. Prognostic values of prevalent gene mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016; 9(10): 18989–19001. URL: www.ijcem.com / ISSN:1940-5901/IJCEM0031067
12. Беляева А.В. Мутации в гене K-ras у больных колоректальным раком: эпидемиология и клиническое значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2012. 24 с. URL: <http://www.dslib.net/onkologia/mutacii-v-gene-k-ras-u-bolnyh-kolorektalnym-rakom-jepidemiologija-i-klinicheskie.html>
13. Walter D., Hartmann S., Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: Potential impact of genomic studies on clinical management. *Z. Gastroenterol.* 2017; 55(6): 575–581. DOI: 10.1055/s-0043-102581
14. Wang Sh.-Ch., Wu Y.-T., Lui T.-T., Weng Sh.-W., You H.-L., Wei Y.-Ch., et al. Amplification and overexpression of the MET gene in intrahepatic cholangiocarcinoma correlate with adverse pathological features and worse clinical outcome. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 10(6): 6809–6817. URL: www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0043582
15. Deng Y., Wang L., Tan S., Kim G.P., Dou R., Chen D., et al. KRAS as a predictor of poor prognosis and benefit from postoperative FOLFOX chemotherapy in patients with stage II and III colorectal cancer. *Mol. Oncol.* 2015; 9(7): 1341–1347. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.03.006
16. Ihle N.T., Byers L.A., Kim E.S., Saintigny P., Lee J.J., Blumenschein G.R., et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104(3): 228–239. DOI: 10.1093/jnci/djr523
17. Harder J., Waiz O., Otto F., Geissler M., Olschewski M., Weinhold B., et al. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(36): 4511–4517. DOI: 10.3748/wjg.15.4511
18. Qiu L.X., Mao C., Zhang J., Zhu X.D., Liao R.Y., Xue K., et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46(15): 2781–2787. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.022

References

- Pellino A., Loupakakis F., Cadamuro M., Dadduzio V., Fassan M., Guido M., et al. Precision medicine in cholangiocarcinoma. *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 3: 40. DOI: 10.21037/tgh.2018.07.02
- Mavros M.N., Economopoulos K.P., Alexiou V.G., Pawlik T.M. Treatment and prognosis for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg.* 2014; 149(6): 565–574. DOI: 10.1001/jamasurg.2013.5137
- Rizvi S., Khan S.A., Hallemeier C.L., Kelley R.K., Gores G.J. Cholangiocarcinoma — evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018; 15(2): 95–111. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.157
- Churi C.R., Shroff R., Wang Y., Rashid A., Kang H.C., Weatherly J., et al. Mutation profiling in cholangiocarcinoma: Prognostic and therapeutic implications. *PLoS One.* 2014; 9(12): e115383. DOI: 10.1371/journal.pone.0115383
- Vodolazhskii D.I., Antonets A.V., Dvadenko K.V., Vladimirova L.Yu., Gevorkyan Yu.A., Kasatkin V.F., Maksimov A.Yu. Association of KRAS mutant type with clinico-pathological features of colorectal cancer in patients in the South of Russia. *Mezhdunarodnyi Zhurnal Eksperimental'nogo Obrazovaniya.* 2014; (1–1): 65–68 (In Russ., English abstract).
- Loupakis F., Ruzzo A., Cremolini C., Vincenzi B., Salvatore L., Santini D., et al. KRAS codon 61, 146 and BRAF mutations predict resistance to cetuximab plus irinotecan in KRAS codon 12 and 13 wild-type metastatic colorectal cancer. *Br. J. Cancer.* 2009; 101(4): 715–721. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605177
- Boeckx N., Peeters M., Van Camp G., Pauwels P., Op de Beeck K., Deschoolmeester V. Prognostic and Predictive Value of RAS Gene Mutations in Colorectal Cancer: Moving Beyond KRAS Exon 2. *Drugs.* 2015; 75(15): 1739–1756. DOI: 10.1007/s40265-015-0459-x
- Pignochino Y., Sarotto I., Peraldo-Neia C., Penachioni J.Y., Cavalloni G., Migliardi G., et al. Targeting EGFR/HER2 pathways enhances the antiproliferative effect of gemcitabine in biliary tract and gallbladder carcinomas. *BMC Cancer.* 2010; 10: 631. DOI: 10.1186/1471-2407-10-631
- Zou S., Li J., Zhou H., Frech C., Jiang X., Chu J.S.C., et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat. Commun.* 2014; 5: 5696. DOI: 10.1038/ncomms5696
- Robertson S., Hyder O., Dodson R., Nayar S.K., Poling J., Beierl K., et al. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum. Pathol.* 2013; 44(12): 2768–2773. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.07.026
- Wang Zh., Wang X.-Y., Li J.-H., Zhu W.-W. Prognostic values of prevalent gene mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2016; 9(10): 18989–19001. URL: www.ijcem.com / ISSN:1940-5901/IJCEM0031067
- Belyaeva A.V. *Mutations in the K-ras gene in colorectal cancer patients: epidemiology and clinical significance*: Extended abstract of Cand. Med. Sci. dissertation. St. Petersburg, 2012. 24 p. (In Russ.). Available mode: <http://www.dslib.net/onkologia/mutacii-v-gene-k-ras-u-bolnyh-kolorektalnym-rakom-jepidemiologija-i-klinicheskie.html>
- Walter D., Hartmann S., Waidmann O. Update on cholangiocarcinoma: Potential impact of genomic studies on clinical management. *Z. Gastroenterol.* 2017; 55(6): 575–581. DOI: 10.1055/s-0043-102581
- Wang Sh.-Ch., Wu Y.-T., Lui T.-T., Weng Sh.-W., You H.-L., Wei Y.-Ch., et al. Amplification and overexpression of the MET gene in intrahepatic cholangiocarcinoma correlate with adverse pathological features and worse clinical outcome. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2017; 10(6): 6809–6817. URL: www.ijcep.com / ISSN:1936-2625/IJCEP0043582
- Deng Y., Wang L., Tan S., Kim G.P., Dou R., Chen D., et al. KRAS as a predictor of poor prognosis and benefit from postoperative FOLFOX chemotherapy in patients with stage II and III colorectal cancer. *Mol. Oncol.* 2015; 9(7): 1341–1347. DOI: 10.1016/j.molonc.2015.03.006
- Ihle N.T., Byers L.A., Kim E.S., Saintigny P., Lee J.J., Blumenschein G.R., et al. Effect of KRAS oncogene substitutions on protein behavior: implications for signaling and clinical outcome. *J. Natl. Cancer Inst.* 2012; 104(3): 228–239. DOI: 10.1093/jnci/djr523
- Harder J., Waiz O., Otto F., Geissler M., Olschewski M., Weinhold B., et al. EGFR and HER2 expression in advanced biliary tract cancer. *World J. Gastroenterol.* 2009; 15(36): 4511–4517. DOI: 10.3748/wjg.15.4511
- Qiu L.X., Mao C., Zhang J., Zhu X.D., Liao R.Y., Xue K., et al. Predictive and prognostic value of KRAS mutations in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab: a meta-analysis of 22 studies. *Eur. J. Cancer.* 2010; 46(15): 2781–2787. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.05.022

Вклад авторов

Гурмиков Б.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ

и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Калинин Д.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение экспериментов, сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Никитин И.Г

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Жинжило Т.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — проведение экспериментов.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Шипилова А.Н.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Чжао А.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Author contributions

Gurmikov B.N.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kalinin D.V.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting experimental research, data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Nikitin I.G.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Zhinzhiro T.A.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — conducting experimental research.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Shipilova A.N.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Chzhao A.V.

Conceptualisation — concept formation.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Гурмиков Беслан Нуралиевич* — кандидат медицинских наук, доцент, врач-хирург отделения онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>

Контактная информация: e-mail: gurmikov@mail.ru; тел.: +7 (963) 171-57-34;

ул. Большая Серпуховская, д. 27, г. Москва, 117997, Россия.

Калинин Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Никитин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-Реабилитационный Центр»» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Жинжило Татьяна Александровна — врач — лабораторный генетик клинко-диагностической лаборатории федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-Реабилитационный Центр»» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4948-001X>

Beslan N. Gurmikov* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Surgeon, Oncology Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-5958-3608>

Contact information: e-mail: gurmikov@mail.ru; tel.: +7 (963) 171-57-34;

Bolshaya Serpukhovskaya str., 27, 117997, Moscow, Russia.

Dmitry V. Kalinin — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Department of Anatomical pathology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Igor G. Nikitin — Dr. Sci. (Med.), Prof., Director, National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center".

<https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Tatyana A. Zhinzilo — laboratory genetic doctor, Clinic-Diagnostic Laboratory, National Medical Research Center "Treatment and Rehabilitation Center".

<https://orcid.org/0000-0003-4948-001X>

Шипилова Анна Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2012-5938>

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор заместитель директора федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Anna N. Shipilova — Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Oncology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0003-2012-5938>

Aleksei V. Chzhao — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА, С ПЕРИНАТАЛЬНЫМ ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Е. И. Клещенко, М. П. Яковенко*, Д. А. Каюмова, М. Г. Кулагина,
Е. В. Боровикова, Е. П. Апалькова, А. Ф. Комаров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Определить частоту структурного повреждения пирамидного тракта в области *crus posterius capsulae internaе* у детей, рожденных с массой тела менее полутора килограммов с перинатальным гипоксическим поражением нервной системы с помощью определения значения фракционной анизотропии по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в 39 недель постконцептуального возраста (ПКВ).

Материалы и методы. Обследовано 68 детей, рожденных с очень низкой массой тела, и 59 детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, имеющих в 39 недель постконцептуального возраста структурные изменения головного мозга по данным нейросонографии. В 39 недель постконцептуального возраста детям, вошедшим в исследование, проводилась диффузно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ МРТ) с определением значения фракционной анизотропии.

Результаты. В 39 недель ПКВ у всех детей имелись нарушения неврологического статуса. При проведении ДТ МРТ областью интереса явилось *crus posterius capsulae internaе*. Значимых различий в характере структурных повреждений пирамидного тракта в области интереса между детьми, рожденными с очень низкой и экстремально низкой массой тела, не отмечалось.

Заключение. Повреждение пирамидного тракта отмечается у 22,0% детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, и у 13,2% детей, рожденных с очень низкой массой тела, частичная деструкция проводящих путей у 47,5 и 45,6% детей соответственно. Неповрежденные пирамидные тракты визуализировались у 30,5% детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, и 41,2% детей, рожденных с очень низкой массой тела.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, перинатальное повреждение, диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография, фракционная анизотропия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Клещенко Е.И., Яковенко М.П., Каюмова Д.А. Кулагина М.Г., Боровикова Е.В., Апалькова Е.П., Комаров А.Ф. Характеристика поражения нервной системы у детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, с перинатальным гипоксическим поражением нервной системы. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 70–80. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-70-80>

Поступила 12.01.2020

Принята после доработки 04.03.2020

Опубликована 28.04.2020

CHARACTERISTICS OF NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN CHILDREN BORN WITH A VERY LOW AND EXTREMELY LOW BIRTHWEIGHT AND PERINATAL HYPOXIC BRAIN INJURY

Elena I. Kleshchenko, Margarita P. Yakovenko*, Dilbar A. Kayumova,
Mariya G. Kulagina, Elena V. Borovikova, Elena P. Apalkova, Aleksandr F. Komarov

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To determine the frequency of structural damage to the pyramidal tract in the region of crus posterior capsulae internae in children with a birthweight of less than one and a half kilograms with perinatal hypoxic damage to the nervous system using the value of fractional anisotropy according to diffusion-tensor magnetic resonance imaging at 39 weeks of post-conceptual age (PCA).

Materials and methods. The study included 68 children born with a very low birthweight and 59 children with an extremely low birthweight demonstrating brain structural changes at 39 weeks of postconceptual age according to neurosonography. At 39 weeks of postconceptual age, the children included in the study underwent diffuse tensor magnetic resonance imaging (DT MRI) with the determination of fractional anisotropy.

Results. At 39 weeks of PCA, all children had impaired neurological status. During DT MRI, the area of interest was crus posterior capsulae internae. Significant differences in the nature of structural damage to the pyramidal tract in the area of interest between children born with a very low and extremely low birthweight were not observed.

Conclusion. Damage to the pyramidal tract was observed in 22.0% of children born with an extremely low birthweight, and in 13.2% of children born with a very low birthweight; partial destruction of the pathways was noted in 47.5% and 45.6% of children, respectively. Intact pyramidal tracts were visualized in 30.5% of children born with an extremely low birthweight and 41.2% of children born with a very low birthweight.

Keywords: preterm neonates, diffusion tensor magnetic resonance imaging, perinatal injury

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kleshchenko E.I., Yakovenko M.P., Kayumova D.A., Kulagina M.G., Borovikova E.V., Apalkova E.P., Komarov A.F. Characteristics of nervous system damage in children born with a very low and extremely low birthweight and perinatal hypoxic brain injury. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 70–80 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-70-80>

Submitted 12.01.2020

Revised 04.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

В последние десятилетия в России и за рубежом становится все более актуальным вопрос выхаживания детей, рожденных с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) [1, 2]. В Российской Федерации данное обстоятельство связано с введением новых критериев живорождения, рекомендуемых ВОЗ с 1974 года [3]. По данным Минздрава РФ, в 2018 году в России родились живыми 1 578 665 детей, из них 0,66% (10 419) с весом от 1000 до 1499 г и 0,39% (6156) с весом менее 1000 г. В то же время в Краснодарском крае родились живыми 66 775 детей, из них с ОНМТ 0,50% (334), а с ЭНМТ — 0,29% (193) [4]. Также по данным ВОЗ в течение последних двадцати лет зарегистрировано повышение количества преждевременных родов [5].

Во всем мире, в том числе и в России, в то же время отмечается снижение уровня смертности новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ в связи с улучшением технологий выхаживания. При этом заболеваемость данной категории детей не отмечается аналогичным снижением [6, 7]. Глубоко недоношенные дети образуют группу повышенного риска формирования нарушений в функционировании нервной системы [8, 9].

В связи с влиянием внутриутробной гипоксии, а также морфологической незрелости, для новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ характерно огромное количество различных патологических состояний, таких как перинатальное гипоксическое поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС), ретинопатия новорожденных, формирование бронхолегочной дисплазии (БЛД), а также развитие некротизирующего энтероколита (НЭК) [10, 11].

Сегодняшние эпидемиологические исследования свидетельствуют о значимой роли перинатальных поражений нервной системы в развитии дезадаптации и инвалидизации недоношенного ребенка в дальнейшем [12, 13].

В настоящее время все так же является актуальным вопрос поиска способа раннего прогнозирования формирования неврологических нарушений у детей, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ [14].

Золотым стандартом нейровизуализации в последние десятилетия является магнитно-резонансная томография (МРТ) [15, 16]. В зависимости от поставленных задач используется определенный режим МРТ [17]. Диффузионно-тензорный режим МРТ (ДТ МРТ) позволяет оценить целостность проводящих

путей нервной системы [18]. Оценка данных ДТ МРТ у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ позволит выявить нарушения, такие как повреждение пирамидного тракта в области *crus posterius capsulae internae*, не визуализирующиеся при проведении МРТ в стандартных неонатальных режимах, а также спрогнозировать риск развития двигательных нарушений в дальнейшем.

Цель исследования: определить частоту структурного повреждения пирамидного тракта в области *crus posterius capsulae internae* у детей, рожденных с массой тела менее полутора килограммов с перинатальным гипоксическим поражением нервной системы с помощью определения значения фракционной анизотропии по данным диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии в 39 недель постконцептуального возраста.

Материалы и методы

В данной работе были обследованы 127 недоношенных, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ в 2017–2018 годах. Дети были рождены в Краевом перинатальном центре, а затем в течение первого года находились под наблюдением в Детском диагностическом центре ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Минздрава Краснодарского края. Постконцептуальный возраст (ПКВ) детей на момент исследования составлял 39 недель. Дети были разделены на две группы в зависимости от массы тела при рождении: первая — 59 детей, рожденных массой тела до 1000 г, вторая — 68 детей, рожденных с массой тела от 1000 до 1500 г.

Критерии включения: масса тела при рождении менее 1500 г, клинически установленный диагноз ПП ЦНС, наличие структурных изменений по данным нейросонографии (НСГ) в 39 недель ПКВ.

Критерии исключения: выявленные пороки развития нервной системы, гидроцефалия, инфекционное поражение нервной системы.

Оценивался анамнез беременности, гестационный возраст и масса тела при рождении, необходимость респираторной поддержки, наличие и степень дыхательной недостаточности (с использованием шкалы Сильвермана [15]), соматический статус новорожденных, основные синдромы ПП ЦНС, результаты НСГ и ДТ МРТ. При проведении ДТ МРТ областью интереса было *crus posterius capsulae internae*, наличие структурного повреждения пирамидного тракта давалось на основании значений фракционной анизотропии.

Полученные результаты были обработаны с использованием параметрических статистических методов. Цифровые параметры были представлены в виде средней арифметической величины (M) с определением ошибки репрезентативности (m). Статистическая значимость различий относительных показателей интерпретировались с использованием двустороннего точного критерия Фишера и критерия χ^2 Пирсона. Различия трактовались как достоверные при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Значимых различий по полу между группами исследования не отмечалось. Количество мальчиков в I группе составило 71,2%, во второй группе 66,2% ($p > 0,05$), девочек — в I группе 28,2%, во II группе — 33,8% ($p > 0,05$). Различия по массе тела детей при рождении и гестационному возрасту представлены в таблице 1.

Средняя масса при рождении ребенка из первой группы составила 829,8 г, из второй — 1304,1 г. Средний гестационный возраст при рождении в первой группе 26,7 недели, во второй группе — 28,9 недели.

При ретроспективном анализе настоящей беременности между группами исследования были выявлены следующие различия. Хроническая фетоплацентарная недостаточность регистрировалась у 49,2% детей, рожденных с массой тела менее одного килограмма, и у 30,9% детей, рожденных с массой тела от одного до полутора килограмм ($p < 0,05$). Длительность безводного периода более суток достоверно значимо чаще отмечалась среди второй группы детей (I группа — 6,8%, II груп-

па — 19,1%, $p < 0,05$). Пренатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома статистически чаще проводилась во второй группе (I группа — 13,7%, II группа — 27,9%, $p < 0,05$).

В первые сутки после рождения значимых различий между детьми не отмечалось, за исключением более частой регистрации дыхательной недостаточности по шкале Сильвермана среди новорожденных из I группы (I группа — 69,5%, II группа — 48,5%, $p < 0,05$), в то время как среди новорожденных из II группы достоверно значимо чаще регистрировалась II стадия дыхательной недостаточности (I группа — 27,1%, II группа — 44,1%, $p < 0,05$).

Длительность зондового питания девять недель и более значимо чаще регистрировалась среди детей, рожденных с ЭНМТ (I группа — 50,8%, II группа — 14,7%, $p < 0,05$), а среди детей, рожденных с ОНМТ, чаще была 7–8 недель (I группа — 42,2%, II группа — 63,2%, $p < 0,05$).

Значимых различий в течение острого периода ПП ЦНС между детьми не отмечалось (табл. 2).

У всех детей, вошедших в данное исследование, в остром периоде ПП ЦНС регистрировался синдром угнетения. У каждого 10-го из I группы и каждого 16-го из II группы развивались неонатальные судороги. Повышение внутричерепного давления диагностировалось у каждого третьего ребенка, рожденного с ЭНМТ, и каждого четвертого, рожденного с ОНМТ. Мозговая кома отмечалась у 8,5% детей из I группы и 2,9% из II группы.

К 39 неделям ПКВ все дети самостоятельно сосали. В неврологическом статусе между

Таблица 1. Характеристика групп новорожденных
Table 1. Characteristics of neonate groups

Показатели		I группа, n = 59	II группа, n = 68
Масса тела при рождении, г	Диапазон	1010–1490	490–990
	$M \pm m$	$1304,1 \pm 17,2$	$829,8 \pm 16,6$
Гестационный возраст, недели	Диапазон	27–31	24–30
	$M \pm m$	$28,9 \pm 0,1$	$26,7 \pm 0,2$

Таблица 2. Острый период перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы
Table 2. Acute period of perinatal hypoxic injury of central nervous system

Клинические синдромы	I группа, n = 59		II группа, n = 68		Достоверность различий
	абс.	%	абс.	%	
Синдром угнетения	59	100	68	100	$p > 0,05^*$
Неонатальные судороги	6	10,2	4	5,9	$p > 0,05^{**}$
Мозговая кома	5	8,5	2	2,9	$p > 0,05^{**}$
Гипертензионный синдром	21	35,6	16	23,5	$p > 0,05^*$

Примечание: для определения достоверности различий использовались: * — критерий χ^2 Пирсона, ** — критерий Фишера.

Note: statistically significant differences were determined using: * — Pearson's χ^2 test, ** — Fisher's test.

Таблица 3. Основные изменения в неврологическом статусе в 39 недель постконцептуального возраста
Table 3. Major alterations of neurological status in 39 weeks of postconceptual age

Клинические синдромы	I группа, n = 59		II группа, n = 68		Достоверность различий
	абс.	%	абс.	%	
Гипотония	56	94,9	66	97,1	$p > 0,05^*$
Судорожный синдром	4	6,8	1	1,5	$p > 0,05^{**}$
Синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	32	54,2	26	38,2	$p > 0,05^*$
Быстрое угасание физиологических рефлексов	49	83,1	47	69,1	$p > 0,05^*$
Синдром вегето-висцеральной дисфункции	59	100	68	100	$p > 0,05^*$
Снижение порога startle-реакции	30	50,9	27	39,7	$p > 0,05^*$

Примечание: для определения достоверности различий использовались: * — критерий χ^2 Пирсона, ** — критерий Фишера.

Note: statistically significant differences were determined using: * — Pearson's χ^2 test, ** — Fisher's test.

Таблица 4. Результаты ультразвукового исследования головного мозга в 39 недель постконцептуального возраста
Table 4. Results of brain ultrasound in 39 weeks of postconceptual age

УЗ-признаки	I группа, n = 59		II группа, n = 68		Достоверность различий
	абс.	%	абс.	%	
Повышение эхогенности перивентрикулярной области	59	100	68	100	$p > 0,05^*$
Внутрижелудочковые кровоизлияния	47	79,7	25	36,8	$p > 0,05^*$
Кистозная перивентрикулярная лейкомаляция	11	18,6	8	11,8	$p > 0,05^{**}$

Примечание: для определения достоверности различий использовались: * — критерий χ^2 Пирсона, ** — критерий Фишера.

Note: statistically significant differences were determined using: * — Pearson's χ^2 test, ** — Fisher's test.

ними также не отмечалось значимых различий клинически (табл. 3).

Практически у всех исследуемых отмечалось мышечная гипотония. Вегетативная дисфункция регистрировалась у 100% исследуемых лиц. У каждого второго из I группы и каждого третьего из II группы диагностировался синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости и снижение порога *startle*-реакции. Быстрое угасание рефлексов новорожденного выявлялось у 83,1% детей из первой группы

и 69,1% детей из второй группы. Достоверно значимых различий в неврологическом статусе в 39 недель ПКВ между группами сравнения не отмечались.

По данным НСГ у всех детей наблюдались изменения (табл. 4).

При проведении НСГ у обследуемых из обеих групп визуализировалось повышение эхогенности в перивентрикулярной области. Внутрижелудочковые кровоизлияния статистически значимо чаще развивались у детей, рожденных с массой тела менее 1000 г, в сравнении с детьми, рожденными массой тела от 1000 до 1500 г (I группа — 79,7%, II группа — 36,8%, $p < 0,05$). А кистозная перивентрикулярная лейкомаляция отмечалась у 18,6% детей из I группы и 11,8% детей из второй группы ($p > 0,05$).

По данным ДТ МРТ при проведении анализа частоты регистрации структурных повреждений пирамидного тракта с учетом значений фракционной анизотропии между группами исследования не отмечалось. Повреждение пирамидного тракта в области *crus posterius capsulae internae* отмечалась у 22,0% детей из первой группы и 13,2% детей из второй группы ($p > 0,05$). Частичная деструкция без значимой деструкции пирамидного тракта визуализировалась у 47,5% детей из I группы и 45,6% детей из II группы ($p > 0,05$). Пирамидные

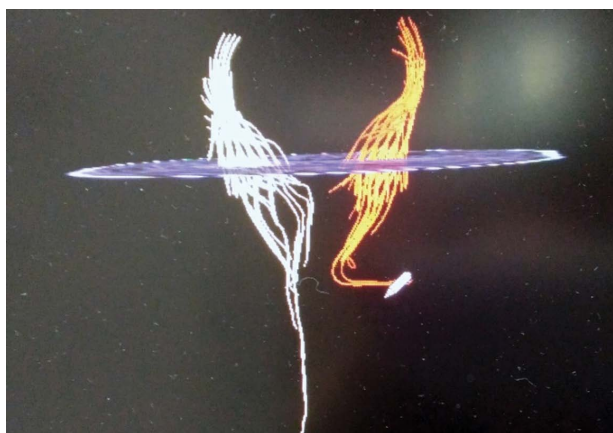


Рис. 1. Неповрежденные пирамидные тракты ребенка в 39 недель постконцептуального возраста.
Fig. 1. Unaffected pyramidal tracts of a child at 39 weeks of postconceptual age.

тракты без изменений отмечались у 30,5% детей, рожденных с ЭНМТ, и 41,2% детей, рожденных с ОНМТ ($p > 0,05$).

На рисунке 1 представлен снимок интактных пирамидных трактов ребенка в 39 недель ПКВ по данным ДТ МРТ. На рисунке 2 представлен снимок ребенка с односторонней частичной деструкцией пирамидного тракта.

Выводы

Таким образом, несмотря на наличие различий в течение беременности и неонатального периода, достоверно значимых различий в характере повреждения пирамидного тракта в области *crus posterius capsulae internaе* по данным ДТ МРТ с учетом значений фракционной анизотропии между детьми, рожденными с ЭНМТ, и детьми, рожденными с ОНМТ, в 39 недель ПКВ не выявлено. Повреждение пирамидного тракта отмечается у 22,0% детей, рожденных с ЭНМТ, и у 13,2% детей, рожденных с ОНМТ, частичная деструкция проводящих путей у 47,5 и 45,6% детей соответственно. Неповрежденные пирамидные тракты визуализировались у 30,5% детей, рожденных с ЭНМТ, и 41,2% детей, рожденных с ОНМТ.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 48 от 20.02.2017 г.

Список литературы

1. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Понятишин А.Е. *Неврология недоношенных детей*. 4-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 352 с.
2. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379(9832): 2162–2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4
3. Гайнанова Н.Н., Чечулина О.В., Закирова Н.Р. Исходы беременности и перинатальные потери при новых критериях рождения. *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2017; 1: 32–36.
4. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Шелепова Е.А. *Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации*. М.: Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2018. 166 с. Доступно: <https://findout.su/7x7554.html>
5. Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., et al. Global, regional, and national causes of under-5

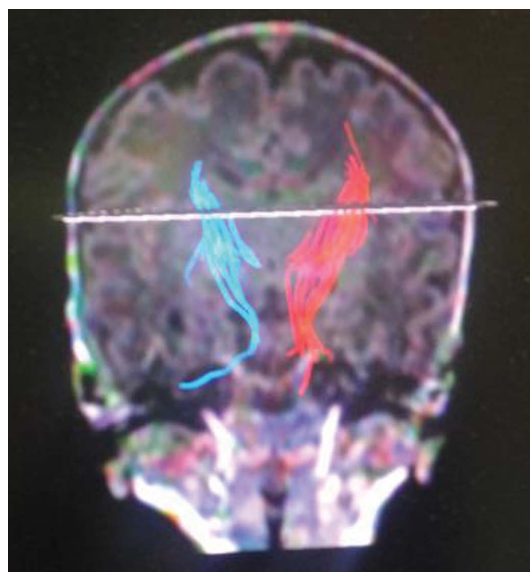


Рис. 2. Односторонняя частичная деструкция пирамидного тракта ребенка в 39 недель постконцептуального возраста.

Fig. 2. One-side partial destruction of a child's pyramidal tract at 39 weeks of postconceptual age.

Compliance with Ethical Principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 48 of 02/20/2017).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

- mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063): 3027–3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8
6. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N., Fanaroff A.A., Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2005; 115(4): 997–1003. DOI: 10.1542/peds.2004-0221
 7. Sheehan J.C., Kerns K.A., Müller U. The effect of task complexity on planning in preterm-born children. *Clin. Neuropsychol*. 2017; 31(2): 438–458. DOI: 10.1080/13854046.2016.1244248
 8. Sutton P.S., Darmstadt G.L. Preterm birth and neurodevelopment: a review of outcomes and recommendations for early identification and cost-effective interventions. *J. Trop. Pediatr*. 2013; 59(4): 258–265. DOI: 10.1093/tropej/fmt012
 9. Зиборова М.И., Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. Особенности психологического статуса семей с глубоко недоношенными детьми. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016; 61(2): 12–16.
 10. Сахарова, Е.С. Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. «Недоношенность» как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3: Система последующего наблюдения за недоношенными детьми. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62(5): 43–48. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-43-48
 11. Korsten K., Blanken M.O., Nibbelke E.E., Moons K.G., Bont L.; Dutch RSV Neonatal Network. Prediction model of RSV-hospitalization in late preterm infants: An update and validation study. *Early Hum. Dev.* 2016; 95: 35–40. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.01.020
 12. Gladstone M., Oliver C., Van den Broek N. Survival, morbidity, growth and developmental delay for babies born preterm in low and middle income countries — a systematic review of outcomes measured. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0120566. DOI: 10.1371/journal.pone.0120566
 13. Pappas A., Adams-Chapman I., Shankaran S., McDonald S.A., Stoll B.J., Laptook A.R., et al. Neurodevelopmental and behavioral outcomes in extremely premature neonates with ventriculomegaly in the absence of periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr*. 2018; 172(1): 32–42. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3545
 14. Edwards A., Redshaw M., Kennea N., Rivero-Arias O., Gonzales-Cinca N., Nongena P., et al. Effect of MRI on preterm infants and their families: a randomised trial with nested diagnostic and economic evaluation. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*. 2017; 103(1): F15–F21. DOI: 10.1136/archdis-child-2017-313102
 15. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. *Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных*. 4-е изд., испр. и доп. М.: МЕДпресс-информ. 2013. 288 с.
 16. Mwaniki M.K., Atieno M., Lawn J.E., Newton C.R. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012; 379(9814): 445–452. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61577-8
 17. Гузева В.И., Артемьева С. Б., Авакян Г.Н. *Федеральное руководство по детской неврологии*. М.: Специальное Издательство Медицинских Книг; 2016. 656 с.
 18. Малышев А.Ю., Балабан П.М. Больше света на мозг: 30 лет спустя. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2017; 67(5): 3–8. DOI: 10.7868/S004446771705001X

References

1. Pal'chik A.B., Fedorova L.A., Ponyatishin A.E. *Neurology of premature babies*. 4th edition, recycled, augmented. Moscow: MEDpress-inform; 2014. 352 p. (In Russ.).
2. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., Moller A.B., Narwal R., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012; 379(9832): 2162–2172. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4
3. Gaynanova N.N., Chechulina O.V., Zakirova N.R. Outcome of pregnancy and perinatal loss at new criteria of birth. *Obshchestvennoe Zdorov'e i Zdravookhranenie*. 2017; 1: 32–36 (In Russ., English abstract).
4. Polikarpov A.V., Aleksandrova G.A., Tyurina E.M., Ogryzko E.V., Shelepova E.A. *Key indicators of maternal and child health, activities of the child welfare and obstetric care service in the Russian Federation*. Moscow: Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavookhraneniya Ministerstva zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii, FGBU "Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya" Ministerstva zdavookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2018. 166 p. Available mode: <https://findout.su/7x7554.html> (In Russ.).
5. Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388(10063): 3027–3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8
6. Wilson-Costello D., Friedman H., Minich N., Fanaroff A.A., Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics*. 2005; 115(4): 997–1003. DOI: 10.1542/peds.2004-0221
7. Sheehan J.C., Kerns K.A., Müller U. The effect of task complexity on planning in preterm-born children.

- Clin. Neuropsychol.* 2017; 31(2): 438–458. DOI: 10.1080/13854046.2016.1244248
8. Sutton P.S., Darmstadt G.L. Preterm birth and neurodevelopment: a review of outcomes and recommendations for early identification and cost-effective interventions. *J. Trop. Pediatr.* 2013; 59(4): 258–265. DOI: 10.1093/tropej/fmt012
 9. Ziborova M.I., Keshishyan E.S., Sakharova E.S. Psychological characteristics of families of extremely preterm infants. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2016; 61(2): 12–16 (In Russ., English abstract).
 10. Sakharova, E.S. Keshishyan E.S., Alyamovskaya G.A. Premature birth as a medical social problem. Part 3. Methods of premature infants follow-up. *Rossiiskii Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2017; 62(5): 43–48 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-43-48
 11. Korsten K., Blanken M.O., Nibbelke E.E., Moons K.G., Bont L.; Dutch RSV Neonatal Network. Prediction model of RSV-hospitalization in late preterm infants: An update and validation study. *Early Hum. Dev.* 2016; 95: 35–40. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2016.01.020
 12. Gladstone M., Oliver C., Van den Broek N. Survival, morbidity, growth and developmental delay for babies born preterm in low and middle income countries — a systematic review of outcomes measured. *PLoS One.* 2015; 10(3): e0120566. DOI: 10.1371/journal.pone.0120566
 13. Pappas A., Adams-Chapman I., Shankaran S., McDonald S.A., Stoll B.J., Laptook A.R., et al. Neurodevelopmental and behavioral outcomes in extremely premature neonates with ventriculomegaly in the absence of periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr.* 2018; 172(1): 32–42. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.3545
 14. Edwards A., Redshaw M., Kennea N., Rivero-Arias O., Gonzales-Cinca N., Nongena P., et al. Effect of MRI on preterm infants and their families: a randomised trial with nested diagnostic and economic evaluation. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition.* 2017; 103(1): F15–F21. DOI: 10.1136/archdischild-2017-313102
 15. Pal'chik A.B., Shabalov N.P. *Hypoxic-ischemic encephalopathy of the newborn.* 4th edition, recycled, augmented. Moscow: MEDpress-inform; 2013. 288 p. (In Russ.).
 16. Mwaniki M.K., Atieno M., Lawn J.E., Newton C.R. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet.* 2012; 379(9814): 445–452. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61577-8
 17. Guzeva V.I., Artem'eva S. B., Avakyan G.N. *Federal guidelines for pediatric neurology.* Moscow: Spetsial'noe Izdatel'stvo Meditsinskikh Knig; 2016. 656 p. (In Russ.).
 18. Malyshev A.Yu., Balaban P.M. More light on brain: 30 years later. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deyatel'nosti im. I.P. Pavlova.* 2017; 67(5): 3–8 (In Russ., English abstract). DOI: 10.7868/S004446771705001X

Вклад авторов

Клещенко Е.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Яковенко М.П.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Каюмова Д.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Кулагина М.Г.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Боровикова Е.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Апалькова Е.П.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Разработка методологии — разработка методологий.

Комаров А.Ф.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Author contributions

Kleshchenko E.I.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Yakovenko M.P.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kayumova D.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kulagina M.G.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing of the results — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Borovikova E.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Apalkova E.P.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Methodology development — development of methodologies.

Komarov A.F.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Клещенко Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Яковенко Маргарита Павловна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Контактная информация: e-mail: mastura89@rambler.ru; тел.: 8(961) 585-43-53;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Каюмова Дильбар Абдунабиевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Кулагина Мария Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6724-7575>

Elena I. Kleshchenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Paediatrics with a course of Neonatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0322-4715>

Margarita P. Yakovenko* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Paediatrics with a course of Neonatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8320-5866>

Contact information: e-mail: mastura89@rambler.ru; tel.: 8 (961) 585-43-53;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Dilbar A. Kayumova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Paediatrics with a course of Neonatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-3435-1904>

Mariya G. Kulagina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Paediatrics with a course of Neonatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6724-7575>

Боровикова Елена Владимировна — ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-6700-1302>

Апалькова Елена Петровна — ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-9035-9273>

Комаров Александр Филиппович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии с курсом неонатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0289-6205>

Elena V. Borovikova — Research Assistant, Department of Paediatrics with a course of Neonatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-6700-1302>

Elena P. Apalkova — Research Assistant, Department of Paediatrics with a course of Neonatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-9035-9273>

Aleksandr F. Komarov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Paediatrics with a course of Neonatology, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0289-6205>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАННИХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ У ПАЦИЕНТОК С АДЕНОМИОЗОМ

Е. И. Кравцова*, И. И. Куценко, Н. В. Колесникова, О. В. Томина, Е. А. Зубко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клинико-иммунологические особенности раннего гестационного периода у пациенток с аденомиозом.

Материалы и методы. В исследование включены 110 пациенток с первой спонтанно наступившей беременностью в сроках 6–9 недель. 75 беременных, анамнез которых был отягощен аденомиозом 1-й степени, распределены в две группы: 1-ю группу составили 43 пациентки с угрожающим выкидышем, во 2-ю группу были включены 32 пациентки без угрозы прерывания беременности. В 3-ю группу (контрольную) вошли 35 беременных без отягощенного анамнеза с физиологически протекающей беременностью. Исследован цитокиновый профиль периферической крови и цервикальной слизи, а также уровень антимикробного пептида LL-37 (кателицидин).

Результаты. У беременных с аденомиозом 1-й степени при физиологически протекающей беременности в 1-м триместре наблюдается провоспалительный сдвиг цитокинового баланса и также повышенная проангиогенная активность, определяемая отношением VEGF-R2/VEGF-A. Угрожающий выкидыш при наличии аденомиоза сопровождается статистически значимыми изменениями цитокинового профиля, снижением проангиогенной активности и повышенным уровнем LL-37 цервикальной слизи.

Заключение. Беременность на фоне аденомиоза 1-й степени в отсутствие других факторов риска более чем в половине случаев осложняется угрожающим выкидышем. Выявленные клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь требуют дальнейшего углубленного изучения, так как могут свидетельствовать о наличии у пациенток с аденомиозом хронического эндометрита, не определяемого неинвазивными методами исследования.

Ключевые слова: аденомиоз, первый триместр беременности, угрожающий выкидыш, цитокины, кателицидин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кравцова Е.И., Куценко И.И., Колесникова Н.В., Томина О.В., Зубко Е.А. Клинико-иммунологические аспекты ранних репродуктивных потерь у пациенток с аденомиозом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 81–91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>

Поступила 28.01.2012

Принята после доработки 06.03.2020

Опубликована 28.04.2020

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF EARLY REPRODUCTIVE LOSSES IN PATIENTS WITH ADENOMYOSIS

Elena I. Kravtsova*, Irina I. Kutsenko, Natal'ya V. Kolesnikova, Oksana V. Tomina, Ekaterina A. Zubko

Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical and immunological features of the early gestational period in patients with adenomyosis.

Materials and methods. The study included 110 patients with first spontaneous pregnancy in 6–9 weeks. 75 pregnant women with a history of grade 1 adenomyosis were divided into two groups: group 1 comprised 43 patients with a threatened miscarriage, group 2 included 32 patients without a threat of pregnancy termination. Group 3 (control) included 35 pregnant women without a burdened history with a physiological pregnancy course. The cytokine profile of peripheral blood and cervical mucus was studied, as well as the level of LL-37 (cathelicidin) antimicrobial peptide.

Results. A pro-inflammatory shift of the cytokine balance as well as increased pro-angiogenic activity, determined by the VEGF-R2 / VEGF-A ratio, were observed in pregnant women with grade 1 adenomyosis during a physiologically ongoing pregnancy in the 1st trimester. A threatened miscarriage in the presence of adenomyosis is accompanied by statistically significant changes in the cytokine profile, a decrease in pro-angiogenic activity and an increased level of LL-37 in cervical mucus.

Conclusion. Pregnancy with adenomyosis of the 1st degree, in the absence of other risk factors, is complicated by a threatened miscarriage in more than half of cases. The revealed clinical and immunological aspects of early reproductive losses require further in-depth study, since these signs may indicate the presence of chronic endometritis in patients with adenomyosis not determined by non-invasive research methods.

Keywords: adenomyosis, the first trimester of pregnancy, threatened miscarriage, cytokines, cathelicidin

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Kravtsova E.I., Kutsenko I.I., Kolesnikova N.V., Tomina O.V., Zubko E.A. Clinical and immunological aspects of early reproductive losses in patients with adenomyosis. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 81–91 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-81-91>

Submitted 28.01.2020

Revised 06.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

Одной из основных задач акушерства является снижение репродуктивных потерь в раннем гестационном периоде, а также последующих акушерских осложнений, обусловленных первичной плацентарной недостаточностью, формирующейся в первом триместре беременности. Именно на этих сроках беременности происходит развитие экстраэмбриональных структур, закладка тканей и органов

эмбриона, во многом определяющих дальнейший гестационный процесс, состояние плода и новорожденного. По данным литературы, ранние репродуктивные потери составляют от 10 до 25% от общего числа наступивших беременностей. При этом данный показатель достаточно устойчив, несмотря на применение современных комплексных методов диагностики и профилактики невынашивания. Среди причин преждевременного завершения

гестации традиционно выделяют хромосомные дефекты эмбриона, эндокринные, инфекционные и анатомические нарушения, а также социально-бытовые, иммунологические и тромбофилические факторы. Но достаточно часто после исключения всех вышеперечисленных причин генез привычного выкидыша считают идиопатическим (неясным). Безусловно, генетически обусловленные потери играют главенствующую роль в потере беременности на презембриональной и ранней эмбриональной стадиях развития, приводя к 70% случаев привычного невынашивания [1]. Однако при исключении генетического фактора потеря беременности может быть вызвана комплексом причин, при которых происходит срыв компенсаторных механизмов, способствующих ее благополучному прогрессированию [2]. С этой точки зрения аденомиоз, полиэтиологическое заболевание, в развитии которого участвует комплекс эндокринных, иммунных, анатомических факторов [3], вполне может послужить той основой, на фоне которой формируется аномальное развитие хориона, приводящее впоследствии к угрозе прерывания, ранней потери беременности [4]. Результаты систематического обзора и метаанализа, проведенного Bruun M.R. и соавт. в 2018 году, показали, что для женщин с аденомиозом характерно повышение вероятности преждевременных родов и рождения детей с низкой для гестационного возраста массой тела по сравнению со здоровыми женщинами [5]. Однако это исследование касалось в основном пациенток со 2-й и 3-й степенями аденомиоза, тогда как данные о влиянии аденомиоза 1-й степени практически отсутствуют, что связано с неспецифичностью клинической картины и сложностью неинвазивной диагностики заболевания. В результате данная нозология не учитывается как фактор риска ранних репродуктивных потерь и последующих осложнений гестационного периода.

Цель исследования: оценить клинико-иммунологические особенности раннего гестационного периода у пациенток с аденомиозом.

Материалы и методы

Проведено проспективное наблюдательное когортное исследование в период 2017–2019 гг. на клинических и лабораторных базах кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии и кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, включающее клиническое, инструментальное и лабораторное обследование 75 первобеременных (основная группа) со спонтанно наступившей

беременностью в сроках 6–9 недель, у которых на этапе предгравидарного обследования был выявлен аденомиоз 1-й степени. Из них 43 пациентки (57,3%) при взятии на учет имели клинические и/или ультразвуковые признаки угрожающего выкидыша, что и послужило принципом формирования клинических групп.

1-я группа — беременные с аденомиозом 1-й степени (угрожающий выкидыш) (n = 43);

2-я группа — беременные с аденомиозом 1-й степени (физиологически протекающая беременность) (n = 32);

3-я группа (контроль) — здоровые первобеременные в сроках 7–9 недель со спонтанно наступившей беременностью (n = 35).

Критерии включения: возраст от 18 до 34 лет, спонтанно наступившая первая беременность, отсутствие гормональной терапии в течение года, перинатальный фактор риска не более 4 баллов.

Критерии исключения: возраст менее 18 и более 34 лет; повторнобеременные и повторнородящие; миома матки, пороки развития и рубец на матке, острые и хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов в анамнезе, наличие положительной ПЦР на ДНК хламидий, генитальных микоплазм, вируса простого герпеса и цитомегаловируса, тяжелая и среднетяжелая хроническая экстрагенитальная патология, наличие наследственных тромбофилий высокого риска (дефицит антитромбина III, мутация фактора V (Лейден), мутация протромбина (G20210A), снижение уровня протеинов C и S, антифосфолипидный синдром).

Диагноз «аденомиоз 1-й степени» был выставлен на предгравидарном этапе применении способа ранней неинвазивной диагностики аденомиоза [6], включающего ультразвуковую визуализацию «переходной зоны», определением индекса резистентности маточных артерий (IRma) до и после функциональной нагрузочной пробы и определения сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A) в аспирате цервикальной слизи. При наличии сочетанного выявления толщины «переходной зоны» более 5 мм, КФП более 1,2 у.е и уровня VEGF-A более 70 пг/мл верифицировали наличие аденомиоза 1-й степени.

При первой явке всем беременным проведено клинико-лабораторное обследование согласно Приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н и ультразвуковое исследование с цервикометрией

и доплерометрией кровотока в маточной артерии. Дополнительно исследован цитокиновый профиль периферической крови и цервикальной слизи, а также уровень антимикробного пептида LL-37 (кателицидин). Уровни цитокинов (IL-6, IL-10, TNF α , VEGF-A, VEGF-R2) в сыворотке крови и/или цервикагинальной слизи (пг/мл) у всех пациенток определяли методом иммуноферментного анализа (ASCENT, Финляндия) с использованием соответствующей панели моноклональных антител (ЗАО «БЕКТОП-БЕСТ»), уровень антимикробного пептида LL-37 методом ИФА набором Hbthuman LL-37 ELISA на автоматическом анализаторе с использованием стандартного набора реактивов фирмы BCM Diagnostics (Нидерланды). Рассчитывался провоспалительный индекс (ПВИ) как отношение IL-6/IL-10, у.е. и проангиогенный индекс как отношение VEGF-R2/VEGF-A, у.е.

Анализ полученных результатов осуществляли в программе Statistica версия 10.0, (StatSoft, Inc., США). Распределение числовых признаков проверяли на соответствие нормальному закону распределения числовых значений графически и по критерию Шапиро — Уилка. При соответствии числового распределения признака нормальному закону сравнение осуществляли с помощью критерия Стьюдента. В случае отклонения исследуемого распределения от нормального закона распределения проверку статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп проводили с использованием U-критерия Манна — Уитни. В случае установления различий показателей для трех групп применяли критерий Краскела — Уоллеса. Данные представлены в виде Me [25; 75], где Me — это медиана, 25 и 75 — это значения 25-го и 75-го процентилей, или в виде ($M \pm SD$), где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение или среднеквадратическое отклонение. Сравнение относительных показателей (частот) для групп проводили с помощью критерия хи-квадрат с поправками на абсолютные значения в режиме четырехпольной и многопольной таблиц сопряженности. Отличия были статистически значимы при значении $p < 0,05$. Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r) использовали для оценки интенсивности корреляционной связи.

Результаты и обсуждение

Пациентки клинических и контрольной групп были сопоставимы по возрасту. Средний возраст пациенток 1-й группы составил $26,5 \pm 3,5$ года, 2-й группы — $27,2 \pm 4,0$ года, группы контроля $26,7 \pm 4,1$ года, $p = 0,42$.

Первая явка для взятия на учет по беременности колебалась от 6 до 9 недель беременности. Клиника угрожающего выкидыша у пациенток 1-й группы выражалась в наличии болевого синдрома у 34 (47,2%) беременных, сукровичных и скудных мажущих кровянистых выделений у 34 (47,2%) пациенток, у 9 (20,9%) пациенток клинических симптомов выявлено не было, но при ультразвуковом обследовании обнаружена субхориальная гематома.

Несмотря на проводимое лечение согласно клиническим рекомендациям «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения» МЗ РФ от 7 июня 2016 г. № 15-4/10/2-3482, у 5 (11,6%) завершилась самопроизвольным выкидышем у 4 (9,3%) пациенток и замершей беременностью у 1 (2,3%) пациентки.

Также у 24 (55,8%) пациенток 1-й группы и у 14 (43,7%) беременных 2-й группы наблюдались рвота беременных легкой и умеренной степени (для парного сравнения по критерию хи-квадрат $p = 0,302$). В группе контроля рвота беременных легкой степени отмечалась у 9 (25,7%) пациенток (для сравнения трех групп по критерию хи-квадрат $p = 0,028$). Обращала на себя внимание значимая частота манифестного железодефицита (18,6% — 1-я группа и 18,7% — 2-я группа) (для парного сравнения по критерию хи-квадрат $p = 0,777$) у беременных с аденомиозом, тогда как в группе контроля частота железодефицитной анемии составила 8,5% (для сравнения трех групп по критерию хи-квадрат $p = 0,395$). Вероятно, это связано с особенностями менструального цикла пациенток с аденомиозом, который характеризуется более длительной и обильной кровопотерей. Дискинезия толстого кишечника по гипомоторному типу, приводящая к упорной констипации, отмечена у 16,2% беременных 1-й группы и у 15,6% пациенток 2-й группы (для парного сравнения по критерию хи-квадрат $p = 0,809$), тогда как в группе контроля частота данного синдрома составила 2,8% (для сравнения трех групп по критерию хи-квадрат $p = 0,138$). Эхографические маркеры невынашивания беременности, включающие гипертонус миометрия, изменение желтого тела и патологию экстраэмбриональных структур, визуализировались у пациенток обеих клинических групп, но с разной частотой встречаемости.

Так, гипертонус миометрия визуализировался у 40 (93,1%) пациенток 1-й группы и только у 2 (6,2%) пациенток 2-й группы, $p < 0,001$. Средний диаметр желтого тела статистически значимо не отличался по группам: в 3-й (контрольной)

группе пациенток составил средним $24,4 \pm 2,2$ мм, в 1-й группе — $21,3 \pm 5,3$ мм и во 2-й группе $23,3 \pm 2,3$ мм, $p = 0,32$. Но при этом у 12 пациенток (27,9%) 1-й группы желтое тело не визуализировалось, у 12 (27,9%) ширина периферического контура желтого тела была уменьшена до 2,3 мм и меньше, а у 3 (6,9%) пациенток желтое тело было кистозно изменено.

В группе контроля хорион чаще располагался по передней стенке — 43,7% случаев, в 28,1% по задней стенке и в 31,5% в дне матки, у пациенток 2-й группы — 37,5, 28,1 и 34,3% соответственно. Превалирующей локализацией хориона у 23 беременных 1-й группы (53,4%) явилось его низкое расположение, достигающее до границы внутреннего зева. Толщина хориона у пациенток 2-й и 3-й групп (контрольной) достоверно не различалась, составив $12,8 \pm 1,2$ и $13,2 \pm 0,6$ мм соответственно, $p = 0,11$. Хорион у беременных 1-й группы был статистически значимо утолщен до $16,2 \pm 2,1$ мм, $p < 0,001$, и частично фрагментирован. У 21 (48,8%) беременной с клиникой угрожающего выкидыша и аденомиозом 1-й степени выявлены субхориальные гематомы различной локализации. При корпоральном расположении гематомы скудные выделения крови из цервикального канала присутствовали у 2 беременных (4,6%), при наличии супрацервикальной гематомы — у 10 (23,2%) пациенток, причем в 2 (4,6%) случаях достаточно обильные. Отсутствие кровянистых выделений было отмечено у 9 (20,9%) беременных, в основном при наличии корпоральной субхориальной гематомы. Объем гематомы составил $10,2 (0,6; 13,3)$ см³.

При исследовании маточного кровотока выявлено его достоверное отличие у пациенток 1-й и 2-й групп от результатов группы контроля. Так, маточный кровоток у беременных из группы контроля характеризовался симметричностью значений индекса резистентности в правой и левой маточных артериях (IR_{ма}) и составил $0,56 (0,53; 0,60)$ у.е. Маточная гемодинамика у беременных 2-й группы также была симметрична (разница показателей не превысила 18%), но со статистически значимым увеличением IR_{ма} до $0,68 (0,56; 0,72)$, $p < 0,001$. У беременных 1-й группы при наличии клиники и ультразвуковой картины угрожающего самопроизвольного выкидыша наблюдалось асимметричное снижение интенсивности маточного кровотока. Разница значений IR_{ма} в левой и правой маточных артериях превышала 25% при статистически значимом увеличении IR_{ма} до $0,76 (0,65; 0,89)$ у.е. как относительно 2-й группы ($p < 0,001$), так и относительно группы контроля ($p < 0,001$).

При наличии ретрохориальной гематомы наиболее интенсивно страдал кровоток на стороне матки, противоположной локализации хориона.

Результаты общеклинических исследований, выполненные беременным согласно стандартному обследованию, не имели существенных различий по группам.

При анализе цитокинового профиля в периферической крови у беременных с аденомиозом, даже в отсутствие клиники угрожающего выкидыша, был значимо выше уровень провоспалительного IL6 до $14,2 \pm 4,2$ пг/мл против группы контроля — $8,3 \pm 1,2$ пг/мл, $p < 0,001$, и достоверно ниже уровень противовоспалительного IL10 до $3,1 \pm 0,9$ против $9,5 \pm 0,9$ соответственно, $p < 0,001$. Расчетный провоспалительный индекс (ПВИ) как отношение IL6/IL10 у.е. у пациенток с аденомиозом в первом триместре гестации, протекающем без осложнений, был двукратно выше по сравнению с результатами такового в группе контроля ($1,9 \pm 0,9$ у.е. против $0,9 \pm 0,1$ у.е., $p < 0,001$) (табл. 1). При угрожающем выкидыше в связи с трехкратным увеличением уровня IL6 ПВИ возрастал до $8,3 \pm 1,7$ у.е. против $0,9 \pm 0,1$ у.е. в группе контроля, $p < 0,001$ (табл. 1).

При анализе уровня TNF α выявлено, что при неосложненном течении беременности у пациенток с аденомиозом как в периферической крови, так и в цервикальной слизи уровень данного цитокина, по сравнению с пациентками группы контроля, не имеет достоверных отличий, $p = 0,54$ и $p = 0,09$ соответственно. Напротив, при наличии угрожающего выкидыша (1-я группа) уровень TNF α был увеличен в два раза, представляя статистически значимую разницу с параметрами беременных как 2-й группы, так и группы контроля (3-я группа), $p < 0,001$ (табл. 2).

VEGF-A является одним из наиболее изученных факторов ангиогенеза. VEGF-A жизненно необходим для развития организма в эмбриональном и раннем постнатальном периодах, поскольку индуцирует выработку белков-ингибиторов апоптоза Bcl-2, A1 и сурвивина клетками эндотелия. Инактивация одного аллеля VEGF-A приводит к гибели эмбриона при сроке 11–12 дней. При физиологически протекающей беременности уровень VEGF-A в периферической крови возрастает вдвое [7] по сравнению со стандартным референсным интервалом и составляет, по данным наших исследований, $150,8 \pm 25,5$ пг/мл. При наличии аденомиоза, который сам по себе сопровождается активным неоваскуляризмом, у беременных отмечается статистически

Таблица 1. Уровень цитокинов, пг/мл и ПВИ, у.е., периферической крови у пациенток в исследуемых группах
Table 1. Cytokine level, pg/ml, and proinflammatory index (PII), arb. u., in peripheral blood in patients in the studied groups

Показатель	Стат. величина	1-я группа, n = 43	2-я группа, n = 32	3-я группа (контроль), n = 35	P _{к-1-2} (К-У)	P _{к-1} (М-У)	P _{к-2} (М-У)	P ₁₋₂ (М-У)
IL6, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	25,9 ± 3,4 24,5 [22,7;29,3]	14,2 ± 4,2 14,4 [11,5;17,6]	8,3 ± 1,2 8,3 [7,5;9,3]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
IL10, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	3,1 ± 0,9 3,1 [2,3;3,5]	8,3 ± 1,5 8,3 [7,4;9,3]	9,5 ± 0,9 9,0 [8,9;10,4]		p < 0,001	p < 0,001	p = 0,84
ПВИ, у.е.	M ± SD, Me [25;75]	8,9 ± 2,5 9,5 [6,9;10,6]	1,9 ± 0,13 1,8 [1,1;2,3]	0,9 ± 0,1 0,84 [0,77;0,99]		p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Примечание: (М-У) — критерий Манна — Уитни, (К-У) — критерий Краскела — Уоллеса.

Note: (M-W) — Mann-Whitney test, (K-W) — Kruskal-Wallis test.

Таблица 2. Уровень TNFα, пг/мл, периферической крови и цервикальной слизи у пациенток в исследуемых группах
Table 2. TNFα level, pg/ml in peripheral blood and cervical mucus in patients in the studied groups

Показатель	Стат. величина	1-я группа, n = 43	2-я группа, n = 32	3-я группа (контроль), n = 35	P _{к-1-2} (К-У)	P _{к-1} (М-У)	P _{к-2} (М-У)	P ₁₋₂ (М-У)
TNFα в цервикальной слизи, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	11 ± 3,5 9,6 [8,7;13,5]	7,8 ± 0,9 8,2 [7,9;8,5]	7,7 ± 1,6 7,1 [6,7;9,5]	p < 0,001	p < 0,001	P = 0,54	p < 0,001
TNFα в периферической крови, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	23,3 ± 3,6 22,4 [21,2;24,5]	10,5 ± 1,9 9,7 [9,5;11,4]	11,6 ± 2,1 11,1 [9,6;13,8]		p < 0,001	P = 0,09	p < 0,001

Примечание: (М-У) — критерий Манна — Уитни, (К-У) — критерий Краскела — Уоллеса.

Note: (M-W) — Mann-Whitney test, (K-W) — Kruskal-Wallis test.

Таблица 3. Уровень LL37, пг/мл, периферической крови и цервикальной слизи у пациенток в исследуемых группах
Table 3. LL37 level, pg/ml in peripheral blood and cervical mucus in patients in the studied groups

Показатель	Стат. величина	1-я группа, n = 43	2-я группа, n = 32	3-я группа (контроль), n = 35	P _{к-1-2} (К-У)	P _{к-1} (М-У)	P _{к-2} (М-У)	P ₁₋₂ (М-У)
LL37 в цервикальной слизи, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	62,4 ± 5,8 62,0 [57,0;62,2]	46,6 ± 5,9 7,8 [7,9;7,95]	42,8 ± 9,9 42,7 [40,0;42,7]	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,062	p < 0,001
LL37 в периферической крови, пг/мл	M ± SD, Me [25;75]	22,9 ± 3,7 22,0 [20,5;22,0]	20,6 ± 2,2 20,9 [20,5;22,0]	22,6 ± 5,2 21,4 [21,1;21,4]		p = 0,68	p = 0,54	p = 0,53

Примечание: (М-У) — критерий Манна — Уитни, (К-У) — критерий Краскела — Уоллеса.

Note: (M-W) — Mann-Whitney test, (K-W) — Kruskal-Wallis test.

более высокое содержание VEGF-A ($207,3 \pm 31,9$ пг/мл против $150,8 \pm 25,5$ пг/мл, $p < 0,001$). У пациенток с угрожающим выкидышем, напротив, — уровень VEGF-A статистически значимо ниже ($131,6 \pm 18,3$ пг/мл, $p < 0,001$).

Синтез человеческого кателицидина в различных клетках регулируется факторами роста и дифференцировки и зависит от присутствия микроорганизмов. Кателицин LL-37 является хемоаттрактантом для иммунных клеток и вызывает миграцию нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток в участок воспаления. Некоторые исследователи считают, что человеческий кателицин является «сигналом тревоги» и основная его функция — активация антиген-презентирующих клеток. LL37 обладает антибактериальными, противогрибковыми

и противовирусными свойствами [6], а также участвует в активации гуморального аутоиммунного ответа, образуя комплексы с аутоантителами. Нами было выявлено, что при угрожающем выкидыше (1 группа) уровень LL-37 в периферической крови не имеет статистически значимого отличия от параметров, определяемых во 2 клинической группе и группе контроля (3 группа), и составляет $22,8 \pm 3,7$, $20,6 \pm 2,2$ и $22,6 \pm 5,2$ пг/мл соответственно (табл. 3).

Исследование локального цитокинового баланса выявило во многом схожие тенденции. ПВИ был наиболее высоким у беременных с угрожающим выкидышем и составил $9,5 \pm 3,1$ у.е. против $1,8 \pm 0,8$ у.е. у беременных 2 группы ($p < 0,001$) и $0,9 \pm 1,3$ у.е. в группе контроля ($p < 0,001$).

Таблица 4. Проангиогенная активность по уровню факторов в цервикальной слизи у пациенток в исследуемых группах

Table 4. Proangiogenic activity by the level of factors in cervical mucus in patients in the study groups

Показатель	Стат. величина	1-я группа, n = 35	2-я группа, n = 38	3-я группа (контроль), n = 35	$P_{K-1-2 (K-Y)}$	$P_{K-1 (M-Y)}$	$P_{K-2 (M-Y)}$	$P_{1-2 (M-Y)}$
VEGF-A, пг/мл	$M \pm SD$, Me [25;75]	131,6 $\pm$ 18,3 128,5 [122,7;128,5]	302,6 $\pm$ 55,5 300,4 [254,4; 300,4]	189,7 $\pm$ 18,2 193,0 [187,3;193,0]	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
VEGF-R2, пг/мл	$M \pm SD$, Me [25;75]	67,3 $\pm$ 11,7 66,0 [61,5; 66,0]	207,3 $\pm$ 31,9 207,4 [197,9; 207,4]	165,8 $\pm$ 25,8 167,2 [157,1;167,2]		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
VEGF-R2/ VEGF-A	$M \pm SD$, Me [25;75]	0,5 $\pm$ 0,1 0,5 [0,5;0,6]	0,7 $\pm$ 0,2 0,85 [0,57;0,66]	0,9 $\pm$ 0,2 0,9 [0,8;0,85]		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание: (M-Y) — критерий Манна — Уитни, (K-Y) — критерий Краскела — Уоллеса.

Note: (M-W) — Mann-Whitney test, (K-W) — Kruskal-Wallis test.

Так же как и в периферической крови, в цервикальной слизи беременных 1-й группы отмечен достоверно более низкий уровень VEGF-A ($131,6 \pm 18,3$, $p < 0,001$) по сравнению со 2-й и 3-й группами. Также наименьшей была локальная экспрессия VEGF-R2 рецептора, что закономерно сопровождалось статистически более низкими значениями индекса рецептор/лиганд (VEGF-R2/VEGF-A, у.е.) в группе беременных с угрожающим выкидышем (1-я группа).

Во 2-й группе выявлены статистически более высокие уровни как VEGF-A, так и VEGF-R2. При этом индекс рецептор/лиганд статистически значимо уменьшен по сравнению с 3-й группой ($0,7 \pm 0,1$ у.е. против $0,9 \pm 0,02$ у.е., $p < 0,001$), но, видимо, не достигает критических цифр, определяющих реализацию процессов, осуществляемых этим взаимоотношением (табл. 4).

Обращало на себя внимание, что в цервикальной слизи, несмотря на отсутствие инфекционных агентов, уровень LL-37 был статистически значимо выше у беременных 1-й группы по сравнению со 2-й и 3-й группами: $62,4 \pm 5,8$, $46,6 \pm 5,9$ и $42,8 \pm 9,9$ пг/мл соответственно ($p < 0,001$), что, вероятно, и явилось одним из неблагоприятных факторов, приведших к угрозе прерывания беременности (табл. 3).

Заключение

Таким образом, согласно полученным нами данным можно заключить, что у 57,3% пациенток с аденомиозом 1-й степени ранние сроки первой спонтанно наступившей беременности, в отсутствие других факторов риска, сопровождаются угрозой выкидыша, а в 11,6% случаев, несмотря на проводимое лечение, завершаются ранними репродуктивными потерями.

Известно, что физиологическое развитие беременности в первом триместре сопровождается каскадом иммунных реакций, обеспечивающих толерантность к аллогенному плоду при сохранении определенных звеньев противоинфекционной защиты. Данный механизм обеспечивается гормональной перестройкой организма женщины в фазе секреции менструального цикла и окончательно формируется при оплодотворении. Иммунные реакции гестационного процесса включают накопление нейтрофилов и клеток макрофагально-моноцитарного ряда, некоторую активацию провоспалительного звена цитокинового баланса, но с активным превалированием противовоспалительного звена, увеличением экспрессии факторов роста, снижением проапоптотических влияний и изменением профиля противомикробных пептидов. Срыв гормонально обусловленных адаптивных механизмов служит пусковым моментом реакции отторжения генетически здорового эмбриона [8]. По данным нашего исследования, у беременных с аденомиозом 1-й степени, даже в отсутствие клинических и/или ультразвуковых признаков угрожающего выкидыша, наблюдается провоспалительный сдвиг цитокинового баланса с отсутствием активации проапоптотического звена, обусловленного $TNF\alpha$, а также усиление проангиогенной активности, определяемой отношением VEGF-R2/VEGF-A. Угрожающий выкидыш при наличии аденомиоза коррелирует с шестикратным увеличением провоспалительной активности (ПВИ, $r = 0,96$), двукратным усилением проапоптотической активности ($TNF\alpha$, $r = 0,82$). Данные процессы могут обеспечивать ингибирование фибринолиза, приводя к снижению проангиогенной активности определяемой VEGF-R2/VEGF-A ($r = 0,94$) и микротромбообразованию.

Характерным лабораторным признаком, определяемым у беременных с аденомиозом на фоне угрожающего выкидыша, явился повышенный уровень LL-37 цервикальной слизи при отрицательных посевах и ПЦР на условно-патогенную и патогенную микрофлору, урогенитальные и вирусные инфекции.

На фоне аденомиоза, даже 1-й степени, присутствует избыточный иммунный воспалительный компонент, сопровождающийся проангиогенной реакцией в отсутствие неинвазивных лабораторных признаков инфекционного воспаления, что само по себе может служить причиной дальнейших осложнений гестационного процесса и, вероятно, требует предгравидарной коррекции. Выявленная направленность иммунных реакций сопровождается клиникой угрожающего выкидыша и сочетается с резким снижением проангиогенной активности факторов роста, усугублением проапоптотических и тромбогенных влияний, нарастанием уровня противомикробных пептидов в слизи цервикального канала (LL37). Полученные результаты требуют дальнейшего углубленного изучения, поскольку позволяют предположить наличие у пациенток с аденомиозом сочетанного хронического эндометрита как инфекционного, так и аутоиммунного генеза, не определяемого неинвазивными методами диагностики.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 55 от 27.10.2017 г. От всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 55 of 10/27/2017). All patients gave their written informed consent to participate in the study.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. Святова Г.С., Березина Г.М., Салимбаева Д.Н., Кирикбаева М.С., Муртазалиева А.В., Садуақасова К.З. Генетические аспекты идиопатической формы привычного невынашивания беременности. Обзор литературы. *Наука и здравоохранение*. 2019; 21(4): 37–49.
2. Батрак Н.В., Малышкина А.И. Факторы риска привычного невынашивания беременности. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2016; 21(4): 37–41.
3. Могильная Г.М., Куценко И.И., Симовоник А.Н. Морфометрическая характеристика ядер клеток переходной зоны миометрия при аденомиозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016; 3(158): 88–91. DOI: 10.25207/1608-6228-2016-3-88-91
4. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Белогобова С.Ю., Демур Т.А., Елисаветская А.М., Сизова Н.М. Эндометриоз, аденомиоз, хронический эндометрит: клинико-патогенетические взаимоотношения и репродуктивные неудачи. *Акушерство и гинекология*. 2018; 10: 136–40. DOI: 10.18565/aig.2018.10.136-140
5. Bruun M.R., Arendt L.H., Forman A., Ramlau-Hansen C.H. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2018; 97(9): 1073–1090. DOI: 10.1111/aogs.13364
6. Куценко И.И., Кравцова Е.И., Симовоник А.Н., Рудеева О.А. Ультразвуковая диагностика аденомиоза I степени распространения. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 6: 138.
7. Kim M., Park H.J., Seol J.W., Jang J.Y., Cho Y.S., Kim K.R., et al. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodeling during pregnancy. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5(9): 1415–1430. DOI: 10.1002/emmm.201302618
8. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Свитич О.А., Малушенко С.В., Магомедова А.М. Роль иммунных механизмов в патогенезе невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016; 7: 5–10. DOI: 10.18565/aig.2016.7.5-10

References

1. Svyatova G.S., Berezina G.M., Salimbayeva D.N., Kirikbayeva M.S., Murtazaliyeva A.V., Saduakasova K.Z. Genetic aspects of the idiopathic recurrent miscarriage. Literature review. *Nauka i Zdravookhranenie*. 2019; 21(4): 37–49 (In Russ., English abstract).
2. Batrak N.V., Malysheva A.I. Risk factors for habitual incomplete pregnancy. *Vestnik Ivanovskoi Meditsinskoi Akademii*. 2016; 21(4): 37–41 (In Russ., English abstract).
3. Mogilnaya G.M., Kutsenko I.I., Simovonik A.N. Morphometric characteristic of nuclear junction zone myometrium cells in adenomyosis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016; 3(158): 88–91 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2016-3-88-91
4. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Belogubova S.Yu., Demura T.A., Elisavetskaya A.M., Sizova N.M. Endometriosis, adenomyosis, chronic endometritis: clinical and pathogenetic relationships and reproductive failure. *Obstetrics and Gynecology*. 2018; (10): 136–140 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2018.10.136-140
5. Bruun M.R., Arendt L.H., Forman A., Ramlau-Hansen C.H. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand*. 2018; 97(9): 1073–1090. DOI: 10.1111/aogs.13364
6. Kutsenko I.I., Kravtsova E.I., Simovonik A.N., Rudeeva O.A. Ultrasound diagnostics of adenomyosis I degrees of distribution. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2017; 6: 138 (In Russ., English abstract).
7. Kim M., Park H.J., Seol J.W., Jang J.Y., Cho Y.S., Kim K.R., et al. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodeling during pregnancy. *EMBO Mol. Med*. 2013; 5(9): 1415–1430. DOI: 10.1002/emmm.201302618
8. Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Bakharova I.V., Svitich O.A., Malushenko S.V., Magomedova A.M. Role of immune mechanisms in the pathogenesis of miscarriage. *Obstetrics and Gynecology*. 2016; (7): 5–10 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18565/aig.2016.7.5-10

Вклад авторов

Кравцова Е.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Куценко И.И.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Колесникова Н.В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Томина О.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Зубко Е.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Author contributions

Kravtsova E.I.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kutsenko I.I.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Methodology development — development and design of methodology.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kolesnikova N.V.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Tomina O.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Zubko E.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Кравцова Елена Иосифовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Контактная информация: e-mail: luzum69@mail.ru; тел. +7 (918) 3915973;

ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия.

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Elena I. Kravtsova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-8987-7375>

Contact information: e-mail: luzum69@mail.ru; tel. +7 (918) 3915973;

Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Irina I. Kutsenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0938-8286>

Колесникова Наталья Владиславовна — доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

Томина Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

Зубко Екатерина Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Natalya V. Kolesnikova — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Prof., Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University.

<http://orcid.org/0000-0002-9773-3408>

Oksana V. Tomina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2986-0202>

Ekaterina A. Zubko — Student of 6th year, Medical faculty, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ МОНОНУКЛЕАРНОГО ИНФИЛЬТРАТА В МИОКАРДЕ ПЕРЕСАЖЕННОГО СЕРДЦА. КОМПЬЮТЕРНАЯ МОРФОМЕТРИЯ

А. А. Славинский^{1*}, А. А. Веревкин¹, А. С. Сотниченко¹, Е. Д. Космачева^{1,2},
Т. В. Ставенчук²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, ул. 1 Мая, д. 167, г. Краснодар, 350086, Россия

Аннотация

Цель. Количественная иммунофенотипическая характеристика клеточных коопераций в мононуклеарном воспалительном инфильтрате миокарда при клеточной и гуморальной формах отторжения пересаженного сердца с применением компьютерной морфометрии для анализа эндомикардиальных биоптатов.

Материалы и методы. Эндомикардиальные биоптаты ($n = 226$) получены от 56 реципиентов сердца, перенесших трансплантацию в 2018–2019 гг. Срезы толщиной 5 мкм после проводки в парафин окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическим стрептавидин-биотиновым методом определяли экспрессию маркеров Т-лимфоцитов CD3, В-лимфоцитов CD20 и макрофагов CD68. С помощью компьютерной морфометрии вычисляли коэффициент площади окрашивания (КПО) — процентное отношение суммарной площади окрашенных объектов к площади биоптата. Статистическая обработка результатов включала в себя проверку характера распределения методом Колмогорова — Смирнова, а также расчет критерия Крамера — Уэлча.

Результаты. Присутствие лимфоцитов и макрофагов обнаружено в воспалительном инфильтрате всех сердечных трансплантатов. Экспрессия маркера CD3 Т-лимфоцитов при отсутствии отторжения (0R) составила КПО = $0,99 \pm 0,02\%$, при степени отторжения 1R показатель возрастал в 2,1 раза ($p < 0,05$), при 2R — в 3,4 раза ($p < 0,05$), при 3R — в 5,5 раза ($p < 0,05$), при гуморальном отторжении — в 4,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 0R. Экспрессия маркера В-лимфоцитов CD20 при отсутствии отторжения характеризуется КПО = $0,19 \pm 0,01\%$, степень 1R — возрастанием показателя в 2,7 раза ($p < 0,05$), степень 2R — в 3,4 раза ($p < 0,05$), 3R — в 4,4 раза ($p < 0,05$), а при гуморальном отторжении — в 9,5 раза выше, чем при 0R ($p < 0,05$). Величина CD68-позитивной области макрофагов при 0R была всего $0,34 \pm 0,01\%$, возрастала при степени 1R в 2,7 раза ($p < 0,05$), в 4,0 раза при 2R ($p < 0,05$), в 9,6 раза при 3R ($p < 0,05$), а при гуморальном отторжении — в 4,1 раза ($p < 0,05$).

Заключение. Клеточные кооперации в мононуклеарном воспалительном инфильтрате сердечного трансплантата характеризуются преобладанием Т-лимфоцитов как при клеточном, так и при гуморальном отторжении. Экспрессия В-лимфоцитарного маркера наиболее выражена при антитело-опосредованной форме. Максимальное присутствие

макрофагов в инфильтрате характеризует тяжелое клеточное отторжение. По мере возрастания тяжести клеточного отторжения относительное содержание в инфильтрате В-лимфоцитов и макрофагов увеличивается.

Ключевые слова: эндомикардиальная биопсия, мононуклеарный инфильтрат, отторжение трансплантированного сердца, компьютерная морфометрия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Славинский А.А., Веревкин А.А., Сотниченко А.С., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В. Иммуногистохимический профиль мононуклеарного инфильтрата в миокарде пересаженного сердца. Компьютерная морфометрия. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 92–101. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-92-101>

Поступила 16.01.2020

Принята после доработки 05.03.2020

Опубликована 28.04.2020

IMMUNOHISTOCHEMICAL PROFILE OF MONONUCLEAR INFILTRATE IN THE MYOCARDIUM OF TRANSPLANTED HEART. COMPUTER MORPHOMETRY DATA

Aleksandr A. Slavinsky^{1,*}, Aleksandr A. Verevkin¹, Aleksandr S. Sotnichenko¹,
Elena D. Kosmacheva^{1,2}, Tat'yana V. Stavenchuk²

¹ Kuban State Medical University,
Mitrofanova Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1,
1 Maya str., 167, Krasnodar, 350086, Russia

Abstract

Aim. To carry out a quantitative immunophenotypic characterisation of cellular corporations in a mononuclear inflammatory myocardial infiltrate in the cell and humoral forms of heart transplant rejection using the computer morphometry of endomyocardial biopsy samples.

Materials and methods. Endomyocardial biopsy samples (n = 226) were obtained from 56 heart recipients who underwent transplantation in 2018–2019. Sections with a thickness of 5 µm after the paraffin infiltration were stained with hematoxylin and eosin according to the standard procedure. The expression of CD3 T-lymphocyte, CD20 B-lymphocyte and CD68 macrophage markers was determined by the immunohistochemical streptavidin-biotin method. Using computer morphometry, the staining area coefficient (SAC) was calculated as the percentage of the total area of the stained objects to the area of the biopsy. The statistical processing of the results included verification of the distribution nature by the Kolmogorov-Smirnov method and the calculation of the Cramer — Welch criterion.

Results. Lymphocytes and macrophages were found in the inflammatory infiltrate of all heart transplants. The expression of CD3 T-lymphocyte marker in the absence of rejection (0R) was at SAC = 0.99 ± 0.02%. In comparison with 0R cases, this coefficient increased 2.1 times (p < 0.05), 3.4 times (p < 0.05), 5.5 times (p < 0.05) and 4.8 times (p < 0.05) in 1R, 2R, 3R and humoral rejection, respectively. The expression of the CD20 B-lymphocyte marker in 0R cases was characterised by SAC = 0.19 ± 0.01%. In comparison with 0R cases, this coefficient increased 2.7 times (p < 0.05), 3.4 times (p < 0.05), 4.4 times (p < 0.05) and 9.5 times (p < 0.05) in 1R, 2R, 3R and humoral rejection, respectively. The value of the CD68-positive macrophage region for 0R was only 0.34 ± 0.01%. This parameter increased 2.7 times (p < 0.05), 4.0 times (p < 0.05), 9.6 times (p < 0.05) and 4.1 times (p < 0.05) in 1R, 2R, 3R and humoral rejection, respectively.

Conclusion. Cellular corporations in the mononuclear inflammatory infiltrate of transplanted heart are characterised by the predominance of T-lymphocytes in the cases of both cellular and humoral rejection. The expression of the B-lymphocyte marker is most pronounced in an antibody-mediated form. The maximum presence of macrophages in the infiltrate characterises severe cell rejection. An increase in the severity of cell rejection leads to an increase in the relative content of B-lymphocytes and macrophages in the infiltrate.

Keywords: endomyocardial biopsy, mononuclear infiltrate, transplant rejection, computer morphometry

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Slavinsky A.A., Verevkin A.A., Sotnichenko A.S., Kosmacheva E.D., Stavenchuk T.V. Immunohistochemical profile of mononuclear infiltrate in the myocardium of transplanted heart. Computer morphometry data. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 92–101 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-92-101>

Submitted 16.01.2020

Revised 05.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

Трансплантация сердца — наиболее эффективный метод лечения пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью. Отторжение трансплантированного сердца существенно ограничивает продолжительность и качество жизни реципиентов [1]. Диагностика этого процесса основывается на эндомикардиальной биопсии с последующей визуальной оценкой гистологического и иммуногистохимического исследования. Острое отторжение трансплантата принято подразделять на две основные формы: клеточное и гуморальное, или антитело-опосредованное (AMR). Выделяют 4 степени тяжести клеточного отторжения: 0R (признаки острого клеточного отторжения отсутствуют), 1R (слабое клеточное отторжение), 2R (умеренно выраженное клеточное отторжение), 3R (тяжелое клеточное отторжение). От точности диагностики формы и степени тяжести отторжения зависит успешность иммуносупрессивной терапии и возможность избежать таких осложнений, как оппортунистические инфекции, злокачественные опухоли и метаболические нарушения [2].

Характер отторжения в значительной степени зависит от клеточных коопераций, которые формируются в трансплантате и проявляются изменением иммунофенотипа воспалительного инфильтрата. Известно, что в состав инфильтрата входят Т- и В-лимфоциты, а также макрофаги [3]. Т-лимфоциты участвуют в развитии реакции гиперчувствительности IV типа и представляют собой ключевой элемент клеточного отторжения, в то время как В-лимфоциты играют основную роль в антитело-опосредованном отторжении [4].

В современной биопсийной диагностике используются только качественные критерии отторжения трансплантата [5]. Для повышения точности результатов эндомикардиальной биопсии необходима разработка новых количественных признаков отторжения сердца на основе применения компьютерного анализа изображений тканевых структур.

Цель исследования — количественная иммунофенотипическая характеристика клеточных коопераций в мононуклеарном воспалительном инфильтрате миокарда при клеточной и гуморальной формах отторжения пересаженного сердца с применением компьютерной морфометрии для анализа эндомикардиальных биоптатов.

Материалы и методы

Материал для исследования — 226 архивных эндомикардиальных биоптатов от 56 реципиентов сердца (39 мужчин и 17 женщин, возраст от 29 до 61 года), проходивших лечение в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодара в 2018–2019 гг. Критерий включения пациентов в исследование — трансплантация сердца в анамнезе. Критерии исключения: хронические гнойно-воспалительные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, злокачественные новообразования, выраженные проявления ИБС. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964–2013).

Полученные при биопсии фрагменты миокарда фиксировали 10% раствором нейтрального забуференного формалина, делали проводку в парафин по стандартной методике с применением гистопроцессора STP120-2 (Thermo Scientific, США). Для изготовления срезов использовали ротационный микротом Rotary 3003 (PFM medical, Германия). Срезы толщиной 5 мкм окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином для установления характера и степени тяжести отторжения, при этом оценивали выраженность патоморфологических изменений в сердечной мышце.

В соответствии с диагностическими критериями Международного общества трансплантации сердца и легких [6] определяли экспрессию в миокарде маркеров Т-лимфоцитов CD3, В-лимфоцитов CD20 и макрофагов CD68 (рис. 1) иммуногистохимическим стрептавидин-биотиновым методом.

Для количественной оценки результатов иммуногистохимического исследования применяли программное обеспечение с открытым исходным кодом ImageJ (US National Institutes of Health, США) [7]. В качестве критерия выраженности иммуногистохимических реакций использовали разработанный нами коэффициент площади окрашивания (КПО) — отношение суммарной площади цветного продукта реакции к площади биоптата, выраженное в процентах.

Статистический анализ результатов исследования выполнен с применением компьютерной программы MedCalc Statistical Software version 19.1.3 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium; 2019). Проверку характера распределения вариационных рядов производили с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Для определения достоверности различий между средними значениями групп использовали критерий Крамера — Уэлча. Нулевую гипотезу отвергали при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При изучении микропрепаратов, окрашенных гематоксилином и эозином (рис. 2), степень клеточного отторжения 0R установлена в 92 биоптатах (клеточная инфильтрация отсутствует или представлена единичными, как правило, случайными элементами, признаков повреждения кардиомиоцитов нет). Легкое отторжение 1R выявлено в 77 биоптатах (единичные локусы повреждения мышечных клеток, связанные с одним очагом лимфомакрофагальной инфильтрации). В 30 биоптатах отмечена картина отторжения 2R (мно-

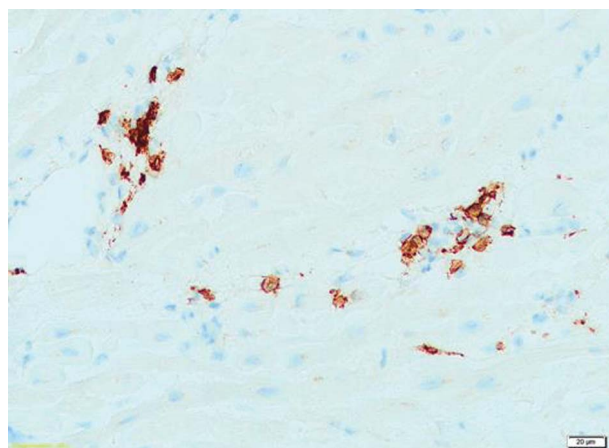


Рис. 1. Скопления CD68-позитивных макрофагов в инфильтрате миокарда при клеточном отторжении 2R. Стрептавидин-пероксидазная иммуногистохимическая реакция. Увеличение об. $\times 40$.
Fig 1. Aggregations of CD68-positive macrophages in myocardium infiltration in 2R cellular rejection. Streptavidin-peroxidase immunohistochemistry. Magn. $\times 40$.

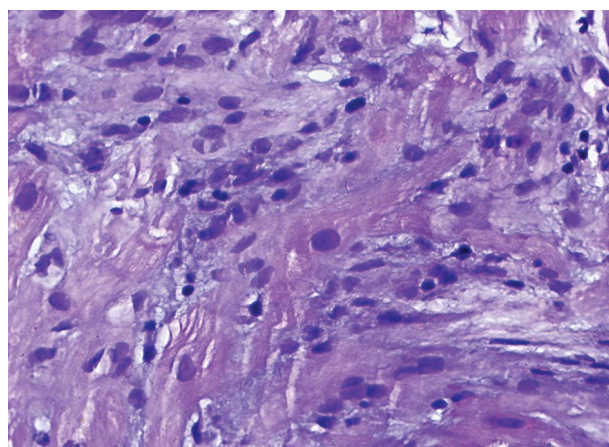


Рис. 2. Диффузный мононуклеарный инфильтрат в миокарде при клеточном отторжении 3R. Гематоксилин-эозин. Увеличение: об. $\times 40$.
Fig 2. Diffuse mononuclear infiltration in myocardium during 3R cellular rejection. Hematoxylin-eosin staining. Magn. $\times 40$.

жественные локусы эндомикардиального повреждения в ассоциации с очагами лимфомакрофагальной инфильтрации). У 8 пациентов обнаружены признаки отторжения 3R степени (диффузная инфильтрация лимфоцитами и макрофагами, присутствие нейтрофилов, очаги кровоизлияний). В 19 образцах выявлена картина антитело-опосредованного отторжения AMR, которая характеризовалась выраженным отеком, васкулитом и интраваскулярным скоплением макрофагов.

Для характеристики компонентов клеточного воспалительного инфильтрата в миокарде

проведено иммуногистохимическое исследование с выявлением лейкоцитарных антигенов CD3, CD20 и CD68. Статистический анализ показал, что все вариационные ряды в сравниваемых группах имеют нормальное распределение, поэтому количественные признаки представлены величиной среднего арифметического значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$).

Т-лимфоциты (CD3). Мембранный маркер CD3 — один из основных компонентов Т-клеточного рецептора — обнаружил диффузное расположение на поверхности лимфоцитов. Различная степень его экспрессии была выявлена при исследовании всех биоптатов (рис. 3, табл. 1). При отсутствии отторжения трансплантата (степень 0R) занимаемая CD3-позитивными клетками площадь биоптата составляет КПО = $0,99 \pm 0,02\%$, при степени отторжения 1R этот показатель возрастает в 2,1 раза ($p < 0,05$), при степени 2R — в 3,4 раза ($p < 0,05$), при степени 3R — в 5,5 раза ($p < 0,05$), при антитело-опосредованном отторжении AMR — в 4,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 0R. Таким образом, выраженность экспрессии иммуногистохимического маркера Т-лимфоцитов CD3 достигает максимальных значений как при клеточном, так и при антитело-опосредованном отторжении пересаженного сердца.

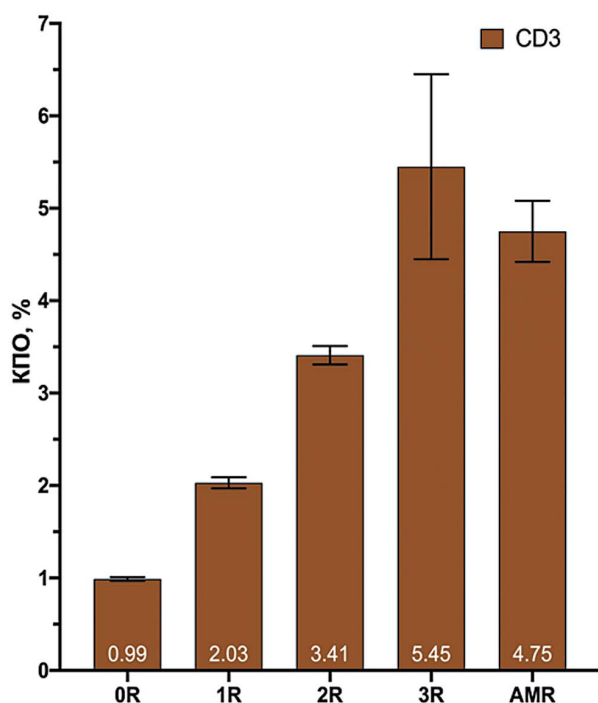


Рис. 3. Экспрессия CD3 (Т-лимфоциты) при клеточном (0R–3R) и антитело-опосредованном (AMR) отторжении сердечного трансплантата. Fig. 3. CD3 (T-lymphocyte) expression in cellular (0R–3R) and antibody-mediated (AMR) transplanted heart rejection. Staining area coefficient, %

В-лимфоциты (CD20). В-лимфоцитарный рецептор имеет мембранную локализацию в клетках. Единичные CD20-позитивные клетки диффузно располагались практически во всех полях зрения большинства исследованных биоптатов. В некоторых микропрепаратах выявлены субэндокардиальные скопления В-лимфоцитов. Экспрессия поверхностного маркера В-лимфоцитов CD20 была низкой во всех изученных биоптатах (рис. 4, табл. 1). Отсутствие отторжения 0R характеризуется CD20-позитивной областью с КПО = $0,19 \pm 0,01\%$, степень отторжения 1R — возрастанием КПО в 2,7 раза ($p < 0,05$), степень 2R — в 3,4 раза ($p < 0,05$), 3R — в 4,4 раза ($p < 0,05$). Наибольшая экспрессия иммуногистохимического маркера В-лимфоцитов CD20 установлена при антитело-опосредованном отторжении AMR — в 9,5 раза выше, чем при отсутствии отторжения ($p < 0,05$).

Макрофаги (CD68). Макросиалин, представляющий собой кластер дифференцировки 68 типа, проявляется в микропрепаратах мембранной локализацией. Как и маркеры лимфоцитов, экспрессия CD68 отмечена во всех биоптатах независимо от формы и степени тяжести отторжения. Величина CD68-позитивной области в миокарде изменялась в зависимости

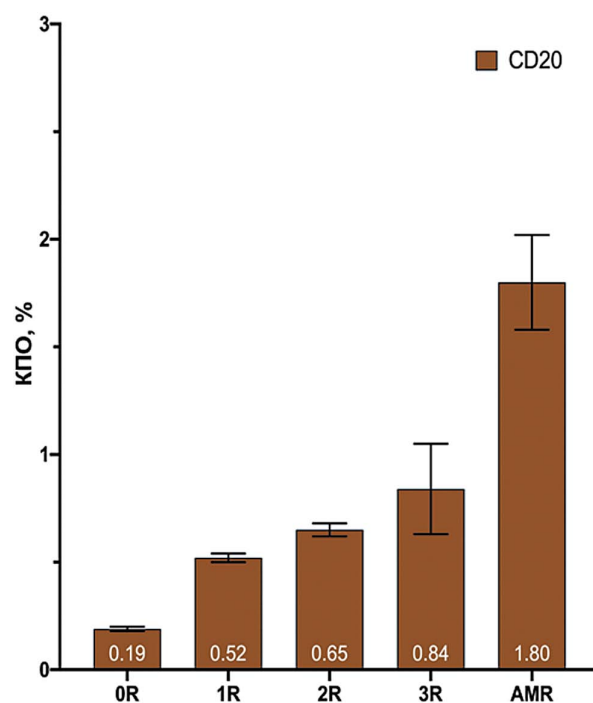


Рис. 4. Экспрессия CD20 (В-лимфоциты) при клеточном (0R–3R) и антитело-опосредованном (AMR) отторжении сердечного трансплантата. Fig. 4. CD20 (B-lymphocyte) expression in cellular (0R–3R) and antibody-mediated (AMR) transplanted heart rejection. Staining area coefficient, %

от характера и интенсивности процесса (рис. 5, табл. 1). При отсутствии отторжения 0R область экспрессии макрофагальных маркеров в биоптате составляла всего $0,34 \pm 0,01\%$, возрастала при степени тяжести 1R клеточного отторжения в 2,7 раза ($p < 0,05$), в 4,0 раза при степени 2R ($p < 0,05$) и в 9,6 раза при 3R ($p < 0,05$). При антитело-опосредованном отторжении AMR экспрессия CD68 была в 4,1 раза выше, чем при степени 0R ($p < 0,05$), однако не имела статистически достоверного отличия от показателя, характерного для умеренно выраженного клеточного отторжения 2R ($p > 0,05$).

Результаты исследования указывают на присутствие лимфоцитов и макрофагов в воспалительном инфильтрате всех сердечных трансплантатов. В ряде случаев отмечено сочетание CD3- и CD20-позитивных клеток в одних и тех же участках миокарда; это можно считать признаком смешанного клеточно-гуморального отторжения. Иммуногистохимическое типирование выявило существенную роль Т-лимфоцитов в патогенезе клеточной формы отторжения, что объясняется их вовлеченностью в реакцию гиперчувствительности IV типа [8]. Вместе с тем, полученные данные свидетельствуют об активном участии Т-лимфоцитов и в антитело-опосредованном отторжении.

Экспрессия маркеров В-лимфоцитов имеет наибольшую выраженность при антитело-опосредованном отторжении, однако продуцируемые плазматическими клетками цитолитические антитела участвуют и в реакциях клеточного отторжения [9], чем, по-видимому, и обусловлено некоторое усиление экспрессии CD20 при повышении тяжести клеточного отторжения. Это явление также можно связать и с усилением продукции интерлейкинов, оказывающих влияние на другие клеточные компоненты воспалительного инфильтрата [10].

Макрофаги в миокарде без признаков отторжения обнаруживают незначительную пло-

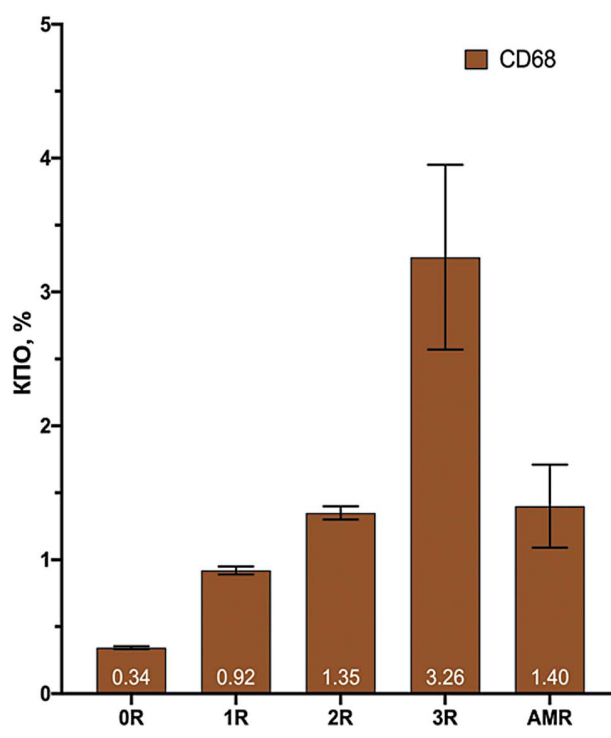


Рис. 5. Экспрессия CD68 (макрофаги) при клеточном (0R–3R) и антитело-опосредованном (AMR) отторжении сердечного трансплантата.

Fig. 5. CD68 (macrophage) expression in cellular (0R–3R) and antibody-mediated (AMR) transplanted heart rejection. Staining area coefficient, %

щадь CD68-позитивной области биоптата, которая закономерно возрастает в процессе развития клеточной формы отторжения, особенно при переходе от умеренно выраженной степени тяжести процесса 2R к тяжелой 3R. Наибольшая экспрессия макрофагальных маркеров CD68 выявлена при тяжелом клеточном отторжении. Несколько ниже содержание этих клеток в инфильтрате при антитело-опосредованной форме. Повышение содержания макрофагов объясняется, помимо классической роли в воспалительном процессе, также их участием в развитии реакции гиперчувствительности, лежащей в основе отторжения трансплантата [11].

Таблица 1. Экспрессия в миокарде маркеров Т-лимфоцитов CD3, В-лимфоцитов CD20 и макрофагов CD68 при отторжении трансплантационного сердца

Table 1. Myocardial expression of CD3 T-lymphocyte and CD20B-lymphocyte markers and CD68 macrophages in transplanted heart rejection

Маркер	КПО (M ± m)%				
	0R	1R	2R	3R	AMR
CD3	0,99 ± 0,02	2,03 ± 0,06 *	3,41 ± 0,10 *	5,45 ± 1,00 *	4,75 ± 0,33 *
CD20	0,19 ± 0,01	0,52 ± 0,02 *	0,65 ± 0,03 *	0,84 ± 0,21 *	1,80 ± 0,22 *
CD68	0,34 ± 0,01	0,92 ± 0,03 *	1,35 ± 0,05 *	3,26 ± 0,69 *	1,40 ± 0,31 *

Примечание: * — достоверное отличие от 0R, $p < 0,05$.

Note: * — significant difference from 0R, $p < 0.05$.

Заключение

Кооперации иммунокомпетентных клеток в мононуклеарном воспалительном инфильтрате сердечного трансплантата характеризуются преобладанием Т-лимфоцитов как при всех степенях тяжести клеточного, так и при антитело-опосредованном отторжении. Экспрессия маркеров В-лимфоцитов наиболее выражена при антитело-опосредованной форме отторжения. Максимальное присутствие макрофагов в воспалительном инфильтрате миокарда характеризует тяжелое клеточное отторжение. По мере возрастания тяжести клеточного отторжения относительное содержание в инфильтрате В-лимфоцитов и макрофагов увеличивается. Применение установленных в исследовании количественных признаков клеточных коопераций в воспалительном инфильтрате миокарда необходимо для повышения точности эндомиокардиальной биопсии при диагностике формы и степени тяжести отторжения сердечного трансплантата.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации

(Declaration of Helsinki), одобрено Этическим Комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 64 от 21.06.2018 г.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the local independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 64 of 06/21/2018).

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и администрации Краснодарского края в рамках научного проекта № 19-415-230003.

Funding

The study was supported by the RFBR and the administration of Krasnodar Krai, research project No. 19-415-230003.

Список литературы

1. D'Addio F., Margonato D., Pensato U., Borgese L., Potena L., Fiorina P. Novel therapeutic and diagnostic management of heart transplant patients. *Heart Lung Vessel*. 2015; 7(3): 198–207.
2. Tsamandas A.C., Pham S.M., Seaberg E.C., Pappo O., Kormos R.L., Kawai A., et al. Adult Heart Transplantation Under Tacrolimus (FK506) Immunosuppression: Histopathologic Observations and Comparison to a Cyclosporine-based Regimen with Lympholytic (ATG) Induction. *J. Heart Lung Transplant*. 2017; 16(7): 723–734.
3. Веревкин А.А., Славинский А.А., Космачева Е.Д. Морфофункциональная характеристика отторжения трансплантированного сердца. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2018; 2(26): 55–61. DOI: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-55-60
4. Berry G.J., Burke M.M., Andersen C., Bruneval P., Fedrigo M., Fishbein M.C., et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2013; 32(12): 1147–1162. DOI: 10.1016/j.healun.2013.08.011
5. Веревкин А.А., Славинский А.А., Космачева Е.Д., Ставенчук Т.В. Патоморфологические признаки повреждения миокарда при отторжении трансплантированного сердца. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017; 24(6): 17–21. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-17-21
6. Berry G.J., Angelini A., Burke M.M., Bruneval P., Fishbein M.C., Hammond E., et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of cellular and antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005–2011). *J. Heart Lung Transplant*. 2011; 30(6): 601–611. DOI: 10.1016/j.healun.2011.02.015
7. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat. Methods*. 2012; 9(7): 671–675. DOI: 10.1038/nmeth.2089
8. Boer K., Caliskan K., Peeters A.M., van Groningen M.C., Samsom J.N., Maat A.P., et al. Thymus-Derived Regulatory T Cells Infiltrate the Cardiac Allograft Before Rejection. *Transplantation*. 2015; 99(9): 1839–1846. DOI: 10.1097/TP.0000000000000730
9. Carrell J., Groves C.J. OMIP-043: Identification of human antibody secreting cell subsets. *Cytometry*. 2018; 93(2): 190–193. DOI: 10.1002/cyto.a.23305
10. Bao Y., Cao X. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2014; 55: 10–23. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.04.001
11. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010; 32(5): 593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007

References

1. D'Addio F., Margonato D., Pensato U., Borgese L., Potena L., Fiorina P. Novel therapeutic and diagnostic management of heart transplant patients. *Heart Lung Vessel*. 2015; 7(3): 198–207.
2. Tsamandas A.C., Pham S.M., Seaberg E.C., Pappo O., Kormos R.L., Kawai A., et al. Adult Heart Transplantation Under Tacrolimus (FK506) Immunosuppression: Histopathologic Observations and Comparison to a Cyclosporine-based Regimen with Lympholytic (ATG) Induction. *J. Heart Lung Transplant*. 2017; 16(7): 723–734.
3. Verevkin A.A., Slavinskii A.A., Kosmacheva E.D. Morphofunctional characteristic of the transplanted heart rejection. *Klinicheskaya i Eksperimental'naya Morfologiya*. 2018; 2(26): 55–61 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31088/2226-5988-2018-26-2-55-60
4. Berry G.J., Burke M.M., Andersen C., Bruneval P., Fedrigo M., Fishbein M.C., et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2013; 32(12): 1147–1162. DOI: 10.1016/j.healun.2013.08.011
5. Verevkin A.A., Slavinskii A.A., Kosmacheva E.D., Stavenchuk T.V. Morphological indicators of myocardial damages in rejection of transplanted heart. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2017; 24(6): 17–21 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-17-21
6. Berry G.J., Angelini A., Burke M.M., Bruneval P., Fishbein M.C., Hammond E., et al. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of cellular and antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005–2011). *J. Heart Lung Transplant*. 2011; 30(6): 601–611. DOI: 10.1016/j.healun.2011.02.015
7. Schneider C.A., Rasband W.S., Eliceiri K.W. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat. Methods*. 2012; 9(7): 671–675. DOI: 10.1038/nmeth.2089
8. Boer K., Caliskan K., Peeters A.M., van Groningen M.C., Samsom J.N., Maat A.P., et al. Thymus-Derived Regulatory T Cells Infiltrate the Cardiac Allograft Before Rejection. *Transplantation*. 2015; 99(9): 1839–1846. DOI: 10.1097/TP.0000000000000730
9. Carrell J., Groves C.J. OMIP-043: Identification of human antibody secreting cell subsets. *Cytometry*. 2018; 93(2): 190–193. DOI: 10.1002/cyto.a.23305
10. Bao Y., Cao X. The immune potential and immunopathology of cytokine-producing B cell subsets: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2014; 55: 10–23. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.04.001
11. Gordon S., Martinez F.O. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity*. 2010; 32(5): 593–604. DOI: 10.1016/j.immuni.2010.05.007

Вклад авторов

Славинский А.А.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Вереvкин А.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление измерительных приборов, вычислительных ресурсов для анализа.

Проведение статистического анализа — применение статистических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Сотниченко А.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Космачева Е.Д.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне; подготовка, создание опубликованной работы.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Ставенчук Т.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Slavinsky A.A.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Methodology development — development and design of methodology.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of laboratory samples.

Verevkin A.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support of the research — the provision of measuring instrumentation and calculation resources for the research.

Statistical processing of the results — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Sotnichenko A.S.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kosmacheva E.D.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection and analysis.

Text preparation and editing — participation in scientific design, preparation and creation of a published work.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Stavenchuk T.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection and analysis.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Славинский Александр Александрович* — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Контактная информация: e-mail: al-slavinsky@mail.ru; тел.: +7(918) 155-77-31;

ул. Сормовская, 116, кв. 151, г. Краснодар, 350080, Россия.

Веревкин Александр Александрович — ассистент кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Сотниченко Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных исследований в области регенеративной медицины Центральной научно-исследовательской лаборатории, доцент кафедры патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия.

<https://orcid.org/0000-0001-7322-0459>

Космачева Елена Дмитриевна — доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и последипломной переподготовки специалистов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Ставенчук Татьяна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-5349-4890>

Aleksandr A. Slavinsky* — Dr. Sci. (Biol.), Prof., Departmental Head, Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9824-9186>

Contact information: e-mail: al-slavinsky@mail.ru; tel.: +7(918) 155-77-31;

Sormovskaya str., 116–151, Krasnodar, 350080, Russia

Aleksandr A. Verevkin — Research Assistant, Department of Pathological Anatomy, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4159-2618>

Aleksandr S. Sotnichenko — Cand. Sci. (Med.), Laboratory Head, Laboratory of Fundamental Research in Regenerative Medicine, Central Scientific-Research Laboratory, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7322-0459>

Elena D. Kosmacheva — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Departmental Head, Therapeutic Department No.1, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician, Scientific-Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1.

<https://orcid.org/0000-0001-8600-0199>

Tatyana V. Stavenchuk — Cand. Sci. (Med.), Ultrasound Diagnostics Doctor, Scientific-Research Institute — S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital No 1.

<https://orcid.org/0000-0001-5349-4890>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ В СТРУКТУРЕ ПРИЧИН СМЕРТИ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ В 2014–2018 ГОДАХ

Е. Н. Травенко*, В. А. Породенко, У. А. Носкова, А. Р. Еремян, Н. О. Степанова

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия*

Аннотация

Цель. Определить частоту встречаемости патологии печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Краснодарском крае за период 2014–2018 гг.

Материалы и методы. Проведен анализ распространенности патологии печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта по данным ежегодных отчетов государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Бюро СМЭ»), медицинских свидетельств о смерти (форма № 106/У-08), выписанных судебно-медицинскими экспертами и внесенных в базу мониторинга смертности населения (информационная система «Парус»), и сведениям медицинского информационно-аналитического центра Краснодарского края за 2014–2018 гг.

Результаты. В структуре смертности от болезней желудочно-кишечного тракта патология печени занимает более 50%. Мужчины чаще умирали в возрастной категории от 50 до 60 лет, женщины — от 60 до 65 лет. Патология печени встречалась преимущественно у городских жителей. Обращает внимание факт, что смерть большей части умерших в исследуемый период времени наступала дома, на улице, в общественном транспорте и пр.; в стационаре скончались лишь около 15%. Среди приведших к смерти регистрируемых заболеваний печени (МКБ-10, рубрики K70–K77) большую часть составлял цирроз различной этиологии, причем первое ранговое место занимал «цирроз неуточненный». В исследуемом периоде времени отмечался рост данного кода как причины смерти: так, в 2015 г. он зарегистрирован в 67,12%, в 2016 г. — в 74,59%, в 2017 г. — в 89,58%, в 2018 г. — в 85,12%. Второе ранговое место в 2014–2016 гг. принадлежало циррозу и фиброзу печени (код K74), третье — алкогольному циррозу (код K70.3). С 2017 г. алкогольный цирроз печени регистрируется на втором ранговом месте. Вместе с тем следует отметить, что в 2014–2018 гг. отмечалось снижение частоты регистрируемости циррозов алкогольной этиологии. Если в 2014 г. его доля составляла 10,52% от всех циррозов, то в 2015 г. — 10,17%, в 2016 г. — 6,59%, в 2017 г. — 4,86%, в 2018 г. — 4,39%.

Заключение. На фоне тенденции снижения смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта патология печени продолжает лидировать более чем в половине случаев. Ведущим заболеванием является цирроз и фиброз печени неуточненный. По данным ГБУЗ «Бюро СМЭ», смерть от циррозов печени более чем в 85% случаев наступает вне стационара. Отсутствие верификации цирроза по этиологическому фактору на аутопсии требует разработки и введения стандартного алгоритма действий эксперта по его установлению, который должен включать полноценное исследование трупа, последующее гистологическое исследование, оценку патоморфологических признаков

с учетом клинико-анамнестических данных, исключение вирусного процесса путем проведения серологической диагностики.

Ключевые слова: заболевания печени, цирроз, смерть, статистика

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Травенко Е.Н., Породенко В.А., Носкова У.А., Еремян А.Р., Степанова Н.О. Патология печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Краснодарском крае в 2014–2018 годах. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 102–112. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-102-112>

Поступила 12.01.2020

Принята после доработки 02.03.2020

Опубликована 28.04.2020

LIVER PATHOLOGIES IN THE STRUCTURE OF DEATHS FROM GASTROINTESTINAL DISEASES IN KRASNODAR KRAI IN 2014–2018

Elena N. Travenko*, Valeriy A. Porodenko, Ul'yana A. Noskova,
Andronik R. Yeremyan, Natal'ya O. Stepanova

*Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia*

Abstract

Aim. To determine the frequency of liver pathologies among the causes of death from gastrointestinal diseases in Krasnodar Krai in 2014–2018.

Materials and methods. The prevalence of liver pathologies in the structure of deaths from gastrointestinal diseases was studied according to the annual reports of the Bureau of Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of Krasnodar Krai (FME Bureau), medical certificates of death (form No. 106/U-08) issued by forensic experts and registered in the mortality monitoring database (Parus information system), and data obtained from the Medical Information Analytical Centre of Krasnodar Krai for 2014–2018.

Results. Liver pathologies account for more than 50% cases in the structure of mortality from gastrointestinal diseases. More frequently, this reason caused death in 50–60 year old men and 60–65 year old women. Liver pathologies were found mainly in urban residents. It is noteworthy that, in the studied period, such deaths most frequently occurred at home, on the street, in public transport, etc.; only about 15% of patients died in hospitals. Among the registered liver diseases leading to death (ICD 10, headings K70–K77), cirrhosis of various etiologies was the leading cause, with “unspecified cirrhosis” being ranked the first place. Over the studied period, this cause of death showed a growing trend. Thus, 67.12%, 74.59%, 89.58% and 85.12% of such cases were registered in 2015, 2016, 2017 and 2018, respectively. In 2014–2016, cirrhosis and liver fibrosis (code K74), and alcoholic cirrhosis (code K70.3) were ranked the 2nd and 3rd more frequent death cause, respectively. Since 2017, alcoholic cirrhosis of the liver has occupied the 2nd place. However, over the 2014–2018 period, a decrease in the frequency of cirrhosis of alcoholic etiology was noted: its share was 10.52% of all cirrhosis in 2015, decreasing to 10.17%, 6.59%, 4.86% and 4.39% in 2016, 2017 and 2018, respectively.

Conclusion. Although mortality due to gastrointestinal diseases continues to decrease, liver pathologies remain to be the leading cause in 50% of such deaths. The leading disease is cirrhosis and unspecified liver fibrosis. According to the FME Bureau, deaths from cirrhosis occur outside hospitals in more than 85% of cases. The absence of cirrhosis verification by the etiological factor during autopsy requires the development of an algorithm of action, which should include a full-fledged investigation of the corpse, subsequent histological examination,

assessment of pathomorphological signs taking into account clinical and medical history data and exclusion of the viral process by conducting serological tests.

Keywords: liver diseases, cirrhosis, death, statistics

Conflict of Interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Travenko E.N., Porodenko V.A., Noskova W.A., Eremyan A.R., Stepanova N.O. Liver pathologies in the structure of deaths from gastrointestinal diseases in Krasnodar Krai in 2014–2018. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 102–112 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-102-112>

Submitted 12.01.2020

Revised 02.03.2020

Published 28.04.2020

Введение

Согласно данным ВОЗ, 30% взрослого трудоспособного населения страдает хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), что в 100 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции [1]. Уровень смертности от ХДЗП является высоким, данные статистики свидетельствуют об их неуклонном росте — за последние 20 лет он увеличился почти в 2 раза [2, 3]. Прогнозируется, что к 2025 году заболевания печени обгонят по распространенности болезни сердечно-сосудистой системы.

Из общего числа лиц, страдающих заболеваниями печени, треть составляют циррозы (ЦП). Среди неопухолевых заболеваний органов пищеварения они отличаются самым высоким показателем смертности — 14–30 случаев на 100 000 населения. У молодых лиц в возрастной группе до 40 лет летальность превосходит таковую от ишемической болезни сердца [4].

Структура циррозов печени, в зависимости от этиологического фактора, представляется весьма неоднозначной. К наиболее распространенным причинам их развития относят алкоголь и хроническую инфекцию вируса гепатита С, А, В, метаболический синдром, аутоиммунные заболевания, лекарственные поражения [5, 6].

В практике судебно-медицинского эксперта танатолога нередко приходится сталкиваться с патологией печени, однако информации о ее распространенности, в том числе частоте встречаемости циррозов различной этиологии как непосредственной причины смерти при производстве судебно-медицинских исследований трупов, не имеется.

Цель работы: определить частоту встречаемости патологии печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта в Краснодарском крае за период 2014–2018 гг.

Материалы и методы

Анализ частоты патологии печени в структуре причин смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта проводился по материалам ежегодных отчетов государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «Бюро СМЭ»), медицинских свидетельств о смерти, выписанных судебно-медицинскими экспертами и внесенных в базу мониторинга смертности населения (информационная система «Парус»), и данным медицинского информационно-аналитического центра (МИАЦ) Краснодарского края за 2014–2018 гг.

Результаты и обсуждение

Согласно сведениям МИАЦ по Краснодарскому краю, доля умерших от заболеваний ЖКТ за пятилетний период снизилась (рис. 1). Если в 2014 году она от общего числа умерших составляла 4,96%, то в 2018 году — 4,06%. Такая же динамика выявляется и по данным ГБУЗ «Бюро СМЭ». В 2014 г. показатель составлял 5,76%, в 2018 г. — 4,25%.

Согласно медицинским свидетельствам о смерти (форма № 106/У-08), выписанным судебно-медицинскими экспертами и внесенным в базу мониторинга смертности населения (информационная система «Парус»), патология печени составляла большую часть от всех заболеваний органов пищеварения. Наибольшие показатели отмечены в 2015 г. — 66,08%, в 2016 г. — 59,54% и в 2018 г. — 52,79%. Исключение составил 2014 год — 6,7%. Полученные результаты невозможно сопоставить с данными МИАЦ и ГБУЗ «Бюро СМЭ», поскольку в базе МИАЦ среди патологии печени выделяют только два статистических показателя — количество случаев алкогольной болезни печени и цирроз, а в годовых отчетах

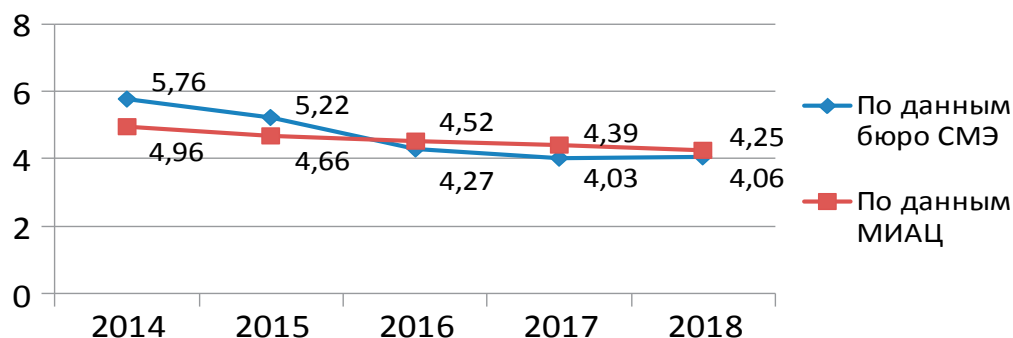


Рис. 1. Доля случаев смерти от заболеваний желудочно-кишечного тракта в 2014–2018 гг.
Fig. 1. The proportion of deaths from gastrointestinal tract diseases in 2014–2018.

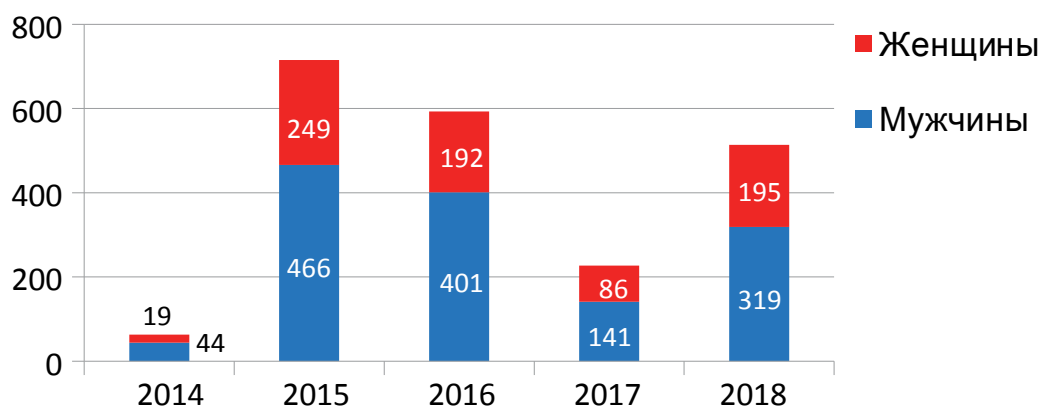


Рис. 2. Гендерное распределение случаев смерти от заболеваний печени.
Fig. 2. Gender distribution of deaths from liver disease.

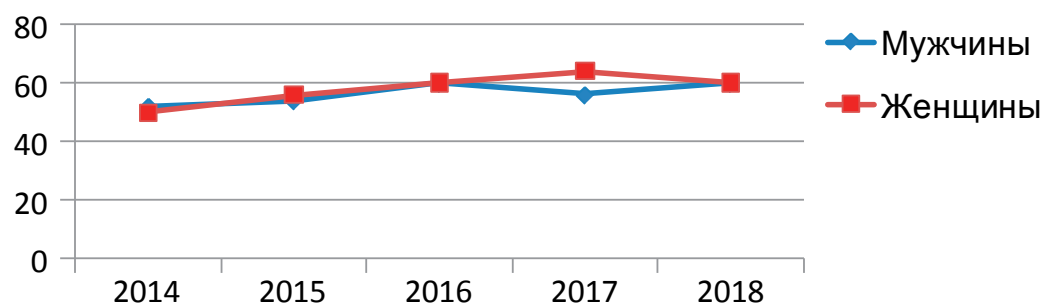


Рис. 3. Возрастная структура случаев смерти от заболеваний печени.
Fig. 3. Age structure of deaths from liver disease.

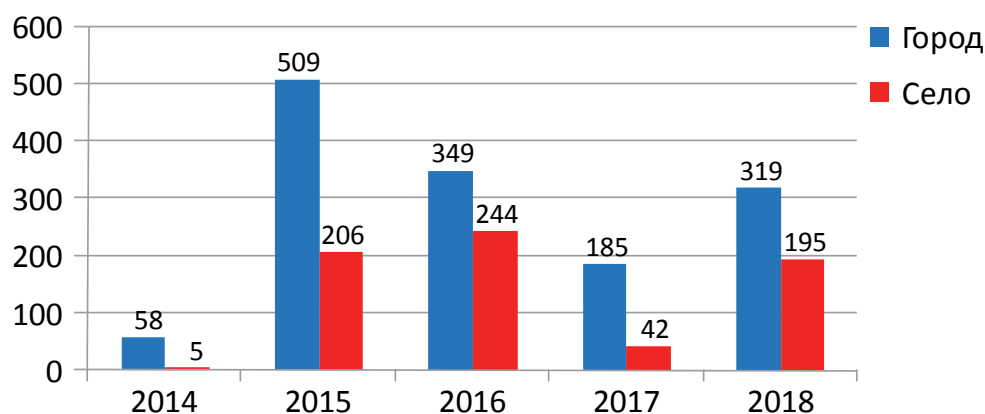


Рис. 4. Распределение абсолютного числа умерших лиц по месту жительства.
Fig. 4. Distribution of the absolute number of deaths by place of residence.

ГБУЗ «Бюро СМЭ» патология печени вообще не выделяется.

В структуре смерти от заболеваний печени ежегодно преобладали мужчины (рис. 2) в возрастной группе от 50 до 60 лет (рис. 3). Женщины составляли около 1/3 всех случаев, возрастной диапазон от 60 до 65 лет.

Преимущественно патология печени встречалась у городских жителей (рис. 4).

Обращает внимание факт, что смерть большинства умерших в исследуемый период времени (рис. 5) наступала дома, на улице, в общественном транспорте и пр.; в стационаре скончались в 2015 году только 12,7%, в 2016 г. — 13,5%, в 2017 г. — 13,7%, в 2018 г. — 15%.

Данные о распределении смертности от заболеваний печени по кодам МКБ-10 представлены на рисунках 6–10.

Среди заболеваний печени, обуславливающих смертность (МКБ-10, рубрики K70–K77),

большую часть составлял цирроз различной этиологии. В 2014 г. он регистрировался в 94,5%, в 2015 г. — 71,5%, в 2016 г. — 71,6%, в 2017 г. — 63,4%, в 2018 г. — 79,8%.

Судебно-медицинский диагноз во всех исследованных случаях был мноказуальным; при этом ЦП рассматривался как основное заболевание.

Первое ранговое место в группе циррозов (рис. 11) в указанный период занимал «цирроз неуточненный» (код K74.6), в 2014 г. этот диагноз был выставлен в 54,39%. В последующем отмечалось увеличение доли данной причины смерти. Так, в 2015 г. он зарегистрирован в 67,12%, в 2016 г. — в 74,59%, в 2017 г. — в 89,58%, в 2018 г. — в 85,12%.

Второе ранговое место в 2014–2016 гг. принадлежало циррозу и фиброзу печени (код K74), третье — алкогольному циррозу (код K70.3). Другие виды циррозов имели небольшой удельный вес.

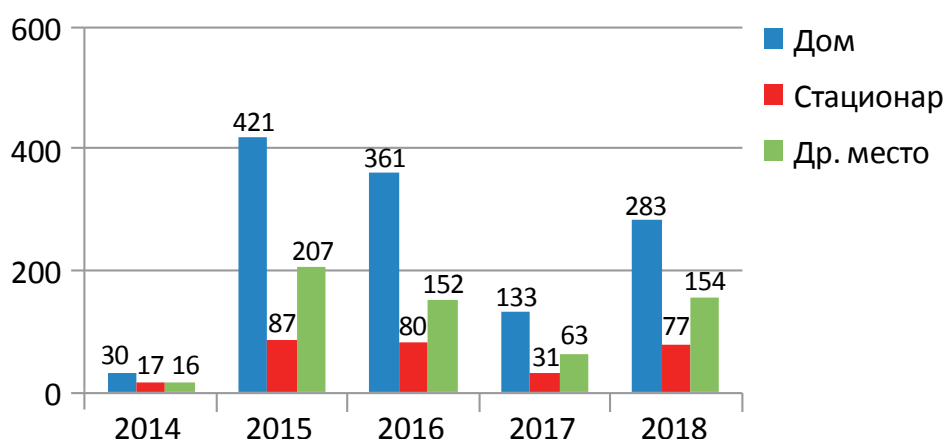


Рис. 5. Распределение умерших по месту наступления смерти.
Fig. 5. Distribution of the dead by the place of death.

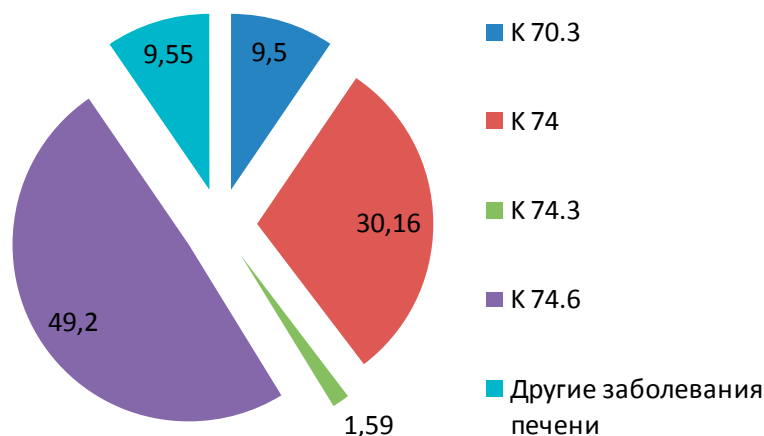


Рис. 6. Структура заболеваний печени в 2014 г.
Fig. 6. The structure of liver diseases in 2014.

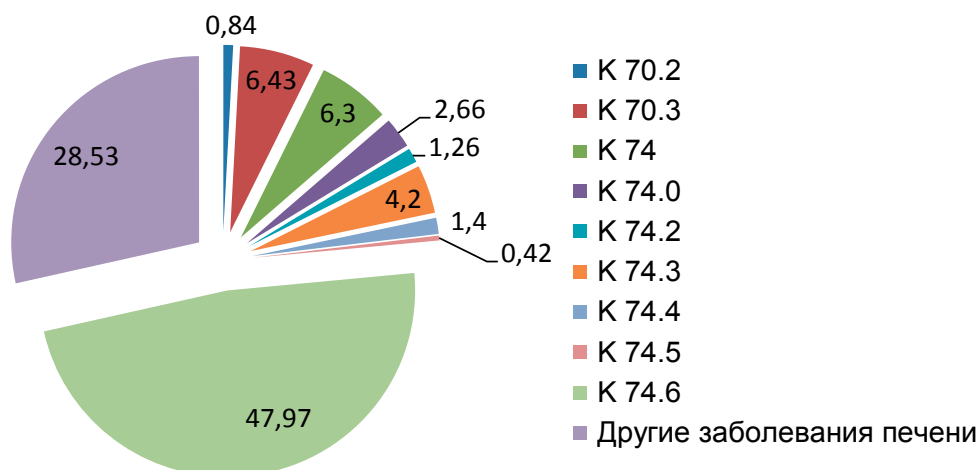


Рис. 7. Структура заболеваний печени в 2015 г.
Fig. 7. Structure of liver diseases in 2015.

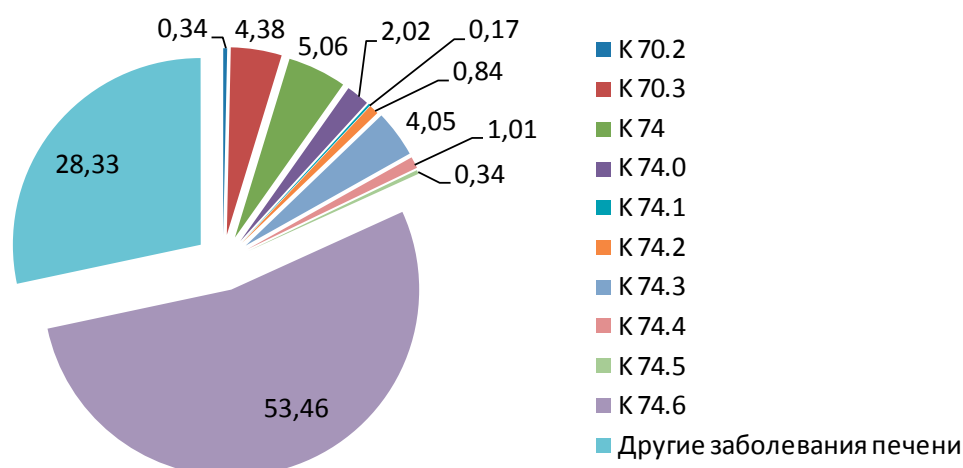


Рис. 8. Структура заболеваний печени в 2016 г.
Fig. 8. Structure of liver diseases in 2016.

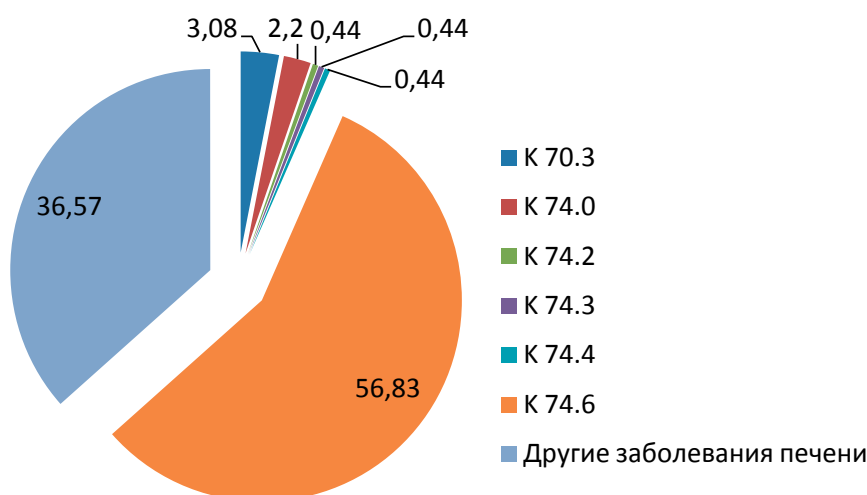


Рис. 9. Структура заболеваний печени в 2017 г.
Fig. 9. Structure of liver diseases in 2017.

В 2017 г. алкогольный цирроз печени был на втором ранговом месте. Вместе с тем в 2014–2018 гг. наметилось снижение частоты

регистрируемости циррозов алкогольной этиологии. Так, доля алкогольного от общего числа циррозов по данным ГБУЗ «Бюро СМЭ»

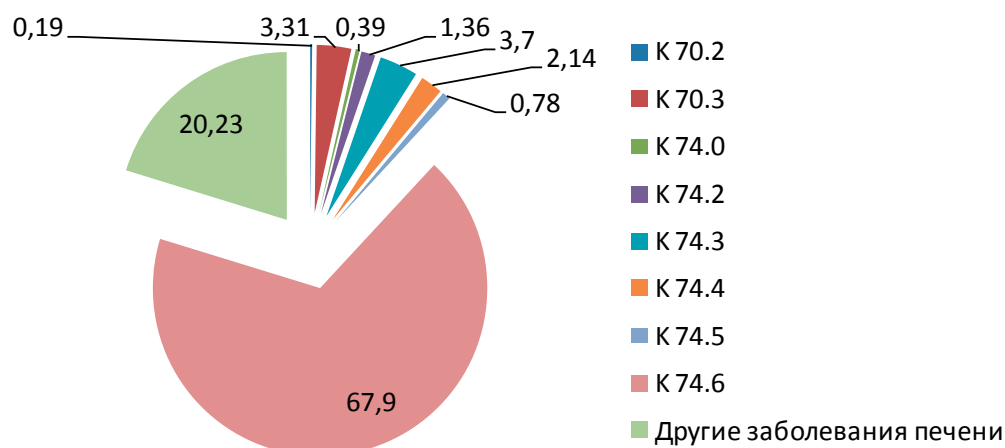


Рис. 10. Структура заболеваний печени в 2018 г.

Fig. 10. Structure of liver diseases in 2018.

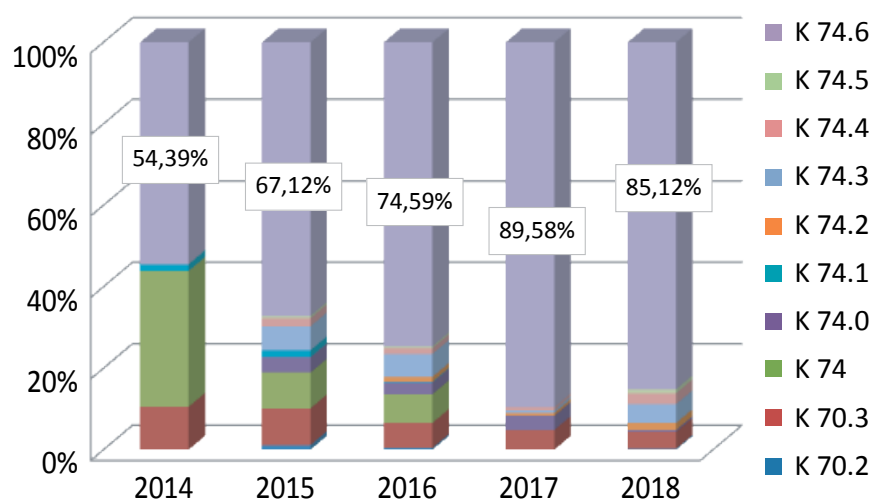


Рис. 11. Доля случаев смерти от фиброза и циррозов печени по кодам МКБ-10.

Fig. 11. Proportion of deaths from liver fibrosis and cirrhosis according to ICD 10 codes.

в 2014 г. составляла 10,52%, в 2015 г. — 10,17%, в 2016 г. — 6,59%, в 2017 г. — 4,86%, в 2018 г. — 4,39%. По данным МИАЦ, показатели смертности от алкогольного цирроза в качестве причины смерти в Краснодарском крае в 2014–2017 гг. были выше в 1,7–3 раза (рис. 12), сведения за 2018 год по МИАЦ отсутствуют.

Следует отметить, что известные патоморфологические признаки алкогольного поражения внутренних органов являются весьма относительными и при их оценке встречается субъективная интерпретация полученных данных. Частота ошибок при формировании заключительного диагноза может достигать 40% и более, что искажает статистику смертности и не позволяет получить достоверные статистические данные [7].

Результаты выполненного нами исследования, на наш взгляд, подтверждают мнение авторов, что у большинства циррозов протекает

малосимптомно или почти малосимптомно на фоне отсутствия явной стабильной алкогольной зависимости в условиях сокрытия факта и объемов потребляемого алкогольного напитка [8, 9]. Это приводит к тому, что алкогольный цирроз печени статистически кодируется судебно-медицинскими экспертами различными кодами (K74.6 и K70.3).

Заключение

В Краснодарском крае в 2014–2018 гг. патология печени составляла более половины летальных исходов от заболеваний желудочно-кишечного тракта.

Смертность от циррозов печени остается высокой, более чем в 85% случаев она наступает вне стационара.

Диагностика этиологии циррозов печени находится на недостаточном уровне, что подтверждается высоким процентом выбора рубрики

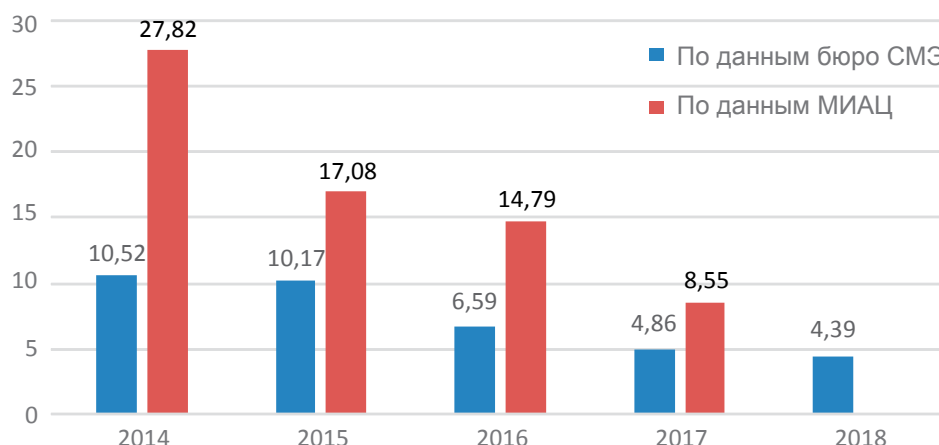


Рис. 12. Доля алкогольных циррозов и фиброзов в 2014–2018 гг. по данным программы «Парус» и МИАЦ.
Fig. 12. The proportion of alcoholic cirrhosis and fibrosis in 2014–2018 according to the “Parus” programme and Medical information analytical centre

К 74.6 — «цирроз не уточненный» в качестве основной причины смерти в указанный период времени: от 54% в 2014 г. до 85% в 2018 г. (54–85%).

Отсутствие верификации цирроза по этиологическому фактору на аутопсии требует разработки и введения стандартного алгоритма действия эксперта по установлению четкой рубрики нозологической единицы, а именно: проведения полноценного исследования трупа, последующего гистологического исследования, оценки патоморфологических признаков с учетом клинико-анамнестических данных, исключения вирусного процесса путем проведения серологической диагностики.

Отражение реального вклада алкогольного фактора в социально-демографическую ситуацию может быть достигнуто путем совершенствования комплекса доказательных дифференциально-диагностических морфологических и лабораторных критериев заболеваний алкогольного генеза и разработки регламентированного единого методического подхода к их диагностике и статистике.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki), одобрено Независимым этическим комитетом федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 68 от 12.10.2018 г.

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki and approved by the local independent ethics committee of the Kuban State Medical University (4 Mitrofana Sedina str., Krasnodar, Russia), protocol No. 68 of 10/12/2018.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. Балуква Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018; 2(1–1): 35–40.
2. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л., Онучина Е.В., Петрунько И.Л., Ржавичева О.С. и др. Бремя заболеваний печени в современном мире. Некоторые показатели качества ведения больных с циррозом печени в Сибирском федеральном округе. *Доктор.Ру*. 2019; 3(158): 6–7. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10
3. Долгушина А.И., Олевская Е.Р., Тарасов А.Н., Казакова М.С., Маркина А.Ю. Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006–2015 гг. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(1): 72–78. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-72-78

4. Олевская Е.Р., Долгушина А.И., Тарасов А.Н., Хихлова А.О. Коморбидность больных циррозом печени: влияние на течение и исходы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018; 9(157): 57–63. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-57-63
5. Ларина Н.Н., Тимошенко Н.В., Колчина О.С., Левитан Б.Н. Эпидемиология хронических диффузных заболеваний печени у лиц пожилого возраста в Астраханской области. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2014; 2: 36–37.
6. Gholam P.M. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2016; 20(3): 491–497. DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.007
7. Александрова Г.А., Никитина С.Ю., Вайсман Д.Ш. О качестве статистической информации о причинах смерти в Российской Федерации. *Вопросы статистики*. 2014; 8: 25–28.
8. Костюкевич О.И. Алкогольный гепатит: современные алгоритмы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2016; 24(3): 177–182.
9. Травенко Е.Н., Породенко В.А., Халафян А.А. Оценка алкогольной болезни печени при отравлениях этанолом. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2016; 7–3(49): 98–101. DOI: 10.18454/IRJ.2016.49.112

References

1. Balukova E.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic): from etiological heterogeneity to a single unified therapy of patients. *Russkii Meditsinskii Zhurnal. Meditsinskoe Obozrenie*. 2018; 2(1–1): 35–40 (In Russ., English abstract).
2. Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L., Onuchina E.V., Petrun'ko I.L., Rzhavicheva O.S., et al. The Burden of Hepatic Pathologies in the Modern World. Some Quality Parameters of Management of Patients with Liver Cirrhosis in the Siberian Federal District. *Doktor.Ru*. 2019; 3(158): 6–7 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-6-10
3. Dolgushina A.I., Olevskaya E.R., Tarasov A.N., Kazakova M.S., Markina A.Yu. Liver cirrhosis epidemiology in Chelyabinsk region in 2006–2015. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2017; 27(1): 72–78 (In Russ., English abstract). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-72-78
4. Olevskaya E.R., Dolgushina A.I., Tarasov A.N., Khikhlova A.O. Comorbidity patients with liver cirrhosis: effect on course and outcome. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2018; 9(157): 57–63 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-57-63
5. Larina N.N., Timoshenko N.V., Kolchina O.S., Levitan B.N. Epidemiology of chronic liver diseases in elderly patients in Astrakhan region. *Nauchnoe Obozrenie. Meditsinskie Nauki*. 2014; 2: 36–37 (In Russ., English abstract).
6. Gholam P.M. Prognosis and prognostic scoring models for alcoholic liver disease and acute alcoholic hepatitis. *Clin. Liver Dis.* 2016; 20(3): 491–497. DOI: 10.1016/j.cld.2016.02.007
7. Aleksandrova G.A., Nikitina S.Yu., Vaisman D.Sh. Quality of statistical information on causes of death in the Russian Federation. *Voprosy Statistiki*. 2014; 8: 25–28 (In Russ., English abstract).
8. Kostyukevich O.I. Alcoholic hepatitis: modern algorithms of diagnosis and treatment. *Russkii Meditsinskii Zhurnal. Meditsinskoe Obozrenie*. 2016; 24(3): 177–182 (In Russ.).
9. Travenko E.N., Porodenko V.A., Khalafyan A.A. Assessment of alcoholic liver disease poisoning in ethanol. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal*. 2016; 7–3(49): 98–101 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18454/IRJ.2016.49.112

Вклад авторов

Травенко Е.Н.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных; анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических и математических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Породенко В.А.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Носкова У.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических и математических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Еремян А.Р.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Проведение статистического анализа — применение статистических и математических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Степанова Н.О.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы и ее окончательный вариант.

Author contributions

Travenko E.N.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing of the results — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Porodenko V.A.

Conceptualisation — concept formation; development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Noskova U.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing of the results — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Eremyan A.R.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Statistical processing of the results — application of statistical methods for data analysis and synthesis.

Stepanova N.O.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Травенко Елена Николаевна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-7403-2521>

Контактная информация: e-mail: elenaschon@yandex.ru, тел.: +7 (989) 260-35-04;

ул. Бр. Дроздовых, д. 16, кв. 7, г. Краснодар, 350033, Россия.

Породенко Валерий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой судебной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-76353-7380>

Носкова Ульяна Андреевна — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Еремян Андроник Робертович — студент 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степанова Наталья Олеговна — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Elena N. Travenko* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-7403-2521>

Contact information: e-mail: elenaschon@yandex.ru, tel.: + 7 (989) 260-35-04;

Br. Drozdovyykh str., 16–7, Krasnodar, 350033, Russia.

Valeriy A. Porodenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Forensic Medicine, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-76353-7380>

Ulyana A. Noskova — Student of 6th year, Medical Faculty, Kuban State Medical University.

Andronik R. Eremyan — Student of 6th year, Medical Faculty, Kuban State Medical University.

Natalya O. Stepanova — Student of 6th year, Medical Faculty, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

НЕЙРОСЕНСОРНАЯ ТУГОУХОСТЬ — ПРЕДИКТОР ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НЕКОТОРЫХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У РАБОТАЮЩИХ (ОБЗОР МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Т. Ф. Благинина*, Т. В. Болотнова

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия*

Аннотация

В статье представлен обзор междисциплинарных исследований, предполагающих этиопатогенетическую взаимосвязь нейросенсорной тугоухости с некоторыми хроническими неинфекционными заболеваниями. В настоящее время накоплены данные об атерогенезе, тромбообразовании, иммунологических процессах, влияющих на кровообращение рецепторных клеток внутреннего уха. Изучены многочисленные причины, такие как изменение реологических свойств крови, гипертонус артериол, дисфункция сфинктеров прекапилляров, нарушение липидного обмена, приводящие к недостатку тканевой оксигенации, дистрофии и некрозу кортиевого органа. Дано определение эндотелиальной дисфункции. Определена роль вазомоторной, тромбофилической, адгезивной и ангиогенной форм эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании нейросенсорной тугоухости при условии воздействия вредных производственных факторов, при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, сахарном диабете с наиболее распространенными и агрессивными нарушениями микроциркуляторного русла. Доказана четкая взаимосвязь развития нейросенсорной тугоухости при диабетической микроангиопатии. Проанализированы исторические данные изучения механизмов нейросенсорной тугоухости. Цель статьи — провести литературный обзор междисциплинарных исследований и отметить роль нейросенсорной тугоухости у трудоспособного населения в прогнозировании эндотелиальной дисфункции при некоторых хронических неинфекционных заболеваниях. Новизной данной статьи является рассмотрение профессиональных и популяционных факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в виде их каскада, приводящих и к нейросенсорной тугоухости.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, нейросенсорная тугоухость, производственный шум, нейрогуморальные механизмы, эндотелиальная дисфункция, стресс-индуцированность

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Благинина Т.Ф., Болотнова Т.В. Нейросенсорная тугоухость — предиктор эндотелиальной дисфункции некоторых неинфекционных заболеваний у работающих (обзор междисциплинарных исследований). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 113–126. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-113-126>

Поступила 11.11.2019

Принята после доработки 20.01.2020

Опубликована 28.04.2020

SENSORINEURAL HEARING LOSS AS A PREDICTOR OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN SOME NON-COMMUNICABLE DISEASES IN THE WORKING POPULATION (A REVIEW OF INTERDISCIPLINARY STUDIES)

Tatyana F. Blaginina*, Tatyana V. Bolotnova

Tyumen State Medical University,
Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Interdisciplinary publications suggesting an etiopathogenetic relationship between sensorineural hearing loss and some chronic non-communicable diseases were reviewed. A substantial amount of data on atherogenesis, thrombosis and immunological processes affecting the blood circulation of inner ear receptor cells has so far been accumulated. Various reasons for sensorineural hearing loss have been studied, such as changes in the rheological properties of blood; arteriole hypertonicity; precapillar sphincter dysfunction; impaired lipid metabolism leading to the lack of tissue oxygenation and dystrophy and necrosis of the organ of Corti. The definition of endothelial dysfunction has been given. The role of vasomotor, thrombophilic, adhesive and angiogenic forms of endothelial dysfunction in the development and progression of sensorineural hearing loss under the influence of harmful work-related factors, with arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus with the most common and aggressive disorders of the microvasculature has been determined. A clear relationship between the development of sensorineural hearing loss in diabetic microangiopathy has been established. Historical data on the study of the mechanisms of sensorineural hearing loss were analyzed. The aim of this article was to conduct a literature review of interdisciplinary publications with a particular focus on the role of sensorineural hearing loss in the working population in predicting endothelial dysfunction in some chronic non-communicable diseases. The novelty of this article consists in the consideration of occupational and population risk factors for chronic non-communicable diseases in the form of their cascade, which also leads to sensorineural hearing loss.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus, sensorineural hearing loss, occupational noise, neurohumoral mechanisms, endothelial dysfunction, stress induction

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Blaginina T. F., Bolotnova T. V. Sensorineural hearing loss as a predictor of endothelial dysfunction in some non-communicable diseases in the working population (a review of interdisciplinary studies). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 113–126 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-113-126>

Submitted 11.11.2019

Revised 20.01.2020

Published 28.04.2020

Введение

Нейросенсорная тугоухость в трудоспособном возрасте является мультифакториальным заболеванием, характеризующимся снижением слуха и вызывающим затруднение общения между людьми. В настоящее время, несмотря на многочисленные исследования, не существует четкого представления о кровообраще-

нии рецепторного органа слухового анализатора. В экспериментах, проведенных на птицах при введении крови в субарахноидальное пространство, в перелимфе обнаруживаются эритроциты. Качественный состав перилимфы меняется и при некоторых заболеваниях, связанных с накоплением токсических веществ при заболеваниях почек, печени,

эндокринных заболеваниях. Сходство составов и наличие водопровода преддверия между субарахноидальным пространством и перелимфой является важными составляющими при изучении патогенеза нейросенсорной тугоухости, так как пропотевание в перелимфу при нарушении состояния микроциркуляторного русла и околосоудистого пространства являются, несомненно, патогенетическими механизмами развития и нейросенсорной тугоухости при эндотелиальной дисфункции при некоторых хронических неинфекционных заболеваниях (ХНИЗ). Эндотелиальная дисфункция — патологическое состояние эндотелия, характеризующееся дисбалансом эндотелиальных факторов, является основным звеном патогенеза ХНИЗ и предшествует развитию клинических проявлений, что имеет важное прогностическое значение.

На современном этапе развития медицины изучение доклинических стадий ХНИЗ является весьма перспективным направлением. Эпидемиологические исследования говорят о снижении смертности в трудоспособном возрасте благодаря проведению диспансеризации и установлению диспансерного учета. В Российской Федерации, по данным Росстата, число умерших по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) трудоспособного возраста в 2018 г. составило 60 843 человека (7,2% от умерших всех возрастов), из них преобладающее большинство мужчины — 51 475 (6,1%). Всего умерших за 2018 г. по причине ССЗ в РФ 841 915 человек — это 46,3% в структуре всех причин смертности [2–4]. Число умерших трудоспособного возраста по причине ССЗ в 2017 г. составляло 61 081 человек, что говорит о снижении смертности от болезней кровообращения в трудоспособном возрасте. Высокая смертность мужского населения трудоспособного возраста (15–59 лет) за 2014 г. получила определение «сверхсмертности» в трудах Н.Ф. Измерова, Г.И. Тихоновой, Т.Ю. Горчаковой «Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия» [1, 2].

Основными причинами смертности трудоспособного населения являются осложнения артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД) [5–7]. Согласно данным научных исследований, проведенных в Европе при устранении воздействия вредных производственных факторов, в 16% у мужчин и в 22% у женщин ССЗ могут быть предупреждены. За последнее десятилетие в научных исследованиях освещаются

вопросы влияния профессиональных факторов и предикторов развития ХНИЗ, особенно популярен рабочий стресс. Также доказано, что производственный шум, являющийся умеренно сильным стрессорным фактором после нервно-психического напряжения и десинхроноза, обладает прогипертоническим воздействием [8, 9, 13]. Одним из частых этиологических факторов нейросенсорной тугоухости являются шум и вибрация на производстве. К шумоопасным профессиям относятся кузнецы, клепальщики, шлифовщики, бетонщики, обрубщики, слесари, полировщики, чеканщики [9]. Чаще эти должности на промышленных предприятиях занимают мужчины.

Современное представление о нейросенсорной тугоухости при воздействии производственного шума

Согласно современным данным проведенных исследований по тугоухости, в 31 стране ВОЗ заключает, что проявления потери слуха у взрослого населения приходятся на воздействие шума. С потерей слуха определяется 4,5 млн DALY (Disability-adjusted life year; год жизни с инвалидностью) случая «умеренной» и «серьезной» потери слуха, [10, 11] из них более 3 млн приходится на долю мужчин. «Незначительная потеря слуха не включалась в оценку» [11]. Нейросенсорная тугоухость является самой частой причиной потери слуха. В нашей стране ею страдает 12 млн человек [10].

Впервые профессиональное повреждение слуха описано в научной литературе в начале XVIII столетия Бернардино Рамаццини. Развитие промышленных предприятий привело к необходимости проведения профилактических мероприятий в условиях производственного шума, и это стало истоком развития новых дисциплин — гигиены и профессиональной патологии. Изучение производственного шума и его физических характеристик, влияния на слуховой анализатор всегда являлось актуальной темой для изучения, начиная с XIX столетия и по настоящее время. Проведенные исследования импульсного производственного шума во многих фундаментальных работах того времени определяли его более прогностически неблагоприятным для потери слуха. Спорным остается вопрос о возникновении нейросенсорной тугоухости при сопутствующих заболеваниях. В середине XX века выделялся термин «шумовая болезнь», и патологические процессы, происходящие в сердечно-сосудистой системе (ССС), характеризовались функциональными изменениями и часто развивались прежде потери

слуха [4, 9, 12–14]. Действие шума во многих случаях сочетается с воздействием вибрации, производственной пыли, токсических и раздражающих веществ, неблагоприятных факторов микро- и макроклимата, с вынужденным неудобным, неустрашимым рабочим положением тела, физическим перенапряжением, повышенным вниманием, нервно-эмоциональным перенапряжением, что ускоряет развитие патологии и обуславливает полиморфизм клинической картины. Сочетание нескольких факторов дает неблагоприятный эффект в 2,5 раза чаще, чем воздействие одного фактора [9]. Морфологической основой профессиональной тугоухости являются некротические изменения в кортиевоом органе и спиральном ганглии.

В настоящее время принято разделять воздействие шума на специфическое (непосредственно на слуховой анализатор) и неспецифическое (на все системы организма). Взаимосвязь между характеристиками шума и влиянием его на другие системы окончательно не выявлена и находится на стадии экспериментальных исследований. Хотелось бы отметить также и высокую заболеваемость патологиями желудочно-кишечного тракта, что связано не только с нерациональным питанием на рабочем месте, но и воздействием производственного шума на реактивность центральной нервной системы (ЦНС). Комбинированное действие шума и вибрации вызывает дегенеративные изменения в вестибулярном анализаторе — отолитовом аппарате и ампулах полукружных каналов, что обуславливает вестибулярный синдром [4, 9, 15].

«Неспецифическое действие шума сказывается на функции ЦНС — вплоть до эпилептиформных припадков; желудочно-кишечного тракта — до язвенных дефектов; ССС — вплоть до инфаркта миокарда, острого нарушения кровообращения в миокарде, мозге, поджелудочной железе и других органах по ишемическому или геморрагическому типу. Изменения в перечисленных выше и других органах и системах развиваются по нейрогуморальному механизму.

Превышающий предельно допустимый уровень (ПДУ) производственный шум является стрессорным фактором. В ответную реакцию на длительное воздействие шума вовлекается неспецифическая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система с выбросом и попаданием в циркулирующую кровь биологически активных веществ, воздействием их на гладкомышечные клетки стенок кровеносных сосудов, что приводит к повышению тонуса кровеносных сосудов, их спастическому состоянию,

ишемии тканей и органов, гипоксии, ацидозу, дистрофическим (обратимым), а в дальнейшем — деструктивным (необратимым) изменениям в различных тканях и органах, в большей мере в органах и системах с генотипически и/или фенотипически детерминированной повышенной слабостью и уязвимостью к «испытанию на прочность» через многократное и длительное нарушение кровообращения в них» [9]. Нейросенсорная тугоухость профессионального генеза будет занимать первое место в структуре профессиональной патологии к 2035 г., а хроническая форма уже является распространенной формой заболевания [10].

Значение первичности нейросенсорной тугоухости и артериальной гипертензии

У работающего населения в условиях вредных производственных факторов распространенность АГ выше, чем у работающих вне производственных факторов. У каждого 5-го работающего в условиях производственного шума выявляется АГ в сочетании с нейросенсорной тугоухостью [15].

Высокое распространение АГ в зависимости от профессиональной принадлежности в большинстве исследований в настоящее время объясняется «предикторами АГ, особенностями формирования профессиональных групп и профессиональными традициями» на производстве [7], влиянием нервно-психического напряжения, ночных смен, десинхронизации [13]. В возникновении идиопатической нейросенсорной тугоухости в трудоспособном возрасте, когда заболевание развивается внезапно, без видимой причины, — чаще всего выявляются сосудистые расстройства (гипертоническая болезнь, вертебробазилярная дисциркуляция, церебральный атеросклероз) [16]. Внезапно возникший шум с каждым сокращением сердца повышает артериальное давление (АД) [17–19]. По данным исследований Johson K. 1971 г., Muzet E. еще в 1980 г. на индуцированный источник шума возникает «двухфазный ответ» работы ССС: сначала увеличивается число сердечных сокращений вследствие возможного угнетения парасимпатического центра, а после наступает компенсаторное уменьшение частоты пульса ортосимпатической активности. Ответная реакция вазоконстрикторов [19] является следствием стимуляции периферической симпатической системы, спровоцированной слуховым рефлексом. Работающие привыкают к воздействию шума как в производственных условиях, так и в условиях окружающей среды, но воздействие шума несет существенный вклад

в патогенетическое развитие ССЗ, практически в сердечно-сосудистую, нервную, эндокринную (таблица) системы организма.

АГ во всем мире рассматривается исключительно как модифицируемый фактор риска ССЗ [20]. Особенности клинического течения АГ и нейросенсорной тугоухости зависят от монофакторного или сочетания нескольких факторов профессионального и непрофессионального генеза (шум, вибрация, курение, нерациональное питание, гиподинамия, ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия, психоэмоциональный стресс на рабочем месте, звуковой стресс). При воздействии звукового стресса адаптивно-регулятивным механизмом обладает слуховой анализатор, однако в результате перенапряжения и переутомления аппарата слуха и его центрального отдела происходит активация симпатической нервной системы. В свою очередь, сенсорная система слухового анализатора является стресс-воспринимающим звеном в патогенезе АГ, а постоянная симпатическая стимуляция ССС приводит к ремоделированию сердца. При воздействии других моделей стресса на рабочем месте запускается каскад факторов риска развития АГ. Примером могут быть ночные смены в условиях промышленного шума [21].

Десинхронизация, кроме прямого воздействия, способствует нерациональному питанию, ги-

подинамии в дневное время, когда пациент отдыхает после ночной смены, что приводит к избыточной массе тела, ожирению, дислипидемии, метаболическому синдрому и развитию нейроциркуляторной дистонии, желудочно-кишечных, эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний. Как правило, нейросенсорная тугоухость развивается значительно позже вышеперечисленных первых трех и предшествует развитию ССЗ. По временному фактору возможно представить, что нейросенсорная тугоухость развивается одновременно с эндотелиальной дисфункцией при ССЗ.

Одни авторы исследований представляют нейрогуморальные механизмы развития АГ в условиях воздействия шума опосредованными и неспецифическими на ССС. Другая часть ученых отмечает, что ССЗ «потенцируют действие шума и способствуют более раннему формированию и прогрессированию тугоухости, а изменение показателей центральной гемодинамики в процессе трудовой деятельности можно рассматривать в качестве адаптационной реакции в ответ на воздействие факторов внешней среды» [22]. Исследование, проведенное И.М. Королем у 600 рабочих, подтверждает научную теорию, когда нейросенсорная тугоухость выступает как адаптация организма на производственный шум. Выборка производилась по нейросенсорной тугоухости. ССЗ у 42% обследованных

Таблица. Взаимосвязанные механизмы развития нейросенсорной тугоухости при ССЗ, нейроциркуляторной дистонии (НЦД), сахарном диабете (СД), атеросклерозе

Table. Development mechanisms of sensorineural hearing loss in cardiovascular disease, neurocirculatory dystonia, diabetes mellitus (DM) and atherosclerosis

Механизмы развития морфологических изменений в ухе при развитии ССЗ, НЦД, СД, гиперлипидемии		
Избыточная акустическая энергия	Нервно-трофические метаболические нарушения	Сосудистые нарушения
Нерешенные проблемы для изучения		
1. Несоответствие результатов исследований интенсивного и импульсного производственного шума физическим законам при воздействии на мембрану (1914–1977 гг.) 2. Подтверждение перераздражения, истощения отделов центральной нервной системы (1970–2019 гг.) 3. Определение индивидуальной чувствительности к шумовому воздействию (2019–2020 гг.)	1. Отсутствие реваскуляризации волосковых клеток (1965–1971 гг.) 2. Отличие окружающей перелимфы слухового анализатора от других жидкостей организма (1965–1978 гг.) 3. Биохимические изменения в клетках рецепторного аппарата при перераздражении центра слуха, приводящие к дистрофии и некрозу (1958–2019 гг.) 4. Поиск современных методов лечения нейросенсорной тугоухости (2019–2020 гг.)	1. Нарушения микроциркуляции и качественного состава перелимфы и эндолимфы при симпатикотонии, активации РААС (1979–2019 гг.) 2. Неоднозначное влияние центральной гемодинамики при патологии ЦНС, ССС, эндокринной системы (1967–2019 гг.) 3. Различные формы эндотелиальной дисфункции при АГ, ИБС, СД, атеросклерозе и нейросенсорной тугоухости (2008–2019 гг.) 4. Прогнозирование эндотелиальной дисфункции (2019–2020 гг.)
Морфологический субстрат при нейросенсорной тугоухости при воздействии производственного шума		
Дегенеративные и атрофические изменения спирального органа и спирального узла ЦНС		

с I степенью потери слуха диагностированы в 2 раза, заболевания ЦНС — в 2 раза, желудочно-кишечные заболевания — в 2–3 раза чаще, чем при умеренных и тяжелых нарушениях слуха. Тогда как при II (25% всех обследуемых), III (14%) и IV (19%) степенях потери слуха статистически значимого увеличения вышеперечисленных заболеваний не отмечалось и по мере прогрессирования тугоухости рост заболеваемости не отмечался в этих группах.

Население трудоспособного возраста находится в группе риска по шумовому воздействию, различного по спектральной составляющей в зависимости от профессии, условий, стажа работы, длительности воздействия. Во-первых, производственный шум намного выше шума окружающей среды по интенсивности, несмотря на использование современных индивидуальных средств защиты, а во-вторых, у людей разная индивидуальная чувствительность к воздействию шума [22].

Важным этапом диагностики АГ являются повторные измерения АД. Измерение АД на одной руке один раз в год во время прохождения предварительного и периодического медицинского осмотра является недостаточным диагностическим критерием для постановки диагноза. В течение года население трудоспособного возраста, работающее на производстве, остается без медицинского сопровождения и относится к категории граждан, не наблюдавшихся на терапевтическом участке более 2 лет, что приводит к выявлению АГ на поздних стадиях (с осложнениями, а порой и с летальными исходами на рабочем месте). Поэтому врач терапевт, участвующий в медицинском осмотре, должен заподозрить скрытую от врача АГ и дать соответствующие рекомендации [23, 24].

Данные взаимосвязи между развитием АГ и нейросенсорной тугоухостью, корреляции аудиометрических исследований с нейрогуморальными механизмами и изученными генетическими вариациями остаются малоизученными. В современной научной литературе поддерживаются различные гипотезы о первичности и вторичности АГ и нейросенсорной тугоухости, неоднозначные представления об общности патофизиологических механизмов возникновения у трудоспособного населения. Актуальным является определение начальных механизмов развития АГ и нейросенсорной тугоухости, протекающих субклинически, что является определяющим научный взгляд с учетом исторических перспектив и значимости на современном этапе

формирования патогенетически обоснованной первичной и вторичной профилактики [25]. Большое количество фрагментированных исследований посвящено изучению нарушений микроциркуляции и влияния на течение нейросенсорной тугоухости. Однозначно, что состояние микроциркуляторного русла ССС при АГ оказывает потенцирующее действие на развитие нейросенсорной тугоухости, увеличивая ее степень тяжести, тогда как она является механизмом адаптации к воздействию шума на начальных стадиях для развития АГ.

Проблемы изучения объекта исследования — рецепторного аппарата слухового анализатора

Общность патофизиологических механизмов нейросенсорной тугоухости и АГ, и ИБС, и СД, и атеросклероза остается малоизученной проблемой. Многие патофизиологические механизмы коморбидной нейросенсорной тугоухости представлены гипотетически в научной медицинской литературе и лишь некоторые экспериментально на животных или при аутопсиях, так как волосковые клетки являются труднодоступным объектом для изучения [15]. В результате онтогенеза человека волосковые клетки при гибели не имеют способности к восстановлению слуха, так как поддерживающие клетки их у млекопитающих утратили пролиферативную способность. У некоторых видов птиц это функция сохранена. В исследованиях *in vivo* и *in vitro* удалось определить ген, при разрушении p27 (KIP1) клетки в кортиевом органе вновь способны дифференцироваться в волосковые клетки [26].

Подробный анализ научной литературы о взаимосвязи нейросенсорной тугоухости и ХНИЗ провести сложно и практически невозможно из-за отсутствия полноты исследований. В связи с потерей трудового потенциала и экономическими затратами на лечение и реабилитацию инвалидов с нейросенсорной тугоухостью и осложнениями ХНИЗ создаются финансовые и социально значимые (рациональное трудоустройство, перекавалификация) проблемы для государства, а качество жизни исследуемых групп остается на низком уровне.

Эндотелиальные факторы при ХНИЗ как причина развития нейросенсорной тугоухости в мировых исследованиях

Бразильскими и российскими учеными называется причина нейросенсорной тугоухости: расстройства кровообращения в сосудах головного мозга и внутреннего уха, возникающие при АГ и атеросклерозе, в том числе

нарушения кровообращения в вертебро-базиллярном бассейне [27]. Основным условием развития нейросенсорной тугоухости является повреждение структур улитки — волосковых клеток, что является обратимым процессом на этапе начальных дистрофических изменений и своевременной диагностики. Кроме того, ишемия органов слуха при отсутствии какой-либо патологии органного магистрального кровотока может быть проявлением микрососудистой недостаточности, вызванной изменением тонуса сосудов и возникающей, как правило, на фоне повышения агрегации тромбоцитов и гиперкоагуляционным синдроме при АГ и атеросклерозе [28–30]. Нарушение кровообращения бывает при острой или хронической ишемии рецепторной зоны кортиевого органа в результате нарушения крово- и ликворообращения во внутреннем ухе.

Особенности патогенеза нейросенсорной тугоухости во многом определяются комплексом факторов: структурными изменениями магистральных артерий вертебро-базиллярного бассейна [31], состоянием общей и центральной гемодинамики, реологическими свойствами крови и системы гомеостаза, а также степенью нарушения липидного обмена. Нарушение микроциркуляции в результате дискоординации прекапиллярных сфинктеров с увеличением тонуса артериол, повышением вязкости крови отвечает за общую связь между плазмой, клетками крови, стенкой сосудов. Установлено, что недостаток тканевой оксигенации способствует повреждению слухового аппарата, развитию нарушения микроциркуляции, что приводит к ухудшению реологических, функциональных и структурных свойств вовлеченных органов и тканей, создавая острые и хронические симптомы [28, 30, 32]. Гипотетически возможно предположить, что звуковоспринимающая часть уха является органом-мишенью, поражаемым одним из первых при развитии АГ, соответственно антигипертензивное лечение должно обладать органопротективным действием и регрессом нейросенсорной тугоухости на начальных стадиях.

Немецкими учеными проведено исследование влияния транспортного шума на течение ИБС. Чтобы определить риск дорожного шума для случаев инфаркта миокарда (ИМ), ученые провели исследование «случай-контроль». В исследование были включены пациенты $n = 1881$ в возрасте 20–69 лет с подтвержденным диагнозом ИМ с 1998 по 2001 год. Контрольная группа $n = 2234$ была сопоставлена по полу, возрасту. Уровень шума наружного

дорожного движения был определен для каждого объекта исследования на основе карт шума города. Стандартизированные интервью были проведены для оценки различных источников шума. Скорректированное отношение случаев для мужчин, подвергшихся воздействию уровня шума более 70 дБ в течение дня, составило 1,3 (95% доверительный интервал = 0,88–1,8) по сравнению с теми, где уровень шума не превышал 60 дБ. В подгруппе мужчин, которые жили, по крайней мере, 10 лет по своему нынешнему адресу, отношение шансов составило 1,8 (1,0–3,2). Женщины, подверженные шуму, не подвергались повышенному риску. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что хроническое воздействие высоких уровней дорожного шума повышает риск развития возникновения ИМ [22, 33]. По данным Цфасмана, ССЗ развиваются с 80 дБ [13, 14]. При изучении ПДУ производственного шума был изучен теоретический минимум ВОЗ — меньше 85 дБ в среднем на 8 рабочих часов, высокое воздействие >90 дБ [11, 22].

В работах российских ученых исследования проводятся профпатологами с междисциплинарным подходом к изучению ХНИЗ, профессиональной нейросенсорной тугоухостью. Выделяется группа заболеваний, которая называется производственно обусловленной патологией. Длительное воздействие производственного шума на организм работающих характеризуется неспецифическим поражением в следующей последовательности: нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и эндокринной систем.

Различные даже незначительные нарушения в региональном кровотоке могут приводить к нарушению слуха. Доказано в экспериментальных исследованиях на животных, что состояние кортиева органа зависит от микроциркуляции в улитке уха. АГ является фактором риска сосудистого атеросклероза, при этом изменяется соотношение липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), приводящее к эндотелиальной дисфункции и снижению концентрации NO. Этот же механизм влияет на снижение функции слуха. Немецкими учеными проведено 2 исследования в 2009 и 2012 гг., направленных на снижение концентраций фибриногена и ЛПНП в сыворотке крови с помощью метода афереза на 50% от исходных данных при лечении острой нейросенсорной тугоухости. Аферез в 2012 г. использовался в двух сопоставимых группах (с АГ, СД, курением, дислипидемией) в возрасте от 18 до 80 лет

после стандартного лечения кортикостероидами и плазмазаменителями. Однократный аферез приводил к полному (15% по общему холестерину и ЛПНП, 11% по фибриногену) и частичному восстановлению слуха (46% по общему холестерину и ЛПНП, 43% по фибриногену) у 61 и 54% пациентов соответственно. Аферез фибриногена и ЛПНП является перспективной спасательной терапией для внезапной нейросенсорной потери слуха даже после неудачной стандартной терапии [30].

Китайскими учеными изучены метаболические, воспалительные и гематологические параметры, характеризующие патогенез двусторонней внезапной нейросенсорной тугоухости. В этом исследовании было рассмотрено 33 пациента с двусторонним поражением слуха и 215 пациентов с односторонней нейросенсорной тугоухостью. Сравнивались клинические характеристики и гематологические показатели, в том числе маркеры воспаления (соотношение нейтрофилов и лимфоцитов, соотношение моноцитов и лимфоцитов, соотношение тромбоцитов и лимфоцитов) и метаболические особенности (включая синдром АГ, триглицеридемию, дислипидемию и гипергликемию), а также показатели гемостаза (включая протромбиновое время (ПТВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и фибриноген).

В группе двустороннего поражения слуха дебют заболевания приходился на возраст $48,67 \pm 15,36$, напротив, при одностороннем поражении — $42,71 \pm 13,58$ ($p < 0,05$), преобладали мужчины над женщинами (18:15 соответственно $112:103$, $p > 0,05$) и наблюдалась более низкая терапевтическая эффективность (12% против 59%, $p < 0,01$), чем в группе с односторонней нейросенсорной тугоухостью. По сравнению с односторонней нейросенсорной тугоухостью уровень ЛПНП был достоверно выше, а уровень ЛПВП был значительно ниже (ЛПНП — $3,79 \pm 0,53$ соответственно $3,49 \pm 0,74$; ЛПВП — $1,33 \pm 0,32$ соответственно $1,44 \pm 0,26$; $p < 0,05$ соответственно); фибриноген был значительно выше ($4,03 \pm 0,47$ против $3,70 \pm 0,65$; $p < 0,01$). Анализ показал, что факторы риска двустороннего поражения включали возраст, воспалительные предикторы, ЛПНП, ЛПВП, СД и фибриноген. Они являются независимыми предикторами двусторонней нейросенсорной тугоухости. Выбранные маркеры воспаления крови в сочетании с метаболическими параметрами положительно коррелировали с двусторонним поражением слуха при нейросенсорной тугоухости [29].

Французскими учеными проведено одноцентровое ретроспективное исследование 80 пациентов, госпитализированных по поводу идиопатической внезапной нейросенсорной тугоухости в течение 6 лет. Средние пороги чистого тонального слуха оценивали методом чистой тональной аудиометрии, 23 пациента из 80 (28,75%) изначально не имели сердечно-сосудистых факторов риска, 45 пациентов имели гиперлипидемию, 22 пациента имели АГ, 7 пациентов имели СД и 7 пациентов страдали ожирением. Статистически значимой разницы между пациентами с полной и частичной внезапной нейросенсорной тугоухостью ($p = 0,0708$) по факторам сердечно-сосудистого риска не наблюдалось. При длительном наблюдении скорость восстановления слуха достоверно не отличалась между двумя группами пациентов ($p = 0,7541$). Отсутствие четкой взаимосвязи между идиопатической внезапной нейросенсорной тугоухостью и сердечно-сосудистыми факторами риска свидетельствует о том, что внезапная нейросенсорная тугоухость имеет преимущественно мультифакториальный профиль заболевания независимо от тяжести нарушения слуха [34].

В 2019 г. в Португалии проведено предварительное исследование по валидности использования шкал SCORE по оценке сердечно-сосудистого риска для прогнозирования восстановления слуха (в 35,9% полное восстановление слуха и в 26% частичное) у больных со множественной сопутствующей патологией (АГ, избыточным весом, ожирением, гиперлипидемией). При наиболее высоком сердечно-сосудистом риске потеря слуха была тяжелее, но данные оказались статистически не значимыми. В дальнейшем планируется исследование с большим количеством обследуемых лиц для определения роли вазомоторной дисфункции при АГ как причинного фактора развития нейросенсорной тугоухости [35].

Группа польских ученых отмечает в своих исследованиях в 2016 г., что АГ приводит не только к высокочастотной потере слуха, но и к поражению центрального отдела мозга, отвечающего за пространственное разрешение слуха [28]. Ими же еще в 2015 г. в экспериментальных исследованиях на животных представлены нарушения процессов рециркуляции калия из-за действия натрийуретического гормона и снижение парциального давления кислорода в улитке [32]. Современные данные, связывающие АГ и нейросенсорную тугоухость у человека, могут быть трудно дифференцированы с другими сопутствующими заболеваниями — ИБС, СД,

тугоухостью в результате старения, гиперлипидемией, ожирением, а также нейросенсорной тугоухостью возникшей как результат табакокурения или производственной травмы, поэтому исследования в этой области являются необходимыми.

Переход к персонифицированной медицине

Различия концентраций гормонов гипоталамо-гипофизарной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [36], их взаимосвязь с вариабельностью артериального давления (АД), особенностями течения АГ [37, 38], корреляции с факторами риска ХНИЗ, нейросенсорной тугоухостью, ИБС, СД в сопоставимых группах определяют важность перехода к персонализированной медицине для исследования вариаций генетических дефектов. Изучены значительные ассоциации между полиморфизмом митохондриального отцепляющего белка 2 (UCP2) и риском развития нейросенсорной тугоухости у 83 пациентов при АГ, СД, дислипидемии с учетом возраста и пола и 2048 контрольной группы. Данное исследование проводилось в Национальном научном институте долголетия в Японии. Для расчета коэффициентов появления (ORs) СД с полиморфизмом гена UCP2 (rs660339) в рамках аддитивной модели наследования полиморфизмов UCP2 показали значительную ассоциацию с риском развития СД, что составило 1,468 (95% доверительный интервал 1,056–2,040). Результаты свидетельствуют о том, что полиморфизм UCP2 (rs660339) имеет значительную ассоциацию с риском развития СД при нейросенсорной тугоухости [29]. Доказана четкая взаимосвязь между длительностью течения СД и нарушениями в слуховом анализаторе [39].

В бразильских исследованиях, проведенных в 2010 г., доказано, что ген UCP2 связан с риском развития диабетической пролиферативной микроангиопатии [40]. Изучены вариации генетических дефектов (например, MY07A, MY015), факторов транскрипции и транспортных белков, полиморфизм митохондриальных белков при развитии нейросенсорной тугоухости в корреляции с анамнезом жизни при наличии СД, АГ, дислипидемии. Благодаря

этим данным, например, дефект барттина также приводит к почечной потере NaCl, дефект KCNE1/ KCNQ1 — к задержке реполяризации миокарда с удлинением QT, которое выявляется в некоторых научных исследованиях у работающих шумоопасных профессий [41]. Получены убедительные доказательства, что показатели функции эндотелия и ригидности магистральных артерий могут быть использованы как надежные клиничко-лабораторные параметры для оценки эффективности лечебных мероприятий и скорости прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений при ХНИЗ [17, 42–45].

Заключение

В настоящее время остается много нерешенных проблем для точного определения многогранности гипотезы, что нейросенсорная тугоухость является предиктором развития эндотелиальной дисфункции при некоторых ХНИЗ. АГ, ИБС, СД и атеросклероз объединяет ключевое звено — эндотелиальная дисфункция. Доказано, что нейросенсорной тугоухостью, так же как и ССЗ, заболевают чаще мужчины молодого и зрелого возраста, доказана положительная корреляция развития нейросенсорной тугоухости с СД. Нейросенсорная тугоухость возникает одновременно с вазоактивной и смешанной формами эндотелиальной дисфункции до проявления клинических проявлений ХНИЗ. В проведенных исследованиях выявлены следующие факторы риска ХНИЗ, достоверно отягощающие нейросенсорную тугоухость: гиперкоагуляционный синдром, гипергликемия, наличие полиморфизма гена UCP2, гиперхолестеринемия, дислипидемия, нарушение микроциркуляции в результате воздействия шума и вибрации, системная воспалительная реакция в организме, возраст.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding from sponsors was received during the research.

Список литературы

1. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И., Горчакова Т.Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего десятилетия. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2014; 69(7–8): 121–124. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1118
2. Андреева Г.Ф., Деев А.Д. Основные закономерности общей сезонной смертности и факторы, оказывающие воздействие на нее. *Профилактическая медицина*. 2019; 22(5): 143–152. DOI: 10.17116.profm201922051143
3. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Константинов В.В., Капустина А.В. Динамика артериальной гипертензии и ее влияние на смертность в российской популяции. *Системные гипертензии*. 2014; 11(4): 17–21.
4. Измеров Н.Ф., Пиктушанская Т.Е. Показатели смертности больных профессиональными заболеваниями и оценка качества медицинской помощи. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (9): 18–23.
5. Гиляревский С.Р. Роль повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии осложнений сердечно-сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертензией: фармакологические аспекты. *Системные гипертензии*. 2014; 11(3): 88–94.
6. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., Bilo G., de Leeuw P., Imai Y., et al. Significance of Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24(12): 779–785. DOI: 10.1038/jhh.2010.54
7. Артамонова Г.В., Максимов С.А., Огарков М.Ю., Макаров С.А., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В. и др. Предикторы артериальной гипертензии и профессия. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 17(3): 62–67.
8. Li J., Loerbroeks A., Bosma H., Angerer P. Work stress and cardiovascular disease: A life course perspective. *J. Occup. Health.* 2016; 58(2): 216–219. DOI: 10.1539/joh.15-0326-OP
9. Бабанов С.А., Бараева Р.А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы. *РМЖ*. 2015; 23(15): 900–906.
10. Панкова В.Б. Новые регламенты диагностики профессиональной тугоухости. *Вестник оториноларингологии*. 2014; (2): 44–48.
11. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. World Health Organization; 2015. Available mode: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789241563871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
12. Верещагин А.И., редактор. *О состоянии профессиональной заболеваемости в Российской Федерации в 2010 году. Информационный сборник статистических и аналитических материалов*. М.: Роспотребнадзор; 2011. 110 с.
13. Цфасман А.З. *Профессия и гипертония*. М.: Эксмо; 2013. 192 с.
14. Цфасман А.З. *Профессиональная кардиология*. М.: Репроцентр; 2007. 208 с.
15. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. *Профессиональные болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 496 с.
16. Морозова С.В. Нейросенсорная тугоухость: основные принципы диагностики и лечения. *РМЖ*. 2001; 15: 662.
17. Глезер М.Г. *Пульсовое АД: почему это важно?* М.: Медиком; 2013. 16 с.
18. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А., Кадырова Л.Р., Керимова К.С., Котова О.В. и др. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019; 4(2): 59–64.
19. Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера; 2015. 222 с.
20. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(4): 4–14.
21. Syrseloudis D., Tsioufis C., Andrikou I., Mazaraki A., Thomopoulos C., Mihos C., et al. Association of night-time hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension. Hypertens. Res.* 2011; 34(1): 120–125. DOI: 10.1038/hr.2010.192
22. *Европейское руководство по контролю ночного шума*. Всемирная организация здравоохранения; 2014. Доступно: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/night-noise-guidelines-for-europe>
23. Остроумова О.Д. Вариабельность артериального давления и риск развития осложнений при артериальной гипертензии. *Терапевтический архив*. 2012; 84(10): 91–97.
24. Горбунов В.М., Смирнова М.И. *Как диагностировать скрытую артериальную гипертензию?* Нижний Новгород: Деком; 2012. 35 с.
25. Шальнова С.А., Концевая А.В., Карпов Ю.А., Мешков А.Н., Бойцов С.А. Эпидемиологический мониторинг как инструмент планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска. *Профилактическая медицина*. 2012; 15(6): 64–68.

26. Loewenheim H., Waldhaus J., Hirt B., Sandke S., Müller M. Regenerative medicine in the treatment of sensorineural hearing loss. *HNO*. 2008; 56(3): 288–300. DOI: 10.1007/s00106-008-1689-y
27. Чернова И.М., Лукьянов М.М., Сердюк С.Е., Бойцов С.А. Особенности факторов риска, механизмов развития, клинического течения и поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией молодого возраста. *Системные гипертензии*. 2012; 9(3): 60–65.
28. Przewozny T., Gojska-Grymajlo A., Kwarciany M., Graff B., Szmuda T., Gasecki D., Narkiewicz K. Hypertension is associated with dysfunction of both peripheral and central auditory system. *J. Hypertens.* 2016; 34(4): 736–744. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000803
29. Zhang X., Weng Y., Xu Y., Xiong H., Liang M., Zheng Y., Ou Y. Selected blood inflammatory and metabolic parameters predicted successive bilateral sudden sensorineural hearing loss. *Dis. Markers*. 2019; 2019: 7165257. DOI: 10.1155/2019/7165257
30. Canis M., Heigl F., Suckfuell M. Fibrinogen/LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2012; 7: 36–40. DOI: 10.1007/s11789-012-0044-8
31. Куклина Е.В. Динамика кохлеовестибулярных нарушений у больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга. *Вестник оториноларингологии*. 1989; 51(4): 13–16.
32. Przewozny T., Gojska-Grymajlo A., Kwarciany M., Gasecki D., Narkiewicz K. Hypertension and cochlear hearing loss. *Blood Press.* 2015; 24(4): 199–205. DOI: 10.3109/08037051.2015.1049466
33. Babisch W., Beule B., Schust M., Kersten N., Ising H. Traffic noise and risk of myocardial infarction. *Epidemiology*. 2016; 16(1): 33–40. DOI: 10.1097/01.ede.0000147104.84424.24
34. Haremza C., Klopp-Dutote N., Strunski V., Page C. Evaluation of cardiovascular risks and recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in hospitalised patients: comparison between complete and partial suddensensorineural hearing loss. *J. Laryngol. Otol.* 2017; 131(10): 919–924. DOI: 10.1017/S0022215117001736
35. Menezes A.S., Ribeiro D., Lima A., Miranda D., Guimaraes J., Dias L. SCORE risk scale as a prognostic factor after sudden sensorineural hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019; 276(10): 2739–2745. DOI: 10.1007/s00405-019-05518-1
36. Graudal N.A., Hubeck-Graudal T., Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am. J. Hypertens.* 2012; 25(1): 1–15. DOI: 10.1038/ajh.2011.210
37. Bliziotis I., Destounis A., Stergiou G. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens.* 2012; 30(7): 1289–1299. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283531eaf
38. Шалыгин Л.Д. *Суточные ритмы нейрогуморальной регуляции гемодинамики у больных артериальной гипертензией*. М.: РАЕН; 2012. 190 с.
39. Ализаде И.Т. Нарушение слуховой функции микроциркуляции у больных сахарным диабетом. *Вестник оториноларингологии*. 2007; 1: 11–13.
40. Koide Y., Teranishi M., Sugiura S., Uchida Y., Nishio N., Kato K., et al. Association between Uncoupling Protein 2 Gene Ala55val Polymorphism and Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J. Int. Adv. Otol.* 2018; 14(2): 166–169. DOI: 10.5152/iao.2018.5442
41. Зирбернагель С., Ланг Ф. *Клиническая патофизиология*. Атлас. Пер. с англ. Литвицкий П.Ф., редактор. М.: Практическая медицина; 2019. 448 с.
42. Мордвинова Е.В., Ощепкова Е.В., Федорович А.А., Рогоза А.Н. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла больных артериальной гипертензией 1–2-й степени различной степени сердечно-сосудистого риска. *Системные гипертензии*. 2014; 11(2): 29–35.
43. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., Ukoumunne O.C., Campbell J.L. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9819): 905–914. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61710-8
44. De la Sierra A., Banegas J.R., Segura J., Gorostidi M., Ruilope L.M. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in highrisk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. *J. Hypertens.* 2012; 30(4): 713–719. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350bb40
45. Floras J.S. Blood pressure variability: a novel and important risk factor. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29(5): 557–563. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.02.012

References

1. Izmerov N.F., Tikhonova G.I., Gorchakova T.Yu. Mortality of working age population in Russia and industrial countries in Europe: trends of the last two decades. *Vestnik Rossijskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2014; 69(7–8): 121–124 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1118
2. Andreeva G.F., Gorbunov V.M. Main regularities of General seasonal mortality and factors affecting it. *Preventive medicine*. 2019; 22(5): 143–152. DOI: 10.17116.profm201922051143
3. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Konstantinov V.V., Kapustina A.V. Dynamics of arterial

- hypertension and its impact on mortality in the Russian population. *Sistemnye Gipertenzii*. 2014; 11(4): 17–21 (In Russ., English abstract).
4. Izmerov N.F., Piktushanskaya T.E. Mortality parameters of patients with occupational diseases and evaluation of medical care quality. *Meditsina Truda i Promyshlennaya Ehkologiya*. 2016; (9): 18–23 (In Russ., English abstract).
 5. Gilyarevskii S.R. The role of the vegetative part of sympathetic nervous system in development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: pharmacological aspects. *Sistemnye Gipertenzii*. 2014; 11(3): 88–94 (In Russ., English abstract).
 6. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R., Bilo G., de Leeuw P., Imai Y., et al. Significance of Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J. Hum. Hypertens.* 2010; 24(12): 779–785. DOI: 10.1038/jhh.2010.54
 7. Artamonova G.V., Maksimov S.A., Ogarkov M.Yu., Makarov S.A., Skripchenko A.E., Indukaeva E.V., et al. Arterial hypertension predictors and occupation. *Rossiiskii Kardiologicheskii Zhurnal*. 2012; 12(3): 62–67 (In Russ., English abstract).
 8. Li J., Loerbroks A., Bosma H., Angerer P. Work stress and cardiovascular disease: A life course perspective. *J. Occup. Health*. 2016; 58(2): 216–219. DOI: 10.1539/joh.15-0326-OP
 9. Babanov S.A., Baraeva R.A. Occupational cardiovascular disease. *RMZh*. 2015; 23(15): 900–906 (In Russ.).
 10. Pankova V.B. The new regulations for diagnostics of occupational hearing impairment. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2014; (2): 44–48 (In Russ., English abstract).
 11. *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. World Health Organization; 2015. Available mode: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44203/9789241563871_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 12. Vereshchagin A.I., editor. *On the state of occupational morbidity in the Russian Federation in 2010. Information collection of statistical and analytical materials*. Moscow: Rospotrebnadzor; 2011. 110 p. (In Russ.).
 13. Tsfasman A.Z. *Profession and hypertension*. Moscow: Eksmo; 2013. 192 p. (In Russ.).
 14. Tsfasman A.Z. *Professional cardiology*. Moscow: Reprintsentr; 2007. 208 p. (In Russ.).
 15. Mukhin N.A., Kosarev V.V., Babanov S.A., Fomin V.V. *Occupational diseases*. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. 496 p. (In Russ.).
 16. Morozova S.V. Sensorineural hearing loss: basic principles of diagnosis and treatment. *RMJ*. 2001; 15: 662.
 17. Glezer M.G. *Pulse AD: why is this important?* Moscow: Medikom; 2013. 16 p. (In Russ.).
 18. Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A., Kadyrova L.R., Kerimova K.S., Kotova O.V., et al. The Brain as a target for stress and arterial hypertension. Medical review. *RMJ*. 2019; 4 (2): 59–64.
 19. Gorbunov V.M. *Daily blood pressure monitoring: current aspects*. Moscow: Logosfera; 2015. 222 p. (In Russ.).
 20. Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 year sold: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2014; 13(4): 4–14 (In Russ., English abstract).
 21. Syrseloudis D., Tsioufis C., Andrikou I., Mazaraki A., Thomopoulos C., Mihos C., et al. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. Hypertension research: official journal of the Japanese Society of Hypertension. *Hypertens. Res.* 2011; 34(1): 120–125. DOI: 10.1038/hr.2010.192
 22. *European guidelines for night noise control*. World Health Organization; 2014; Available mode: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/night-noise-guidelines-for-europe> (In Russ.).
 23. Ostroumova O.D. Variability of blood pressure and risk of complications in arterial hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2012; 84(10): 91–97 (In Russ.).
 24. Gorbunov V.M., Smirnova M.I. *How to diagnose latent arterial hypertension?* Nizhnii Novgorod: Dekom; 2012. 35 p. (In Russ.).
 25. Shal'nova S.A., Kontsevaya A.V., Karpov Yu.A., Meshkov A.N., Boitsov S.A. Epidemiological monitoring as a tool for planning programs for the prevention of chronic noncommunicable diseases and their risk factors. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2012; 15(6): 64–68 (In Russ., English abstract).
 26. Loewenheim H., Waldhaus J., Hirt B., Sandke S., Müller M. Regenerative medicine in the treatment of sensorineural hearing loss. *HNO*. 2008; 56(3): 288–300. DOI: 10.1007/s00106-008-1689-y
 27. Chernova I.M., Luk'yanov M.M., Serdyuk S.E., Boitsov S.A. Features of risk factors, mechanisms of development, clinical course, and target organ damage in patients with young arterial hypertension. *Sistemnye Gipertenzii*. 2012; 9(3): 60–65 (In Russ.).
 28. Przewozny T., Gojska-Grymajlo A., Kwarciany M., Graff B., Szmuda T., Gasecki D., Narkiewicz K. Hypertension is associated with dysfunction of both peripheral and central auditory system. *J. Hypertens.* 2016; 34(4): 736–744. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000803
 29. Zhang X., Weng Y., Xu Y., Xiong H., Liang M., Zheng Y., Ou Y. Selected blood inflammatory and metabolic parameters predicted successive bilateral sudden sensorineural hearing loss. *Dis. Markers*. 2019; 2019: 7165257. DOI: 10.1155/2019/7165257
 30. Canis M., Heigl F., Suckfuell M. Fibrinogen. LDL apheresis is a promising rescue therapy for sudden sensorineural hearing loss. *Clin. Res. Cardiol. Suppl.* 2012; 7: 36–40. DOI: 10.1007/s11789-012-0044-8

31. Kuklina E.V. Dynamics of cochleovestibular disorders in patients with initial manifestations of insufficient blood supply to the brain. *Vestnik Otorinolaringologii*. 1989; 51(4): 13–16 (In Russ.).
32. Przewozny T., Gojska-Grymajlo A., Kwarciany M., Gasecki D., Narkiewicz K. Hypertension and cochlear hearing loss. *Blood Press*. 2015; 24(4): 199–205. DOI: 10.3109/08037051.2015.1049466
33. Babisch W., Beule B., Schust M., Kersten N., Ising H. Traffic noise and risk of myocardial infarction. *Epidemiology*. 2016; 16(1): 33–40. DOI: 10.1097/01.ede.0000147104.84424.24
34. Haremza C., Klopp-Dutote N., Strunski V., Page C. Evaluation of cardiovascular risks and recovery of idiopathic sudden sensorineural hearing loss in hospitalised patients: comparison between complete and partial sudden sensorineural hearing loss. *J. Laryngol. Otol.* 2017; 131(10): 919–924. DOI: 10.1017/S0022215117001736
35. Menezes A.S., Ribeiro D., Lima A., Miranda D., Guimaraes J., Dias L. SCORE risk scale as a prognostic factor after sudden sensorineural hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019; 276(10): 2739–2745. DOI: 10.1007/s00405-019-05518-1
36. Graudal N.A., Hubeck-Graudal T., Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am. J. Hypertens*. 2012; 25(1): 1–15. DOI: 10.1038/ajh.2011.210
37. Bliziotis I., Destounis A., Stergiou G. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J. Hypertens*. 2012; 30(7): 1289–1299. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283531eaf
38. Shalygin L.D. *Daily rhythms of neurohumoral regulation of hemodynamics in patients with arterial hypertension*. Moscow: RAEN; 2012. 190 p. (In Russ.).
39. Alizade I.T. Acoustic dysfunction and microcirculation in patients with diabetes mellitus. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2007; 1: 11–13 (In Russ., English abstract).
40. Koide Y., Teranishi M., Sugiura S., Uchida Y., Nishio N., Kato K., et al. Association between Uncoupling Protein 2 Gene Ala55val Polymorphism and Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J. Int. Adv. Otol.* 2018; 14(2): 166–169. DOI: 10.5152/iao.2018.5442
41. Zirbernagl' S., Lang F. *Clinical pathophysiology. Atlas*. Transl. from Engl. Litvitskii P.F., editor. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2019. 448 p. (In Russ.).
42. Mordvinova E.V., Oshchepkova E.V., Fedorovich A.A., Rogoz A.N. The functional state of microcirculatory vessels in patients with arterial hypertension I-II degree with different degrees of cardiovascular risk. *Sistemnye Gipertenzii*. 2014; 11(2): 29–35 (In Russ., English abstract).
43. Clark C.E., Taylor R.S., Shore A.C., Ukoumunne O.C., Campbell J.L. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9819): 905–914. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61710-8
44. De la Sierra A., Banegas J.R., Segura J., Gorostidi M., Ruilope L.M. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the cardiorisc event study. *J. Hypertens*. 2012; 30(4): 713–719. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328350bb40
45. Floras J.S. Blood pressure variability: a novel and important risk factor. *Can. J. Cardiol.* 2013; 29(5): 557–563. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.02.012

Вклад авторов

Благинина Т.Ф.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация научной литературы в монографиях, российских и международных журналах, поиск современных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Болотнова Т.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация научной литературы в монографиях, российских и международных журналах.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Author contribution

Blaginina T.F.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of scientific literature in monographs and Russian and international journals; search for recent data.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript; its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Bolotnova T.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of scientific literature in monographs and Russian and international journals.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content; participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Благинина Татьяна Федоровна* — аспирант кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-8122>

Контактная информация: тел.: +7 (932) 200-23-00; e-mail: tatjanka1406@mail.ru;

ул. Одесская, д. 54, г. Тюмень, 625023, Россия.

Болотнова Татьяна Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-0320>

Tatyana F. Blaginina* — Post-graduate student, Department of Internal Diseases, Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tyumen State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7489-8122>

Contact information: tel.: +7 (932) 200-23-00; e-mail: tatjanka1406@mail.ru;

Odesskaya str., 54, Tyumen, 625023, Russia.

Tatyana V. Bolotnova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Internal Diseases, Polyclinic Therapy and Family Medicine, Tyumen State Medical University.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7045-0320>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЖИРОВАЯ ОБЛИТЕРАЦИЯ ЛОБНОЙ ПАЗУХИ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ФРОНТИТЕ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Т. В. Банашек-Мещерякова^{1,*}, Ф. В. Семенов¹, В. Г. Коломийцев², А. Ю. Агаркова¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, 350063, Россия

² Федеральное государственное казенное учреждение «419 военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Постовая, д. 6, г. Краснодар, 350063, Россия

Аннотация

Цель. Описание случая жировой облитерации лобной пазухи применением обогащенной тромбоцитами плазмы у больного хроническим рецидивирующим фронтитом.

Материалы и методы. Клинический случай пациентки 60 лет, которой неоднократно проводилась экстраназальная фронтотомия по поводу хронического рецидивирующего фронтита с непродолжительным эффектом. В связи с неэффективностью консервативного и традиционного оперативного лечения с учетом особенностей клинической картины, наличия косметического дефекта в области проекции правой лобной пазухи и результатов исследования компьютерной томографии (послеоперационный костный дефект правой половины лобной кости) проведена правосторонняя экстраназальная фронтотомия с облитерацией пазухи жировой тканью, полученной из области передней поверхности бедра путем липоаспирации под низким давлением, с добавлением обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП), приготовленной однократным центрифугированием цельной венозной крови. Оценка состояния пациентки и жирового трансплантата производилась на основании анализа данных объективного осмотра через 4, 6 месяцев и 1,5 года после операции и результатов контрольных снимков компьютерной томографии (КТ).

Результаты. При контрольном обследовании жалоб со стороны лобной пазухи носового дыхания нет. Наблюдается хороший косметический результат и отсутствие болезненности при пальпации в области правой лобной пазухи. По результатам КТ плотность содержимого лобной пазухи соответствует плотности жировой ткани, объем материала не изменен.

Заключение. Способ облитерации лобной пазухи жировой тканью с добавлением ОТП является перспективным методом лечения больных хроническим рецидивирующим фронтитом с неоднократно проведенной экстраназальной фронтотомией и имеет ряд преимуществ перед другими способами.

Ключевые слова: хронический фронтит, обогащенная тромбоцитами плазма, жировая облитерация

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Банашек-Мещерякова Т.В., Семенов Ф.В., Коломийцев В.Г., Агаркова А.Ю. Жировая облитерация лобной пазухи при рецидивирующем фронтите. Клинический случай. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 127–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-127-134>

Поступила 23.01.2020

Принята после доработки 16.02.2020

Опубликована 28.04.2020

FAT OBLITERATION OF THE FRONT SINUS IN RECURRENT FRONTAL SINUSITIS: A CLINICAL CASE

Tat'yana V. Banashek-Meshcheriakova^{1,*}, Fedor V. Semenov¹, Viktor G. Kolomiytsev², Alena Yu. Agarkova¹

¹ Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² 419 Military Hospital,
Postovaya str., 6, Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Aim. To describe a case of fat obliteration using platelet-rich plasma in a patient with recurrent chronic frontal sinusitis.

Materials and methods. A clinical case of a 60-year-old patient who had repeatedly performed extranasal frontotomy for recurrent chronic frontal sinusitis with a short-term effect is described. Due to the ineffectiveness of conservative and traditional surgical treatment, taking into account the characteristics of the clinical picture and the presence of a cosmetic defect in the area of projection of the right frontal sinus, as well as CT results (postoperative bone defect of the right half of the frontal bone), a right-side extranasal frontotomy was performed. The operation involved sinus obliteration with adipose tissue obtained from areas of the thigh anterior surface by lipoaspiration under low pressures with the addition of platelet-rich plasma (PRP) prepared by a single centrifugation of whole venous blood. An assessment of the patient's condition and fat transplant was carried out on the basis of objective examination after 4 and 6 months and 1.5 year after the surgery and the results of control computed tomography (CT).

Results. No complaints regarding nasal breathing from the frontal sinus were registered during control examinations. A good cosmetic result and the absence of pain during palpation in the right frontal sinus were observed. According to CT results, the density of the contents of the frontal sinus corresponded to that of adipose tissue; the volume of material did not changed.

Conclusion. Frontal sinus obliteration with adipose tissue and PRP addition is a promising method for treating patients with recurrent chronic frontal sinusitis and repeatedly performed extranasal frontotomy. This method has several advantages over other methods.

Keywords: chronic frontal sinusitis, platelet-rich plasma, fat obliteration

Conflict of Interest: the authors declared no conflict of interest.

For citation: Banashek-Meshcheriakova T.V., Semenov F.V., Kolomiytsev V.G., Agarkova A.Yu. Fat obliteration of the front sinus in recurrent frontal sinusitis: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 127–134 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-127-134>

Submitted 23.01.2020

Revised 16.02.2020

Published 28.04.2020

Введение

Развитие функциональной эндоскопической хирургии околоносовых синусов в большинстве случаев позволяет ликвидировать патологический процесс, тщательно удалить все измененные ткани [1] в области лобных пазух эндоназальным доступом. Однако до настоящего времени эндоскопические подходы к лобной пазухе «сдерживаются» недостаточным опытом хирурга, сложной анатомией лобно-решетчатой зоны [2] и вариабельностью строения лобного кармана, а также техническим обеспечением лечебного учреждения. В связи с этим экстраназальные подходы к лобной пазухе с ретроградным формированием лобно-носового соустья не потеряли свою актуальность, при этом радикальное удаление передней, а в некоторых случаях и нижней стенок лобной пазухи приводят к стойкому косметическому дефекту. Следует также отметить, что применение как эндоназальных (эндоскопических), так и экстраназальных хирургических вмешательств на лобной пазухе нередко (20–60% случаев) сопровождается рецидивом заболевания [3], который обусловлен несостоятельностью (сужением или полной рубцовой облитерацией) созданного лобно-носового соустья.

Одним из способов решения данной проблемы является облитерация лобных пазух. Для этой цели используют мышечно-апоневротический лоскут, аутохрящевую ткань и деминерализованные костные трансплантаты [4], биоактивное стекло, синтетические костно-замещающие материалы (остеопластическая композиция МК-9М и др.) и т.д. [5–7]. Хрящевая, костная ткани и мышечно-апоневротические лоскуты на сосудистой ножке ограничены в применении в связи с дефицитом тканей в данной области, изъятие материала ведет к дополнительным дефектам, а в отдаленном послеоперационном периоде — уменьшению объемов, которое потребует дополнительного обширного вмешательства. Биоактивное стекло и другие синтетические костнозамещающие материалы позволяют облитерировать полость, но широкое их внедрение в клиническую практику осложняется высокой стоимостью и большим весом последнего, что вызывает дискомфорт у пациентов после операции.

В отечественной литературе имеются единичные описания облитерации лобной пазухи жировой тканью [8] из передней брюшной стенки или бедра, взятой одним или несколькими крупными блоками. Данная методика имеет ряд преимуществ: использование собственных тканей организма исключает возможность

иммунной реакции организма, получение достаточного количества жира технически легко выполнимо и не является значительной травмой для пациента, а низкая стоимость такой технологии является еще одним неоспоримым преимуществом. Однако описанный метод не лишен недостатков. Изъятие жировой клетчатки из передней брюшной стенки единым блоком сопровождается образованием втянутого рубца, заметно деформирующего место вмешательства. Применение для заполнения трепанационной полости в области лобной кости жировой клетчатки в виде единого блока сопровождается некрозом внутренних участков жира с последующим значительным уменьшением объема пересаженной ткани.

Для уменьшения операционной травмы и отрицательных косметических последствий взятия жира в виде цельного блока мы стали использовать липоаспирацию низким давлением (в шприц с оттягиванием поршня), при которой достаточно сделать разрез длиной 2–3 мм. С целью повышения выживаемости жировых клеток к ним добавляли обогащенную тромбоцитами плазму. Обогащенная тромбоцитами плазма (ОТП) [9–11] содержит большое количество факторов роста, легко готовится, не требует дорогостоящей техники.

Цель: описание случая жировой облитерации лобной пазухи с применением обогащенной тромбоцитами плазмы у больного хроническим фронтитом, не поддающимся консервативным и стандартным хирургическим методам лечения, для использования в практической деятельности.

Материалы и методы

Пациентка 60 лет обратилась в клинику с жалобами на боль в проекции правой лобной пазухи, боль и отек правого глаза. Из анамнеза установлено, что больной шесть раз выполнялась экстраназальная фронтотомия в связи с рецидивами хронического фронтита. После каждой операции отмечалось временное улучшение состояния, однако через 6–8 месяцев симптомы заболевания развивались вновь. Последний рецидив был в январе 2014 г.: появился отек и болезненность правой половины лица (области лобной пазухи, правой орбиты, щеки). Был назначен курс консервативной терапии с кратковременным положительным эффектом. При каждом обострении больная самостоятельно проводила консервативное лечение с незначительным эффектом. С августа 2017 г. периодически производилась пункция оперированной пазухи через переднюю

деформированную стенку с аспирацией гнойного содержимого. На компьютерной томографии (КТ) лобной пазухи прослеживается послеоперационный костный дефект правой половины лобной кости, в правой половине лобной пазухи прослеживается мягкотканой плотности образование, распространяющееся на ячейки решетчатой кости справа, размерами 22×9 мм.

С учетом длительности заболевания и степени тяжести состояния больной в 2018 г. на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая больница № 3» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «КБ № 3») (г. Краснодар) под эндотрахеальным наркозом проведена правосторонняя экстраназальная фронтотомия с облитерацией пазухи жировой тканью с добавлением ОТП. После инфильтрации мягких тканей правой надбровной области 1% раствором лидокаина произведен разрез по рубцовой ткани в области края надбровной дуги. Передняя костная стенка лобной пазухи отсутствовала. В пазухе обнаружена киста с гнойным содержимым, все патологическое удалено. Удалена слизистая оболочка лобной пазухи путем кюретажа, что является необходимым условием предотвращения возникновения рецидивов воспалительного процесса. Лобно-носовое соустье, сформированное в ходе предыдущих оперативных вмешательств, оказалось полностью закрытым рубцовой тканью.

Жир в объеме 20 мл получен из области передней поверхности бедра через разрез 0,3–0,5 см канюлей для липоаспирации G11, соединенной со шприцем объемом 20 мл, в котором с помощью оттягивания поршня создавалось отрицательное давление. Липоаспирация под низким давлением гарантирует сохранение тканевой структуры и тем самым гарантирует целостность как жировых клеток, так и межклеточных мезенхимальных прослоек, ответственных за последующую васкуляризацию и несущих клетки-предшественники — преадипоциты. Жировая клетчатка однократно промыта физиологическим раствором с целью освобождения от крови, разрушенных клеток и свободного жира. На разрез в области донорского участка наложены стеро-стрипы (пластырный кожный «шов») и асептическая повязка.

ОТП приготовлена однократным центрифугированием цельной венозной крови в 2-х пробирках, содержащих активатор свертывания кремнезем (SiO_2), при скорости 2800 об/мин, в течение 9 минут. В результате этого процесса в каждой пробирке получено около 3–4 мл

ОТП в виде активированных сгустков, которые были извлечены в чашку Петри, нарезаны небольшими кусочками, введены в жировой промытый трансплантат и уложены в полость лобной пазухи. Перед ушиванием раны произведена отслойка мягких тканей от края разреза на 2–2,5 см с целью уменьшения натяжения и легкого перераспределения тканей, рана ушита двумя слоями: первый — узловые швы полигликолидом 3,0 на подкожные ткани, второй — внутрикожный шов полидиоксанон 4,0 (ПДС 4,0).

Результаты и обсуждение

При повторном осмотре через 4, 6 месяцев и 1,5 года после операции пациентка жалоб со стороны лобной пазухи и носового дыхания не предъявляла. При осмотре в области оперативного вмешательства отмечается наличие незначительно втянутого тонкого рубца длиной 1,5 см (рис. 1). Косметический результат хороший. Пальпация правой лобной области безболезненна. При передней риноскопии носовые ходы свободны, слизистая оболочка полости носа розового цвета, патологического отделяемого нет, носовые раковины не изменены, носовая перегородка смещена влево. На контрольных КТ-снимках (рис. 2) околоносовых пазух в аксиальной проекции лобная



Рис. 1. Фото пациентки через 1,5 года после операции облитерации лобной пазухи.

Fig. 1. Photo of the patient 1.5 years after the surgical obliteration of the frontal sinus.

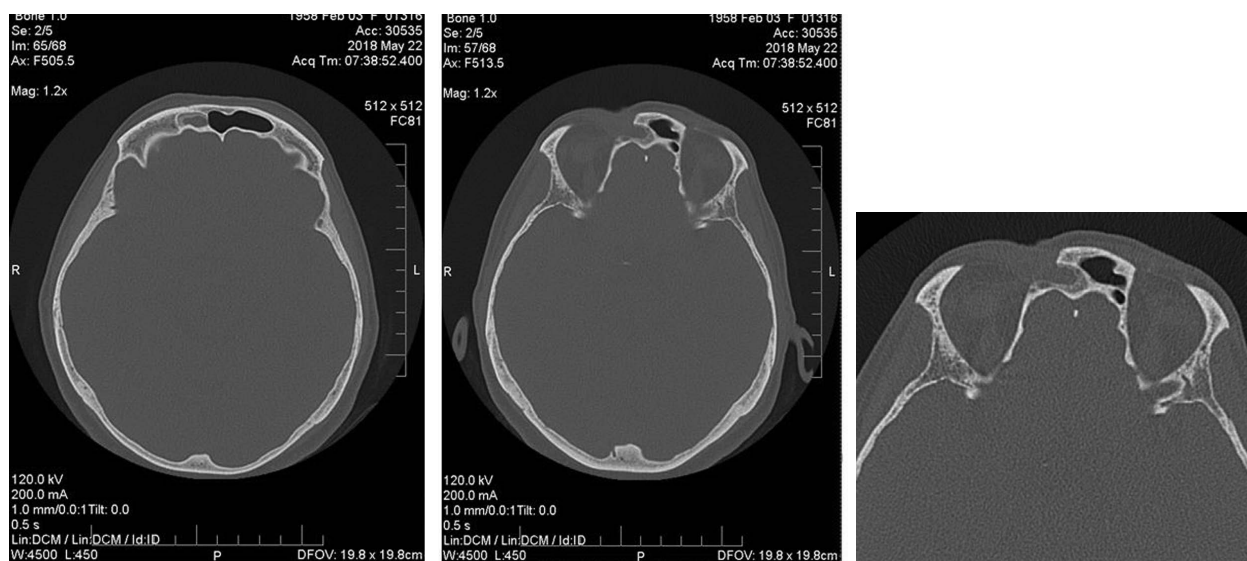


Рис. 2. КТ лобных пазух в аксиальной проекции при контрольном обследовании после операции.
Fig. 2. CT of frontal sinuses in axial projection during a control examination after surgery.

пазуха заполнена относительно однородным субстратом, денситометрическая плотность которого оценивалась в единицах Хаунсфилда (ed. H.) и составляла 48 ± 125 ed. H., что соответствует плотности жировой ткани.

Заключение

Таким образом, применение для облитерации лобной пазухи жирового трансплантата, полученного путем липоаспирации, имеет ряд преимуществ перед другими способами. Получение жира малотравматично, а возможность его инъекционного введения дает дополнительное преимущество в виде повторного введения материала под местной анестезией через переднюю стенку лобной пазухи в случае значимого уменьшения его объема в послеоперационном периоде. В свою очередь, добавление к жировым клеткам обогащенной тромбоцитами плазмы теоретически позволяет рассчитывать на лучшую выживаемость адипоцитов, что потребует дополнительных исследований.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и фотоматериалов (дата подписания 13.01.2020 г.).

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki. The patient gave her written voluntary informed consent to publication of the clinical case photomaterials (signed 13.01.2020).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no financial support was received for the research.

Список литературы

1. Еловиков А.М., Ворончихина Н.В., Кубарикова О.А. Дифференцированный подход к хирургическому лечению патологии лобной пазухи. *Вестник оториноларингологии*. 2017; 82(6): 11–14 DOI: 10.17116/otorino201782611-14
2. Янборисов Т.М. Хирургическая облитерация при посттравматических изменениях в лобной пазухе. *Вестник оториноларингологии*. 2012; 6: 42–47.
3. Жукова Е.И., Мезенцева О.Ю. Причины рецидива хронического фронтита после радикальных операций на лобных пазухах. *Российская оториноларингология*. 2014; 4(71): 52–56.
4. Волков А.Г., Боджоков А.Р., Ромашевская И.И. Характер репаративных процессов в эксперименте при различных вариантах пластики деминерализованных костных трансплантатов. *Российская оториноларингология*. 2012; 5(60): 32–36.

5. Покровская Е.М. Современные трансплантаты для восстановления костных дефектов в ринологии. *Вестник оториноларингологии*. 2015; 80(4): 22–26. DOI:10.17116/otorino201580422-26
6. Машкова Т.А., Даниленко В.И., Мальцев А.Б., Харькова Н.А., Коротких Т.А. Возможности и перспективы хирургической облитерации лобных пазух клеевой остеопластической композицией МК-9М у больных хроническим рецидивирующим и посттравматическим фронтитом. *Вестник оториноларингологии*. 2010; 5: 60–62.
7. Харькова Н.А., Герасименко М.Ю., Егорова Е.А. Применение гидрогелевых материалов «Колетекс-АДЛ» и «Колегель» в лечении гнойных фронтитов. *Современные технологии в медицине*. 2014; 6(4): 176–181.
8. Клименко К.Э., Борисова И.Б., Шемякин С.О., Крюков А.И. Современные хирургические подходы при остеомах фронтоэтмоидальной области обзор литературы и собственный опыт. *Медицинский совет*. 2015; 3: 65–71.
9. Семенов Ф.В., Банашек-Мещерякова Т.В., Семенов В.Ф. Морфологические и функциональные изменения в барабанной полости после заполнения ее обогащенной тромбоцитами плазмой (экспериментальное исследование). *Вестник оториноларингологии*. 2011. 4: 43–45.
10. Болдырева О.В., Вахрушев С.Г., Торопова Л.А. Применение плазмы, обогащенной тромбоцитами, в медицинской практике. *Современные проблемы науки и образования*. 2016; 5: 56.
11. Гребень Н.И., Еременко Ю.Е., Куприянова А.А., Журневич В.И. Обогащенная тромбоцитами плазма и перспективы ее использования в оториноларингологии. *Оториноларингология. Восточная Европа*. 2019; 9(4): 448–453.

References

1. Elovikov A.M., Voronchikhina N.V., Kubarikova O.A. The differential approach to the surgical treatment of pathologies of the frontal sinus. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2017; 82(6): 11–14 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/otorino201782611-14
2. Ianborisov T.M. Surgical obliteration in the patients presenting with post-traumatic changes in the frontal sinus. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2012; 6: 42–47 (In Russ., English abstract).
3. Zhukova E.I., Mezentsева O.U. Causes of chronic recurrent sinusitis after radical frontal sinuses surgery. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2014; 4(71): 52–56 (In Russ., English abstract).
4. Volkov A.G., Bodzhokov A.R., Romaszewska I.I. Character of processes in the experiment with various plastics demineralized bone graft. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012; 5(60): 32–36 (In Russ., English abstract).
5. Pokrovskaya E.M. The modern transplants for the restoration of bone defects in rhinology. *Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015; 80(4): 22–26 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/otorino201580422-26
6. Mashkova T.A., Korotkikh N.G., Danilenko V.I., Mal'tsev A.B., Khar'kova N.A. Possibilities and prospects for surgical obliteration of frontal sinuses with the use of osteoplastic MK-9M glue composition in patients with chronically recurring and post-traumatic frontitis. *Vestnik Otorinolaringologii*. 2010; 5: 60–62 (In Russ., English abstract).
7. Khar'kova N.A., Gerasimenko M.Yu., Egorova E.A. The use of hydrogel materials coletex-ADL and colegel in the treatment of purulent frontal sinusitis. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*. 2014; 6(4): 176–181 (In Russ., English abstract).
8. Klimenko K.E., Borisova I.B., Shemyakin S.O., Kryukov A.I. Current surgical approaches to frontal ethmoid osteoma. Review of literature and own experience. *Meditsinskii Sovet*. 2015; 3: 65–71 (In Russ., English abstract).
9. Semenov F.V., Banashek-Meshcheriakova T.V., Semenov V.F. Morphological and functional changes in the tympanic cavity after its filling with platelet-enriched plasma (an experimental study). *Vestnik Otorinolaringologii*. 2011. 4: 43–45 (In Russ., English abstract).
10. Boldyreva O.V., Vakhrushev S.G., Toropova L.A. The use of platelet-rich plasma in medical practice. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2016; 5: 56 (In Russ., English abstract).
11. Hreben M., Yaromenka Yu., Kupryianava H., Zhurnevich V. Platelet-Rich Plasma and Prospects for its Use in Otorhinolaryngology. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa*. 2019; 9(4): 448–453 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Банашек-Мещерякова Т. В.

Разработка концепции — формирование идеи; развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных; проведение анализа полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы,

целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Семенов Ф. В.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Коломийцев В. Г.

Разработка концепции — формирование идеи.

Проведение исследования — сбор данных.

Подготовка и редактирование текста — участие в научном дизайне.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Агаркова А. Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Banashek-Meshcheriakova T.V.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Semenov F. V.

Conceptualisation — concept formulation.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Kolomiitsev V.G.

Conceptualisation — concept formulation.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — participation in scientific design.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Agarkova A. Yu.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Банашек-Мещерякова Татьяна Вадимовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ЛОР-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-2317-4794>

Контактная информация: e-mail: banashek@mail.ru, тел.: +7 (918) 262-76-60;

ул. Коммунаров, д. 182, г. Краснодар, 350000, Россия.

Семенов Федор Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЛОР-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-9869>

Коломийцев Виктор Геннадьевич — врач-рентгенолог федерального государственного казенного учреждения «419 военный госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8706-508X>

Агаркова Алена Юрьевна — ординатор кафедры ЛОР-болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0800-3903>

Tatyana V. Banashek-Meshcheriakova* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-2317-4794>

Contact information: e-mail: banashek@mail.ru, tel.: +7 (918) 262-76-60;

Kommunarov str., 182, Krasnodar, 350000, Russia.

Fedor V. Semenov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4323-9869>

Victor G. Kolomiytsev — Radiologist, 419 Military Hospital.

<https://orcid.org/0000-0002-8706-508X>

Alena Yu. Agarkova — Ordinator, Department of Ear, Nose and Throat Diseases, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0800-3903>

КАРОТИДНАЯ ХЕМОДЕКТОМА В ПРАКТИКЕ ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А. Н. Вачев, О. В. Дмитриев, О. В. Зелёва, П. М. Зельтер*

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Чапаевская, д. 89, г. Самара, 443099, Россия

Аннотация

Цель. Демонстрация пациентки с каротидной хемодектомой, первично обратившейся к оториноларингологу.

Результаты. На прием обратилась женщина 79 лет с жалобами на дискомфорт и боль в горле, затруднение при глотании. При мезофарингоскопии отмечалась значительная асимметрия зева вправо с провисанием мягкого нёба. При компьютерной томографии отмечалась асимметрия глотки справа за счет сдавления извне. Справа в окологлоточном пространстве, в области бифуркации сонной артерии, выявлено неправильной формы образование, интенсивно накапливающее контрастное вещество. Высказано подозрение о каротидной хемодектоме. Пациентке проведена операция «удаление хемодектомы справа с аутоартериальной пластикой сонных артерий справа». Послеоперационный период проходил без особенностей.

Заключение. Только благодаря междисциплинарному подходу с участием команды сосудистых хирургов, оториноларингологов и врачей лучевой диагностики возможна своевременная диагностика и проведение адекватного лечения подобных больных.

Ключевые слова: каротидная хемодектома, паратонзиллярный абсцесс, компьютерная томография, система «Автоплан»

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Вачев А.Н., Дмитриев О.В., Зелёва О.В., Зельтер П.М. Каротидная хемодектома в практике оториноларинголога: клиническое наблюдение. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 135–143. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-135-143>

Поступила 19.01.2020

Принята после доработки 21.02.2020

Опубликована 28.04.2020

CAROTID CHEMODECTOMA IN THE OTORHINOLARYNGOLOGICAL PRACTICE: A CLINICAL CASE

Aleksei N. Vachev, Oleg V. Dmitriev, Olesya V. Zeleva, Pavel M. Zelter*

Samara State Medical University,
Chapaevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia

Abstract

Aim. To describe a clinical case of carotid chemodectoma in a patient seeking treatment from an otorhinolaryngologist.

Results. A 79-year-old woman complained of sore throat and difficulty swallowing. Mesopharyngoscopy revealed a significant asymmetry of the pharynx on the right with a sagging soft palate. Computed tomography revealed the asymmetry of the pharynx on the right due to compression from outside. An irregularly shaped formation intensely accumulating contrast medium was detected in the peripharyngeal space on the right, near the bifurcation of the carotid artery. Carotid chemodectoma was suspected. The patient underwent surgical removal of the chemodectoma followed by the autoarterial reconstruction of the carotid artery on the right. The postoperative period was uneventful.

Conclusion. The management of patients with carotid chemodectoma requires an interdisciplinary approach with participation of vascular surgeons, otorhinolaryngologists and radiologists. This approach ensures timely surgical treatment leading to complete recovery without neurological consequences and profuse blood loss. The disease can be mistaken for a peritonsillar abscess with the possibility of serious complications during surgical treatment.

Keywords: carotid chemodectoma, peritonsillar abscess, computed tomography, Avtoplan system

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Vachev A.N., Dmitriev O.V., Zeleva O.V., Zelter P.M. Carotid chemodectoma in the otorhinolaryngological practice: a clinical case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 135–143 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-135-143>

Submitted 19.01.2020

Revised 21.02.2020

Published 28.04.2020

Введение

Каротидная хеMODEKТОМА (КХ) — доброкачественная медленно растущая васкуляризируемая опухоль, которая развивается из паранглиярных клеток в области бифуркации общей сонной артерии и располагающаяся между её ветвей. Особенностью КХ является её плотное прилегание к кровеносным сосудам и сдавление магистральных сосудов, а также близлежащих органов и тканей (боковой стенки глотки, трахеи, щитовидной железы, языкоглоточного нерва) [1, 2].

Частота встречаемости хеMODEKТОМ в России составляет 0,01–0,5% всех опухолей головы и шеи. Двусторонняя локализация встречается в 5–20%. Данная опухоль чаще встречается у женщин 20–50 лет [3].

Трудности диагностики связаны с редкостью заболевания, неосведомленностью врачей об этой патологии, наличием большого количества сходных по клиническим проявлениям заболеваний (таких как паратонзиллярный абсцесс, шейный лимфаденит). Мультиспиральная компьютерная томография (КТ) с контрастированием и 3D-реконструкцией и каротидная ангиография позволяют наглядно продемонстрировать объем, расположение опухоли и ее взаимоотношение с сонными артериями,

что принципиально важно для выбора тактики хирургического лечения [4–6].

Биопсия при данной патологии не рекомендована, так как высок риск возникновения кровотечения. Лучевая терапия не эффективна из-за низкой чувствительности подобной опухоли и развития лучевого фиброза [7, 8].

Следует отметить, что в последнее время с развитием технологий сердечно-сосудистой хирургии, широким внедрением методов нейровизуализации, летальность по поводу хирургического удаления хеMODEKТОМЫ составляет менее 10% [9].

Результаты и обсуждение

На прием к оториноларингологу обратилась женщина 79 лет с жалобами на дискомфорт и боль в горле, затруднение при глотании. При мезофарингоскопии отмечалась значительная асимметрия зева с провисанием мягкого нёба. Выбухание справа распространялось до складок преддверия гортани, смещая гортань влево. Слизистая оболочка глотки была немного гиперемирована (рис. 1). На первый взгляд, данная картина была схожа с клиникой паратонзиллярного абсцесса. Однако в анамнезе 50 лет назад у пациентки была двусторонняя тонзиллэктомия. При осмотре

в миндаликовой нише противоположной стороны не отмечалось наличия лимфоидной ткани.

Учитывая объективные данные и данные анамнеза, была выполнена КТ шеи, в результате которой было диагностировано объемное образование в области бифуркации сонной артерии размерами 47×30×56 мм (рис. 2А).

Согласно данным предварительного обследования стандартное нативное исследование было дополнено болюсным введением контрастного вещества по мультифазовому протоколу с проведением 3D-реконструкции.

Согласно протоколу исследования справа в окологлоточном пространстве, в области бифуркации сонной артерии, определяется неправильной формы образование плотностью 29–31НУ, интенсивно накапливающее контрастное вещество, неоднородной структуры, с капсулой. Образование раздвигает внутреннюю и наружную сонные артерии. Верхний полюс образования расположен на расстоянии 14 мм от яремного отверстия (рис. 2Б). Заключение: КТ-признаки каротидной хеMODEKТОМЫ справа.

Для более качественного планирования операции данные КТ были обработаны в системе «Автоплан». «Автоплан» — аппаратно-программный комплекс, который был разработан в ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России для предоперационного планирования и интраоперационной навигации [10]. После загрузки



Рис. 1. Вид при передней мезофарингоскопии. Отмечается выбухание зева справа.

Fig. 1. Anterior mesopharyngoscopy view. Swelling of the pharynx on the right is observed.

данных в формате DICOM в систему проводилась автоматическая сегментация костей, полуавтоматическая сегментация артерий путем установки в просвет одной точки и дальнейшей пороговой обработки и полуавтоматическая сегментация опухоли с помощью инструмента «инкрементальная сегментация», при которой степень заливки объема регулируется движениями компьютерной мыши. Результат сегментации представлен на рис. 3. 3D-модель была проанализирована сосудистым хирургом

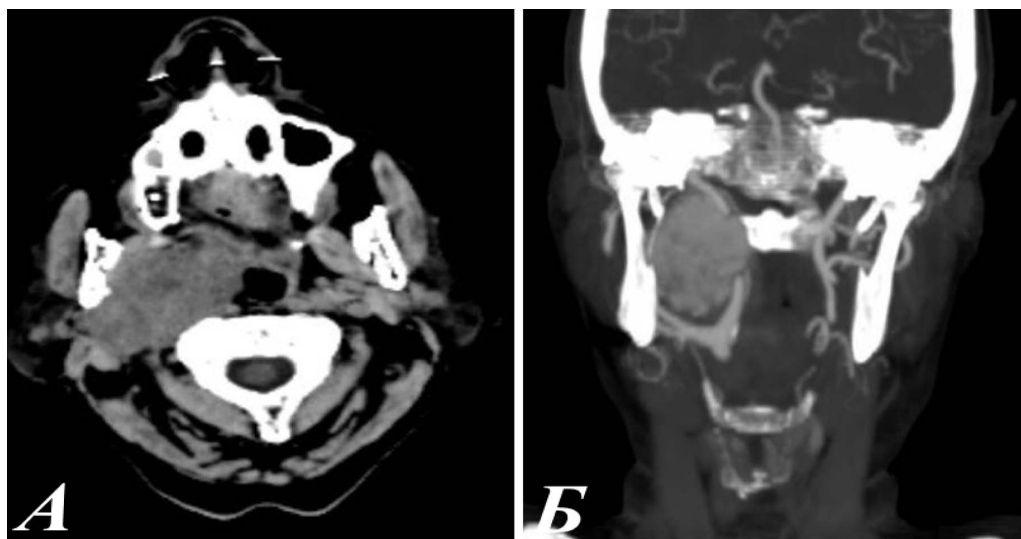


Рис. 2. А — КТ, аксиальная плоскость, нативная фаза. За углом нижней челюсти справа определяется образование мягкой тканевой плотности; Б — КТ, артериальная фаза, корональная плоскость. Справа в области бифуркации общей сонной артерии определяется крупное образование с интенсивным накоплением контрастного вещества.

Fig. 2. А — CT, axial plane, native phase. Around the corner of the lower jaw, a soft tissue formation on the right is observed; Б — CT, arterial phase, coronal plane. On the right, near the bifurcation of the common carotid artery, a large formation with intensive accumulation of contrast medium is observed.

для оценки расположения опухоли и вариантной сосудистой анатомии.

По результатам КТ пациентка была направлена к ангиохирургу и далее переведена в отделение сосудистой хирургии.

Согласно стандартам, предполагаемое хирургическое лечение относится к хирургии с высокой степенью риска, так как возможно осложнение в виде массивного кровоизлияния и инсульта. В связи с этим и учетом возраста пациентки, а также наличием сопутствующих заболеваний в отделении сосудистой хирургии были проведены дополнительные методы обследования. Приведены их результаты:

КТ головного мозга: дисциркуляторная энцефалопатия.

УЗДГ брахиоцефальных сосудов (БЦС): хеMODEKТОМА справа без признаков прорастания. Стеноз общей сонной артерии, внутренней сонной артерии с двух сторон, подключичной артерии справа.

ЭхоКГ: недостаточность аортального клапана I степени. Нарушение регионарной сократимости миокарда левого желудочка не выявлено. Фракция изгнания левого желудочка по Симпсону — 63%. Концентрическая гипертрофия левого желудочка. Дилатация левого и правого предсердий. Повышенный уровень давления в легочной артерии.

Диагноз: ХеMODEKТОМА парафарингеальной локализации справа. Клиническая субкомпенсация. Компрессионная нейропатия языкоглоточного нерва справа. Атеросклероз аорты

и ее ветвей. Стеноз сонных артерий с обеих сторон. Дисциркуляторная энцефалопатия 2 стадия, стационарное течение, с преходящей общемозговой сосудистой недостаточностью, субкомпенсация.

Пациентке проведено хирургическое лечение с участием команды сосудистых хирургов, оториноларингологов: удаление хеMODEKТОМЫ справа с аутоартериальной пластикой сонных артерий справа.

Ход операции: под эндотрахеальным наркозом проведен разрез кожи и подкожной клетчатки по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы от уровня угла нижней челюсти почти до ключицы. Выделена общая сонная артерия на 2–3 см вниз от бифуркации. Обнажена наружная и внутренняя сонные артерии от бифуркации вверх на 1–2 см выше верхнего полюса опухоли. Опухоль мобилизована от прилегающих тканей до соединения новообразования с внутренней сонной артерией. Внутренняя сонная артерия прошита вдоль границы с опухолевой тканью. Отступив от линии шва на 2–3 мм в сторону опухоли, хеMODEKТОМА отслоена от стенки сосуда, удалена с полоской стенки ВСА вдоль линии шва (рис. 4).

Удаленная хеMODEKТОМА представлена на рисунке 5.

Послеоперационный период у пациентки проходил без особенностей. Через 1 месяц после операции при осмотре асимметрии глотки не выявлено, жалобы на дискомфорт и боли в горле пропали.

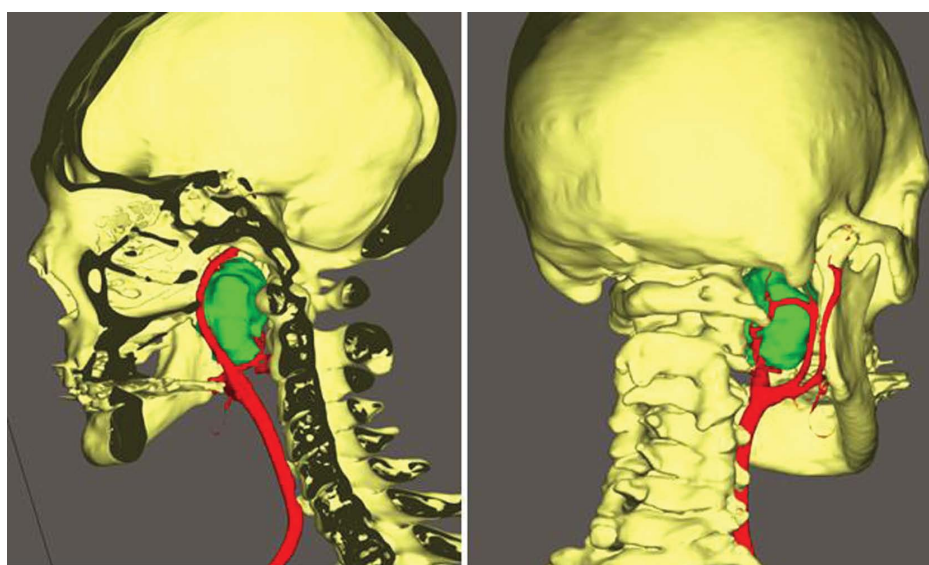


Рис. 3. Полигональная модель с цветовым картированием костей, артерий и хеMODEKТОМЫ (выделена зеленым).

Fig. 3. Polygonal model with colour mapping of bones, arteries and chemodectoma (highlighted in green).

Данное наблюдение является неординарным, так как не укладывается в классическую картину и клинику каротидной хемодектомы. Обычно она выглядит как опухолевидное образование на боковой поверхности шеи (под грудино-ключично-сосцевидной мышцей), которое хорошо и безболезненно смещается в горизонтальном направлении [11].

Согласно анатомической классификации хемодектомы по W.R. Shamblin et al. (1971) выделяют несколько типов опухоли (рис. 6) [12]:

I тип («малая» опухоль) — опухоль тесно соприкасается со стенками обеих сонных артерий, размер опухоли (в диаметре) до 2,5 см;

II тип («большая» опухоль) — опухоль находится в плотной спаянности с адвентицей сонных артерий (удаление расценивается как трудновыполнимое), размером $>2,5$ см, но <5 см;

III тип («большая» опухоль) — опухоль находится в интимной спаянности с адвентицей сонных артерий (степень операционного риска расценивается как высокая), опухоль полностью окутывает сонные артерии, размер >5 см.

Типы II и III требуют оперативного вмешательства.

Особенностью описанного клинического наблюдения является то, что картина не укладывалась ни в приведенную классификацию, ни в характерные жалобы и результаты осмотра при каротидной хемодектоме.

При осмотре кожа над опухолью не была изменена. Чаще всего средний возраст подобных пациентов 20–50 лет. Представленной больной было 79 лет, предполагаемый размер опухоли достигал 5 см и сдавливал близлежа-

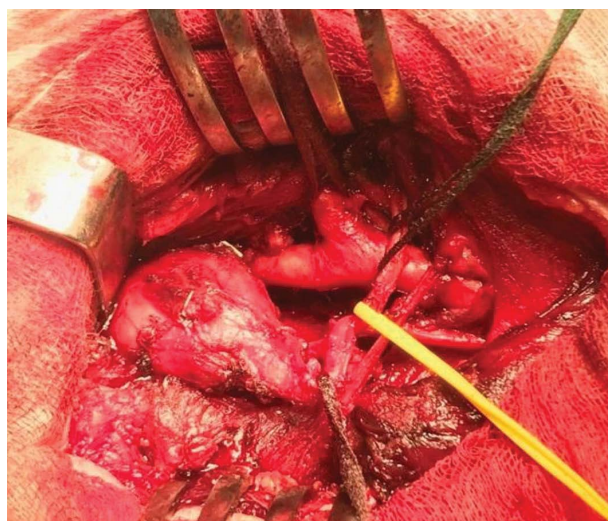


Рис. 4. Вид операционного поля.
Fig. 4. Photo of the surgical field.

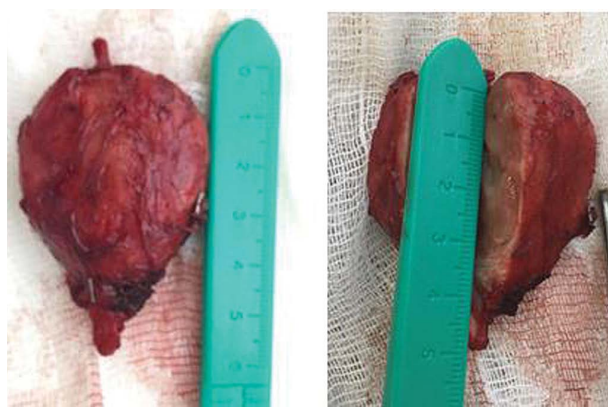


Рис. 5. Удаленная хемодектома.
Fig. 5. Removed chemodectoma.

щие сосуды: внутреннюю и наружную сонные артерии, но единственной доминирующей жалобой при этом была боль в горле.

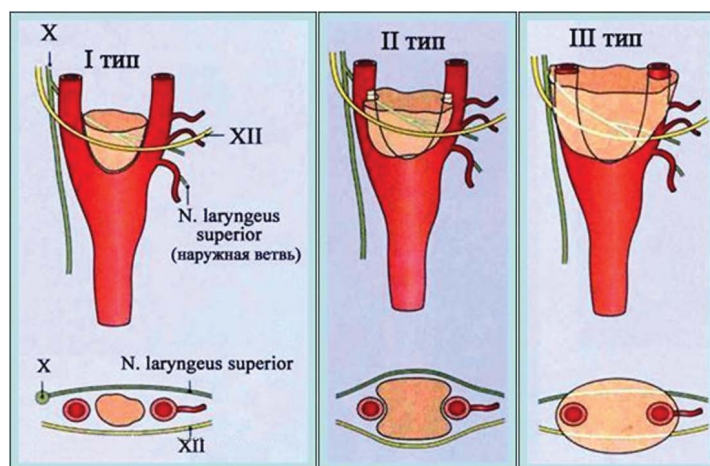


Рис. 6. Схема анатомической классификации хемодектомы по W.R. Shamblin et al. (1971).
Fig. 6. Scheme of the anatomical classification of chemodectoma according to W.R. Shamblin et al. (1971).

Выводы

1. Каротидная хемодектома, располагающаяся в типичном месте, с клинической точки зрения может проявляться только жалобами, характерными для ЛОР-патологии.

2. Решение о тактике, диагностике и лечении подобных больных предполагает междисциплинарный подход.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors received no specific funding for this research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов (дата подписания 08.08.2019 г.).

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards formulated in the Declaration of Helsinki. The patient gave her written voluntary informed consent to publication of the clinical case and photomaterials (signed 08.08.2019).

Список литературы

1. Аракелян В.С., Газимагомедов З.И., Абдулгасанов Р.А. Диагностика и результаты хирургического лечения каротидных хемодектом. *Креативная кардиология*. 2015; 2: 72–80. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.07
2. Газимагомедов З.И. Параганглиомы шеи. *Креативная кардиология*. 2015; 1: 56–65. DOI: 10.15275/kreatkard.2015.01.06
3. Абдулгасанов Р.А., Газимагомедов З.И. Современные принципы диагностики и лечения параганглиом (хемодектом) шеи. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2016; 5(1): 71–76.
4. Алфёрова Ю.С., Сурина В.Д., Карпов Н.В. Современное представление о каротидной хемодектоме и эффективность методов ее лечения. *Казанский медицинский журнал*. 2017; 98(5): 792–796. DOI: 10.17750/KMJ2017-792
5. Amsalu A., Anderson B., Tesfaye W. Giant malignant carotid body tumor in a 40-year-old woman: a case report from the University of Gondar Hospital. *Ethiop. Med. J.* 2013; 51 (4): 285–291.
6. Paridaans M.P., van der Bogt K.E., Jansen J.C., Nyns E.C., Wolterbeek R., van Baalen J.M., Hamming J.F. Results from craniocaudal carotid body tumor resection: should it be the standard surgical approach? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013; 46(6): 624–629. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.08.010
7. Luo T., Zhang C., Ning Y.C., Gu Y.Q., Li J.X., Wang Z.G. Surgical treatment of carotid body tumor: case report and literature review. *J. Geriatr. Cardiol.* 2013; 10(1): 116–118. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.018
8. Дружинин Д.С., Пизова Н.В. Каротидная хемодектома: дифференциальная диагностика по данным ультразвукового исследования. *Опухоли головы и шеи*. 2012; (1): 46–51. DOI: 10.17650/2222-1468-2012-0-1-46-50
9. Мкртчян А.Н., Арамян А.П., Мириджанян М.М. Хирургическое лечение каротидных хемодектом. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015; 1: 92–96. DOI: 10.17116/kardio20158192-96
10. Колсанов А.В., Манукян А.А., Зельтер П.М., Чаплыгин С.С., Капишников А.В. Виртуальное моделирование операции на печени на основе данных компьютерной томографии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016; 21(4): 16–22. DOI: 10.16931/1995-5464.2016416-22
11. Батрашов В.А., Ветшев П.С., Сергеев О.Г., Юдаев С.С. Диагностика и лечение атипичной параганглиомы шеи. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2009; 4(2): 125–127.
12. Shamblyn W.R., ReMine W.H., Sheps S.G., Harrison E.G. Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am. J. Surg.* 1971; 122(6): 732–739. DOI: 10.1016/0002-9610(71)90436-3

References

1. Arakelyan V.S., Gazimagomedov Z.I., Abdulgasanov R.A. The results of diagnosis and surgical treatment of carotid chemodectomas. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2015; 2: 72–80 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.02.07
2. Gazimagomedov Z.I. Paragangliomas of the neck. *Kreativnaya Kardiologiya*. 2015; 1: 56–65 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15275/kreatkard.2015.01.06
3. Abdulgasanov R.A., Gazimagomedov Z.I. Modern principles of diagnosis and treatment paragangliomas (hemodectom) neck. *Kompleksnye Problemy Serdechno-Sosudistykh Zabolevaniy*. 2016; 5(1): 71–76 (In Russ., English abstract).

4. Alferova J.S., Surina V.D., Karpov N.V. Current conception of carotid chemodectoma and efficiency of its treatment methods. *Kazanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2017; 98(5): 792–796 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17750/KMJ2017-792
5. Amsalu A., Anderson B., Tesfaye W. Giant malignant carotid body tumor in a 40-year-old woman: a case report from the University of Gondar Hospital. *Ethiop. Med. J.* 2013; 51 (4): 285–291.
6. Paridaans M.P., van der Bogt K.E., Jansen J.C., Nyns E.C., Wolterbeek R., van Baalen J.M., Hamming J.F. Results from craniocaudal carotid body tumor resection: should it be the standard surgical approach? *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2013; 46(6): 624–629. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.08.010
7. Luo T., Zhang C., Ning Y.C., Gu Y.Q., Li J.X., Wang Z.G. Surgical treatment of carotid body tumor: case report and literature review. *J. Geriatr. Cardiol.* 2013; 10(1): 116–118. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5411.2013.01.018
8. Druzhinin D.S., Pizova N.V. Carotid chemodectoma: differential diagnosis according to ultrasound data. *Opukholi Golovy I Shei*. 2012; (1): 46–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/2222-1468-2012-0-1-46-50
9. Mkrtchyan A.N., Aramyan A.P., Miridzhanyan M.M. Surgical treatment of carotid chemodectomas. *Kardiologiya I Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2015; 8(1): 92–96 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/kardio20158192-96
10. Kolsanov A.V., Manukyan A.A., Zelter P.M., Chaplygin S.S., Kapishnikov A.V. Preoperative Virtual Modeling of Liver Based on Computerized Tomography Data. *Annaly Khirurgicheskoy Gepatologii*. 2016; 21(4): 16–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.16931/1995-5464.2016416-22
11. Batrashov V.A., Vetshev P.S., Sergeev O.G., Yudaev S.S. Diagnosis and treatment of atypical paraganglioma of the neck. *Vestnik Natsional'nogo Mediko-Khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*. 2009; 4(2): 125–127 (In Russ.)
12. Shamblin W.R., ReMine W.H., Sheps S.G., Harrison E.G. Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am. J. Surg.* 1971; 122(6): 732–739. DOI: 10.1016/0002-9610(71)90436-3

Вклад авторов

Вачев А.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Дмитриев О.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Зелёва О.В.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Зельтер П.М.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследований, визуализация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Author contributions

Vachev A.N.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Dmitriev O.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — preparation of a draft manuscript; its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Zeleva O.V.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — preparation of a draft manuscript; its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Zelter P.M.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data visualisation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work.

Сведения об авторах / Information about the authors

Вачёв Алексей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой и клиникой факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-4925-0129>

Дмитриев Олег Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии № 1 клиники факультетской хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1307-5063>

Зелева Олеся Владимировна — врач-оториноларинголог первой квалификационной категории отделения оториноларингологии клиники и кафедры оториноларингологии имени академика И. Б. Солдатова федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0143-4655>

Aleksei N. Vachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental and Clinic Head, Department and Clinic of Faculty Surgery, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-4925-0129>

Oleg V. Dmitriev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Departmental Head, Department of Cardiovascular Surgery No.1, Clinic of Faculty Surgery, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1307-5063>

Olesya V. Zeleva — Otolaryngologist of the First Qualification Category, Department and Clinic of Otorhinolaryngology named after Academician I.B. Soldatov, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0143-4655>

Зельтер Павел Михайлович* — ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-1346-5942>

Контактная информация: e-mail: pzelter@mail.ru,
тел.: +7 (917) 942-12-34;

ул. Ново-Садовая, д. 106л, к.1, кв. 98, г.Самара,
443068, Россия

Pavel M. Zelter* — Research Assistant, Department of Radiology and Radiotherapy with the course of Medicine Informatics, Samara State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-1346-5942>

Contact information: e-mail: pzelter@mail.ru, tel.:
+7 (917) 942-12-34;

Novo-Sadovaya str., 106l, bldg. 1, 98, Samara, 443068,
Russia

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

СЛУЧАЙ ЛЕПРОМАТОЗНОЙ ЛЕПРЫ

Е. Ю. Янчевская¹, В. В. Дуйко², О. А. Меснянкина^{1,*}, Ю. Ю. Левичева²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проезд Н. Островского, д. 3, г. Астрахань, 414057, Россия

Аннотация

В статье представлено описание клинического случая лепроматозной лепры. Несмотря на sporadическую заболеваемость лепрой в России, представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость сохранения настороженности клиницистов в отношении лепры, пристального внимания и углубленного изучения анамнеза заболевания как в эндемичных, так и, ввиду активных миграционных и туристических потоков, в неэндемичных регионах, поскольку своевременная диагностика данного микобактериоза может представлять значительные сложности.

Ключевые слова: лепра, лепроматозный тип, микобактериоз, *Mycobacterium leprae*

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Янчевская Е.Ю., Дуйко В.В., Меснянкина О.А., Левичева Ю.Ю. Случай лепроматозной лепры. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(2): 144–151. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-144-151>

Поступила 19.12.2019

Принята после доработки 21.02.2020

Опубликована 28.04.2020

A CASE OF LEPROMATOUS LEPROSY

Elena Yu. Yanchevskaya¹, Victor V. Duiko², Olga A. Mesnyankina^{1,*}, Yuliya Yu. Levicheva²

¹ Astrakhan State Medical University, Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

² Research Institute for the Study of Leprosy, N. Ostrovsky passage, 3, Astrakhan, 414057, Russia

Abstract

This article describes a clinical case of lepromatous leprosy. Despite the sporadic incidence of leprosy in Russia, the presented clinical observation demonstrates that clinicians must maintain vigilance with regard to leprosy. Close attention and in-depth study of the history of the disease is required both in endemic and (in view of active migration and tourist flows) non-endemic regions, since timely diagnosis of this mycobacteriosis can present significant difficulties.

Keywords: leprosy, lepromatous type, mycobacteriosis, *Mycobacterium leprae*

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

For citation: Yanchevskaya E.Yu., Duiko V.V., Mesnyankina O.A., Levicheva Yu.Yu. A case of lepromatous leprosy. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(2): 144–151 (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-2-144-151>

Submitted 19.12.2019

Revised 21.02.2020

Published 28.04.2020

Введение

Лепра — хронический гранулематоз, вызываемый *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), уникальными особенностями которого являются длительный инкубационный период, системность поражения, частое развитие инвалидирующих осложнений даже на фоне комбинированной лекарственной терапии [1–3]. Кроме того, сложность изучения заболевания обусловлена невозможностью культивирования возбудителя на искусственных питательных средах, экспериментальное моделирование на животных также сопряжено со значительными трудностями [4].

Российская Федерация относится к низкоэндемичным по отношению к лепре странам, в которых заболеваемость носит спорадический характер [5]. Однако, несмотря на это, лепра продолжает оставаться общемировой проблемой: по данным Всемирной организации здравоохранения, первичная заболеваемость достигает 300 тысяч случаев в год, и тенденции к снижению данного показателя не наблюдается [6].

Расширение торгово-экономических связей, активные миграционные процессы, туризм, с одной стороны, и необычно длительный инкубационный период, наследственная предрасположенность, сложный патогенез, влияние социальных факторов, многообразные клинические проявления и тяжелые последствия заболевания — с другой диктуют необходимость сохранения пристального внимания к проблеме и дальнейшего изучения и расширения возможностей его ранней диагностики. Проблема своевременной постановки диагноза по-прежнему остается актуальной, поскольку спорадическая заболеваемость, отсутствие или недостаточная настороженность, а возможно, и недостаточная информированность специалистов, нетипичные клинические проявления могут являться причиной длительного диагностического этапа, а соответственно, и отсроченной специфической терапии, когда риск развития осложнений существенно возрастает.

Ниже приводим клиническое наблюдение из собственной практики.

Больной И., 1956 года рождения, направлен на консультацию в Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России) с жалобами на высыпания, отек и покраснение кожи лица, «ползание мурашек» и онемение в конечностях, периодическую боль в области спины, снижение чувствительности на коже верхней половины тела.

Анамнез заболевания. Больным себя считает в течение года, когда стал замечать изменение кожных покровов, однако за медицинской помощью не обращался. В начале сентября 2018 г. обратился к дерматологу Володарской центральной районной больницы, был направлен в Областной кожно-венерологический диспансер (ОКВД) г. Астрахани с диагнозом: Аллергическая крапивница? После осмотра дерматологом амбулаторного отделения № 1 ОКВД пациент для исключения лепры направлен в ФГБУ «НИИЛ» Минздрава России.

Эпидемиологические данные:

Из перенесенных заболеваний отмечает ОРВИ, туберкулез с 2014 г. Проживает в Володарском районе Астраханской области, который является эндемичным по лепре. Со слов больного, имел контакт с родственником, больным лепрой (умер в 2013 г.).

Анамнез жизни. Уроженец Володарского района Астраханской области, рос и развивался нормально. Периодически работал разнорабочим. Три раза был женат. По первым двум бракам — вдовец, с 3-й женой в разводе. Имеет 9 детей от разных браков. Контакты с детьми и бывшей супругой не поддерживает. Социально неблагополучен, 3 раза находился в местах лишения свободы, последний раз в 2013 г. Проживает один в частном доме без удобств, не работает.

Аллергологический анамнез спокоен.

Объективный статус. Состояние средней степени тяжести. Правильного телосложения, пониженного питания. Сознание не нарушено, во времени и пространстве ориентирован правильно. Контактен. Видимых патологических изменений

конъюнктивы глаз и глазного яблока нет. Дыхание через нос свободное выделения из носа отсутствуют. Частота дыхательных движений — 16 в минуту, в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, ясные, чистые. ЧСС = PS = 76 ударов в минуту, АД — 120/70 мм рт. ст. Язык влажный, чистый. Живот на уровне реберных дуг, доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный во всех отделах. Метеоризма нет. Печень и селезенка не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Стул оформленный, регулярный.

Кожный статус: Патологический процесс локализован преимущественно на кожном покрове лица и шеи. Высыпания на коже носят полиморфный характер, представлены эритематозными пятнами, папулами, инфильтратами. Ладони и подошвы, волосистая часть головы, подмышечные и подколенные ямки, кожа промежности — интактны. Рефлекторный дермографизм ослаблен.

На коже лица отмечается диффузная инфильтрация, пятна и бляшки. На коже лица в проекции скуловой дуги, височной области симметрично расположенные эритематозно-пигментные пятна, без четких контуров, переходящие на боковую и заднюю поверхность шеи. Кожа в зоне инфильтрации напряжена, глянцевидна, рисунок сглажен. На височной области с обеих сторон бугорки и узлы (лепромы) размерами от 0,5 до 1,5 см, плотной эластичной консистенции. Естественные морщины и складки в области лба, латеральной орбитальной области с обеих сторон, над переносицей и подбородке, щеках, а так-

же носогубной складке глубокие, «погружены» в окружающие ткани (формирование *facies leonine*) (рис. 1А, Б).

Отмечается разреженность бровей в медиальной части, в латеральной части волосы отсутствуют полностью. Кожа рук сухая с участками шелушения, до средней трети плеч наблюдается поверхностная эритематозная инфильтрация, без четких границ, отсутствие пушковых волос (рис. 2А, Б).

На коже нижних конечностей диффузная инфильтрация до средней трети бедра красносинюшного цвета, сливного характера. На коже ягодиц с переходом на бедра — сетчатое ливедо (рис. 3). На подошвенной части стопы участки гиперкератоза. Ногтевые пластинки на нижних конечностях желтого цвета, утолщены, деформированы, отмечается подногтевой гиперкератоз по наружному краю.

Со стороны периферической нервной системы: поверхностные виды чувствительности на нижних конечностях снижены (температурная, болевая) от кончиков пальцев до середины бедра. В области верхней половины тела отмечается выпадение болевой чувствительности, аналгезия кожи в области шеи, грудной клетки, живота, спины, верхних конечностей, температурная и тактильная гипостезия.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования

Общий анализ крови от 05.10.2018 г.: эритроциты — $4,07 \times 10^{12}/л$, цветной показатель — 0,9; гемоглобин — 126 г/л, лейкоциты — $5,4 \times 10^9/л$;



Рис. 1. Клинические проявления лепры на коже лица у больного И., 63 лет.

Fig. 1. Clinical manifestations of leprosy on the patient's skin of the face. Patient I., 63 years old.

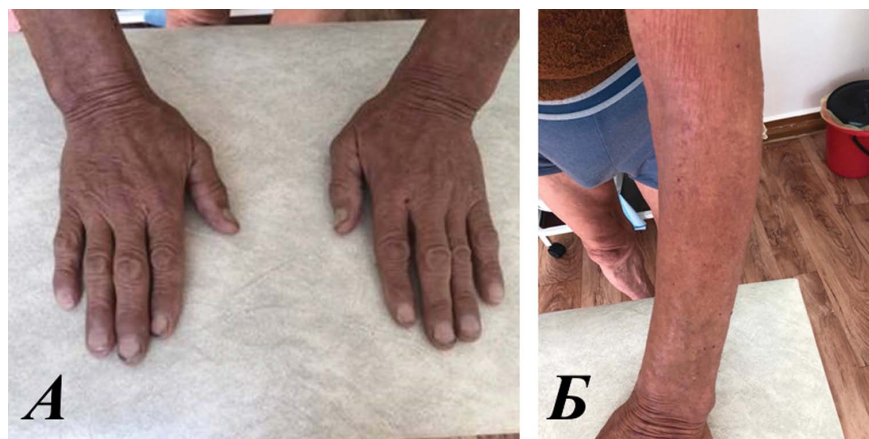


Рис. 2. Клинические проявления лепры на коже кистей у больного И., 63 лет.
Fig. 2. Clinical manifestations of leprosy on the patient's skin of the hands. Patient I., 63 years.



Рис. 3. Клинические проявления лепры на коже бедер у больного И., 63 лет.
Fig. 3. Clinical manifestations of leprosy on the patient's skin of the thighs. Patient I., 63 years.

базофилы — 1%, эозинофилы — 2%, нейтрофилы сегментоядерные — 58%, лимфоциты — 31%, моноциты — 8%, СОЭ — 26 мм/ч.

Общий анализ мочи от 05.10.2018 г.: уд. вес — 1014; прозрачность — полная; белок, сахар, ацетон, желчные пигменты — отриц.; эпит. кл. — 0–1–1 в поле зрения; эритроциты неизмененные — 0–1–1 в поле зрения.

Биохимический анализ крови от 05.10.2018 г.: общий белок — 68,6 г/л; альбумин — 31,9 г/л; билирубин общий — 17,1 мкмоль/л; билирубин прямой — 7,7 мкмоль/л; креатинин — 88,4 мкмоль/л; мочевины — 5,0 мкмоль/л; АСТ — 0,99 мкмоль/л; АЛТ — 0,88 мкмоль/л; гамма-глутамилтрансфераза — 38,4 ед/л; глюкоза — 4,0 ммоль/л; холестерин — 5,16 ммоль/л; триглицериды — 86,4 мг/дл; бета-липопротеиды — 45,2 усл. ед.; щелочная фосфатаза — 300,1 усл. ед.

Серологическое исследование (иммуноферментный анализ — ИФА) от 19.10.2018: уровень антител к DIS-BSA IgG — 0,13 (норма: 0,20); уровень антител к DIS-BSA IgM — 0,40 (норма: 0,15); ЦИК — 15,5% (норма: <10).

Кровь на ВИЧ (ИФА), МР, HBSAg (ИФА), HCVAg (ИФА) от 19.10.2018 — отрицательна.

Гистологическое исследование кожи щеки справа, протокол № 4352/ЛПУ-903 от 25.10.2018:

в исследованных серийных срезах доставленного материала — кожа. В эпидермисе умеренный гиперкератоз с очагами отслоения рогового слоя, местами выраженный акантоз, встречаются очажки вакуолизации эпидермоцитов и роговые кисты; в верхней части дермы очаги отложений бесструктурных масс, очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации с примесью плазмочитов, единичных эозинофилов и крупных клеток со светлой, вакуолизированной цитоплазмой. При окраске по Циль-Нильсону микобактерии не обнаружены.

Никотиновая проба — (+) положительная от 05.10.2018.

Результаты бактериоскопического исследования соскобов слизистой носа и скарификаций кожи от 03.10.2018 г. приведены в таблице.

По результатам ультразвукового исследования УЗ-признаки диффузных изменений паренхимы печени, хронического холецистита, диффузной струмы щитовидной железы, микролитиаза почек.

Заключение электронейромиографии: признаки умеренно выраженного демиелинизирующего поражения двигательных и сенсорных волокон периферических нервов верхних конечностей по полиневритическому типу.

Таблица. Бактериоскопическое исследование соскобов слизистой носа и скарификатов кожи (БИН-бактериоскопический индекс)**Table.** Bacterioscopic examination of scrapings of the nasal mucosa and skin scarifications (БИН- bacterioscopic index)

Место взятия материала	Гомогенные	Зернистые	Зерна	БИН
Мочка уха справа	0	0	0	0
Мочка уха слева	0	0	0	0
Надбровная дуга справа	0	0	0	0
Надбровная дуга слева	7	0	0	1+
Щека справа (узел)	54	9	24	2+
Нос	43	4	17	2+
Локоть правой руки	0	0	0	0
Колено левой ноги	0	0	0	0
БИН	13,0 +	1,63+	5,13+	0,56+

Консультирован неврологом, диагноз: Хроническая специфическая полинейропатия с трофическими и чувствительными нарушениями. Люмбалгия с умеренным болевым синдромом. Признаки деформирующего спондилоартроза.

На основании жалоб больного, анамнеза и клинической картины заболевания, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования выставлен диагноз основной — лепра, лепроматозный тип (LL). Активная стадия.

Осложнение основного заболевания: Хроническая специфическая полинейропатия с трофическими и чувствительными нарушениями.

Сопутствующий диагноз: Люмбалгия с умеренным болевым синдромом. Признаки деформирующего спондилоартроза. Хронический холецистит, стадия ремиссии. Хронический панкреатит, стадия ремиссии.

Подано экстренное извещение № 3641 от 05.10.2018 г.

Лечение: в соответствии со Стандартом специализированной медицинской помощи при лепре, активной стадии, утв. Минздравом России от 22.02.2013 г., назначено: дапсон 100 мг ежедневно, рифампицин 600 мг 1 раз в месяц.

С учетом потенциального риска развития нежелательных эффектов терапии (нейротоксичность, гематотоксичность, гепатотоксичность) и для профилактики инвалидизирующих осложнений лепрозного процесса назначены гепато- и нейропротекторы.

Заключение

Заболеваемость лепрой в России благодаря комплексным противоэпидемическим мероприятиям носит устойчивый спорадический характер, в связи с чем настороженность клиницистов несколько ослабевает, время диагностического поиска удлиняется, что увеличивает риски воз-

никновения осложнений лепрозного процесса у пациента. В настоящее время доказано, что среди членов семей больных лепрой чаще заболевают кровные родственники [7]. Подтверждением этому являются новые случаи заболевания, выявляемые, в основном, в семьях больных лепрой [8]. Приведенный клинический случай демонстрирует необходимость сохранения настороженности клиницистов в отношении лепры, поскольку начальные проявления данного микобактериоза могут носить неспецифический характер, протекать «под маской» других дерматозов [9], иметь малосимптомный и слабовыраженный характер. Кроме того, описанное клиническое наблюдение доказывает важную роль пристального внимания и углубленного изучения анамнеза заболевания как в эндемичных, так и, ввиду активных миграционных и туристических потоков, в неэндемичных регионах.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no specific funding was received for this research.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki). От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и публикацию фотоматериалов (дата подписания 09.10.2019 г.).

Compliance with ethical principles

The study was conducted in compliance with the standards formulated in the Declaration of Helsinki. The patient gave his written voluntary informed consent to publication of the clinical case and photomaterials (signed 09.10.2019).

Список литературы

1. Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Лепра: современные представления о путях передачи. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 123–130. DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-123-130
2. Меснянкина О.А., Дуйко В.В. Качество жизни и особенности ведения больных лепрой. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2013; 2: 55–58.
3. Дегтярев О.В., Иншина Е.А., Метревели Г.В., Янчевская Е.Ю. Рецидивы лепры. *Астраханский медицинский журнал*. 2015; 10(3): 6–14.
4. Truman R.W., Singh P., Sharma R., Busso P., Rougemont J., Paniz-Mondolfi A., et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(17): 1626–1633. DOI: 10.1056/NEJMoa1010536
5. Дуйко В.В. Особенности организации противолепрозных мероприятий в России на современном этапе. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; 2: 31–32.
6. *Global Leprosy Strategy 2016–2020: Accelerating towards a leprosy-free world*. World Health Organization; 2019 [updated 25.10.2019]. Available mode: <https://www.who.int/lep/strategy/en/>
7. Moet F.J., Pahan D., Schuring R.P., Oskam L., Richardus J.H. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J. Infec. Dis.* 2006; 193(3): 346–353. DOI: 10.1086/499278
8. Сароянц Л.В., Арнаутова К.Ш., Дуйко В.В., Наймов В.З. Случай семейной лепры. *Клиническая дерматология и венерология*. 2018; 17(5): 47–51. DOI: 10.17116/klinderma20181705147
9. Семёнова В.Г., Карамова А.Э., Нефёдова М.А. Лепра под «маской» туберкулеза кожи — трудности диагностики. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2017; (6): 91–99. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99

References

1. Yanchevskaya E.Yu., Mesnyankina O.A. Leprosy: modern views on the modes of its transmission. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 123–130 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2019-26-4-123-130
2. Mesnyankina O.A., Duiko V.V. Quality of life and treatment of patients with leprosy. *Rossiiskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney*. 2013; 2: 55–58 (In Russ.).
3. Degtyarev O.V., Inshina E.A., Metreveli G.V., Yanchevskaya E.Yu. Leprosy relapses. *Astrakhanskii Meditsinskii Zhurnal*. 2015; 10(3): 6–14 (In Russ., English abstract).
4. Truman R.W., Singh P., Sharma R., Busso P., Rougemont J., Paniz-Mondolfi A., et al. Probable zoonotic leprosy in the southern United States. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(17): 1626–1633. DOI: 10.1056/NEJMoa1010536
5. Duiko V.V. The characteristics of organization of anti-leprosy activities in Russia. *Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2013; 2: 31–32 (In Russ., English abstract).
6. *Global Leprosy Strategy 2016-2020: Accelerating towards a leprosy-free world*. World Health Organization; 2019 [updated 25.10.2019]. Available mode: <https://www.who.int/lep/strategy/en/>
7. Moet F.J., Pahan D., Schuring R.P., Oskam L., Richardus J.H. Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J. Infec. Dis.* 2006; 193(3): 346–353. DOI: 10.1086/499278
8. Saroyants L.V., Arnaudova K.Sh., Duiko V.V., Naumov V.Z. The case of family leprosy. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2018; 17(5): 47–51 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/klinderma20181705147
9. Semenova V.G., Karamova A.E., Nefedova M.A. Leprosy in the guise of skin tuberculosis — complexities of diagnostics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017; (6): 91–99 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99

Вклад авторов

Янчевская Е.Ю.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Дуйко В.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, его критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Меснянкина О.А.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Левичева Ю.Ю.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр черновика рукописи с внесением ценного замечания интеллектуального содержания.

Утверждение окончательного варианта статьи — принятие ответственности за все аспекты работы, целостность всех частей статьи ее окончательный вариант.

Author contributions

Yanchevskaya E.Yu.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — preparation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Duiko V.V.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — preparation of a draft manuscript, its critical review with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Mesnyankina O.A.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — preparation of a draft manuscript.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Levicheva Yu.Yu.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical review of a draft manuscript with the introduction of valuable intellectual content.

The approval of the final version of the article — the acceptance of responsibility for all aspects of the work, the integrity of all parts of the article and its final version.

Сведения об авторах / Information about the authors

Янчевская Елена Юрьевна — кандидат медицинских наук, доцент, и. о. заведующей кафедрой дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0002-3741-4528>.

Elena Yu. Yanchevskaya — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Acting Departmental Head, Department of Dermato-venereology, Astrakhan State Medical University.

<http://orcid.org/0000-0002-3741-4528>.

Дуйко Виктор Васильевич — доктор медицинских наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-0606-7316>.

Меснянкина Ольга Александровна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0003-1599-301X>.

Контактная информация: тел.: +7 (8512) 52-41-43; e-mail: olga_mesnyankina@mail.ru,

ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия

Левичева Юлия Юрьевна — заведующая клиническим отделением федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<http://orcid.org/0000-0002-1962-4193>.

Victor V. Duiko — Dr. Sci. (Med.), Director, Research Institute for the Study of Leprosy.

<https://orcid.org/0000-0002-0606-7316>.

Olga A. Mesnyankina* — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Dermatovenereology, Astrakhan State Medical University.

<http://orcid.org/0000-0003-1599-301X>.

Contact information: tel.: +7 (8512) 52-41-43; e-mail: olga_mesnyankina@mail.ru,

Bakinskaya str., 121, Astrakhan, 414000, Russia

Yuliya Yu. Levicheva — Departmental Head, Clinical Department, Research Institute for the Study of Leprosy.

<http://orcid.org/0000-0002-1962-4193>.

